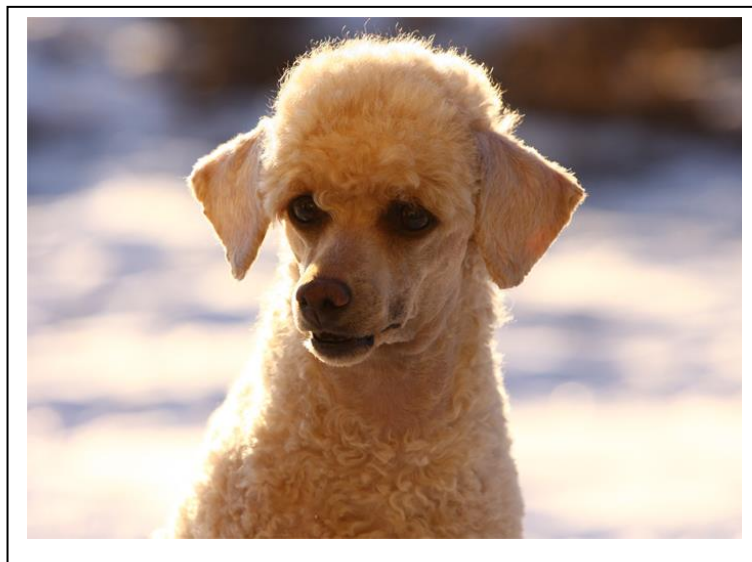




Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Glukosmetabolism och fysiologiska variationer hos hundar

Linda Lundström



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2013: 31

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2013



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Glukosmetabolism och fysiologiska variationer hos hundar

Glucose metabolism and physiological variations in dogs

Linda Lundström

Handledare:

Katja Höglund och Josefin Söder, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Examinator:

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2013

Omslagsbild: Linda Lundström

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2013: 31
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

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

Nyckelord: glukosmetabolism, fysiologisk variation, hund, glukos, insulin, fruktosamin, stressinducerad hyperglykemi, postprandial

Key words: glucose metabolism, physiological variations, dog, glucose, insulin, fructosamine, stress induced hyperglycemia, postprandial

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	3
Bakgrund – glukosmetabolism.....	3
Absorption.....	3
Upplagring.....	4
Frisättning.....	4
Hormonreglering	4
Fruktosamin.....	6
Faktorer som påverkar glukosmetabolismen.....	6
Foderintag.....	6
Ålder och kön	7
Stress	8
Fruktosamin.....	9
Glukoskoncentration och proteinkoncentration	9
Individvariationer och kritisk differens.....	9
Diskussion	9
Litteraturförteckning	12

SAMMANFATTNING

Glukosmetabolism är ett viktigt område inom djursjukvården. För att diagnosticera olika sjukdomstillstånd relaterade till glukosmetabolismen kan man mäta glukos-, insulin- eller fruktosaminkoncentrationen i blodet. Koncentrationen av dessa parametrar påverkas av olika fysiologiska faktorer.

Faktorer som ökar glukoskoncentrationerna i blodet hos både hundar och katter är stress och kolhydratinnehållande måltid. Valpar har högre blodglukoskoncentration än vuxna hundar, medan gamla hundar har högre insulinkoncentration i blodet än yngre hundar. Hundens kön påverkar varken glukos- eller insulinkoncentrationen.

Fruktosamin speglar den medelkoncentration av glukos som djuret haft i blodet de senaste 1-3 veckorna. Fruktosamin är glykerade blodproteiner och blodkoncentrationen av dessa påverkas huvudsakligen av den medelkoncentration av blodglukos djuret haft de senaste veckorna samt av blodproteinernas komposition och koncentration.

På grund av att det finns flera faktorer som tillfälligt påverkar djurets blodglukoskoncentration kan det vara osäkert att enbart mäta ett djurs blodglukoskoncentration vid utvärdering av dess glukosmetabolism. Mer tillförlitliga resultat kan fås vid kombination av flera analysparametrar så som glukos- och fruktosaminkoncentrationen, men hänsyn måste fortsatt tas till påverkande faktorer och individuella variationer.

SUMMARY

Glucose metabolism is an important area in veterinary medicine. Different blood parameters can be measured to diagnose abnormalities in glucose metabolism, for example glucose, insulin and fructosamine. These parameters are affected by a range of physiological factors.

Factors that elevate the blood glucose concentration in both dogs and cats are stress and a meal rich in carbohydrates. Puppies generally have higher blood glucose concentration than adult dogs. Old dogs have higher blood insulin concentration than young dogs. Neither glucose- nor insulin concentration is affected by the gender of the dog.

Fructosamines reflect the concentration of blood glucose the animal has had the last 1-3 weeks. Fructosamines are glycated serum proteins. The main factors affecting blood concentration of fructosamine is the average glucose concentration over the last few weeks and the concentration and composition of blood proteins.

Solely measuring the blood glucose concentration when evaluating an animal's glucose metabolism can be a risk, because several factors affect the blood glucose concentration. More adequate result can be obtained when combining several parameters, such as glucose and fructosamine, but affecting factors and individual variation must still be taken into consideration.

INLEDNING

Glukosmetabolismen är ett stort område inom djursjukvården. Om glukosmetabolismen inte fungerar kan djuret drabbas av diabetes mellitus. Hundar och katter har liknande incidens av diabetes mellitus, omkring 1 på 100 till 1 på 500 djur (Feldman & Nelson, 2004; Panciera et al., 1990). Som kliniker finns det flera olika blodparametrar man kan analysera för att undersöka om det finns rubbningar i glukosmetabolismen. Glukos- och insulinkoncentrationen i blodet är båda parametrar som är av vikt vid diagnostik av bland annat diabetes mellitus och insulinom (Feldman & Nelson, 2004). Fruktosamin är ytterligare en viktig parameter som används för att ta reda på hur ett djurs glukoskoncentration har sett ut de senaste veckorna (Jensen, 1992).

Vanligtvis så tolkar man sitt analyserade mätvärde med ett för populationen framtaget referensintervall. Detta är det enda sättet att utvärdera resultatet vid en första provtagning hos en individ. Det finns även andra metoder för att tolka en hunds provsvar, till exempel att använda djuret som sin egen kontroll men detta kräver flera på varandra följande provtagningar (Jensen & Aaes, 1992).

Syftet med denna litteraturstudie är främst att undersöka hur olika fysiologiska variationer så som ålder, stressnivå och foderintag kan påverka glukos- och insulinkoncentrationerna hos hundar. Dessutom undersöks vad som påverkar fruktosaminkoncentrationerna och en redogörelse görs för vad kritisk differens är och hur man kan använda sig av det vid provsvarstolkning. Jämförelser med katt kommer också att göras.

MATERIAL OCH METODER

För att hitta artiklar använde jag mig av databaserna CAB Abstracts och PubMed och gjorde en del sökningar i Google Scholar. Funna artiklars referenslistor utnyttjades för att hitta ytterligare information. Sökord som användes var främst dog, canine, cat, feline, postprandial glucose, blood glucose, stress-induced hyperglycemia, fasting glucose och fructosamine. Kurslitteratur till veterinärprogrammet har jag hittat på veterinärbiblioteket vid klinikcentrum, Uppsala. Litteraturen har begränsats genom att bara använda artiklar på engelska samt till studier som gjorts på friska individer.

LITTERATURÖVERSIKT

Bakgrund – glukosmetabolism

Absorption

Kolhydrater finns i olika former, från monosackarider, exempelvis glukos och fruktos, till större komplex av polysackarider som stärkelse, glykogen och cellulosa. Med hjälp av enzymet amylas från pankreas bryter hundar ned polysackarider till mindre komplex som i sin tur slutligen bryts ner till monosackarider med hjälp av enzymer från tunntarmens epitelceller. Växternas cellulosa kan dock inte brytas ned av dessa enzymer (Sjaastad et al., 2010). Absorptionen av glukos till epitelcellerna sker sedan genom aktiv transport med en natrium-

glukos symport. Glukosmolekylerna förflyttas sedan till portavenen via ytterligare en transportör, Glut-2 (Harvey & Ferrier, 2010).

Upplagring

Metabolismen hos karnivorer skiftar mellan två olika stadier, det absorptiva och det postabsorptiva. Under det absorptiva stadiet utnyttjar kroppen energi som kommer till blodet via upptag från tarmen medan man i det postabsorptiva måste utnyttja energi som finns upplagrad i kroppen. Via portavenen är levern det första organet som nås av den glukos som tas upp i tarmen. I levern lagras en del glukos som glykogen medan en del görs om till lipider. Glukos transporteras också till muskelceller, även där lagras det som glykogen. Fettväv kan också ta upp glukos och då görs det om till triglycerider. Levern mottar och processar glukoset som tas upp ur tarmen, innan det når systemcirkulationen. Detta leder till att blodglukoskoncentrationen kan hållas nere till viss grad även direkt efter en måltid. Glykogenbildningen pågår under tiden som det finns hög glukoskoncentration i blodet och fram tills dess att glykogenets massa utgör ca fem procent av leverns massa. Om koncentrationen av blodglukos fortfarande är förhöjd gör levern triglycerider av detta glukos och producerar very-low-density lipoproteins (VLDL). Dessa kan sedan frigöra fria fettsyror som kan tas upp i fettväven eller användas som energi av olika vävnader (Sjaastad et al., 2010).

Frisättning

I det postabsorptiva stadiet använder sig djuren av de förråd av glykogen och lipider som byggdes upp efter måltiden. För att frigöra energi bryter man även ner vävnadsproteiner. Att behålla en jämn glukoskoncentration i blodet är nödvändigt då vissa organ är helt beroende av glukos som energi, till exempel hjärnan, erythrocyter och njurens märg. Levern är även nu ett mycket viktigt organ då den bland annat kan frisätta glukos genom glykogenolys och glukoneogenes. Glykogenförråden är bara tillräckliga för att upprätthålla glukoskoncentrationerna i några timmar. Därefter blir glukoneogenesen allt viktigare (Sjaastad et al., 2010). Glukoneogenesen sker främst i levern men efter en längre period av fasta kommer även njurarna att spela en viktig roll. Under glukoneogenesen används intermediärer av glykolysen och citronsyracykeln till att producera glukos. De viktigaste prekursorerna är glycerol, laktat och α -ketosyror (Harvey & Ferrier, 2010). Under det postabsorptiva stadiet börjar de vävnader som kan, att använda lipider som främsta energikälla. Detta då man vill säkerställa tillgången på glukos för de vävnader som är beroende av det (Sjaastad et al., 2010).

Hormonreglering

Insulin

I Langerhans cellöar i pankreas finns β -celler som producerar insulin samt α -celler som producerar glukagon. Dessa hormoner verkar för att upprätthålla en jämn koncentration av glukos i blodet. Utsöndring av insulin stimuleras främst av höga blodglukoskoncentrationer. Ett förhöjt blodglukos till följd av en måltid leder till ökad insulin- och minskad glukagonfrisättning. Stimulerad insulinfrisättning får man även efter ett proteinrikt födointag,

då man får förhöjd aminosyrakoncentration i blodet. Gastrointestinala hormoner, till exempel gastric-inhibitory polypeptide (GIP) som frisätts från tunntarmen efter födointag, bidrar också till att insulin utsöndras. Insulinfrisättningen hämmas däremot när det råder brist på energisubstrat i blodet. Frisättningen dämpas även under perioder av stress, då stimulering av sympatiska nervsystemet ger frisättning av adrenalin, vilket motverkar insulinfrisättning.

Insulin verkar genom att binda till en specifik kinas-länkad receptor. Denna receptor finns i cellmembranet i de flesta vävnader och signalering leder till en kinaskaskad och slutligen till diverse olika biologiska effekter. De snabbaste effekterna är ökat intag av glukos i muskel- och fettväv, vilket inträffar bara några sekunder efter att insulin bundit till sin receptor. Detta sker genom att öka antalet glukos transportörer (GLUT-4) i cellmembranen. Insulin har anabola effekter på kolhydratmetabolismen då den stimulerar syntes av glykogen i lever och muskler samt hämmar glykogenolysen och glukoneogenesen. Fettväven svarar även på insulin genom att minska utsöndringen av fettsyror och öka uppbyggnaden av triglycerider. I de flesta vävnader stimulerar insulin ett ökat upptag av aminosyror och ökad proteinsyntes (Harvey & Ferrier, 2010). De flesta vävnader har GLUT-4 och är alltså ”insulinberoende” för att kunna ta upp större mängder glukos, medan en del vävnader har andra glukotransportörer vilka inte kräver insulin för glukosupptag. Exempel på ”insulinberoende” vävnader är hjärnan, levern och erytrocyterna (Sjaastad et al., 2010).

Glukagon

Glukagon har motsatt effekt jämfört med insulin. Utsöndring av glukagon stimuleras primärt av låga blodglukoskoncentrationer. Aminosyror i blodet stimulerar till utsöndring av både insulin och glukagon. Om enbart insulin stimulerades skulle det kunna leda till hypoglykemi hos strikta karnivorer som via födan nästan uteslutande får i sig proteiner. Glukagonfrisättning hämmas främst av förhöjd blodglukoskoncentration och insulin. Glukagon har katabola effekter som strävar efter att höja blodglukoskoncentrationen. Levern är glukagons främsta målorgan, men glukagon har även effekt på fettväven där lipolys stimuleras (Sjaastad et al., 2010). Via en G-proteinkopplad receptor stimuleras glykogenolys och glukoneogenes i levern (Harvey & Ferrier, 2010).

Adrenalin och sympatiska nervsystemet

Adrenalin och det sympatiska nervsystemet har kraftigast effekt på metabolismen under stress och hög fysisk ansträngning. Effekterna av adrenalin liknar glukagons, det vill säga glykogenolytisk och lipolytisk.

Glukokortikoider

Glukokortikoider krävs i låg koncentration både för att glukoneogenesen och lipolysen ska fungera. Detta då hormonerna krävs för att enzymer, nödvändiga i dessa två processer, ska kunna syntetiseras. Även kortisol har motsatt effekt mot insulin (Sjaastad et al., 2010).

Fruktosamin

I blodet binds glukos till hemoglobin och serumproteiner via en icke-enzymatisk reaktion. Dessa glykerade proteiner speglar den glukoskoncentration som varit i blodet under proteinernas livslängd. Glykerat serumprotein kallas fruktosamin. Mätning av detta gör det möjligt att genom enbart en provtagning utvärdera den genomsnittliga glukoskoncentrationen djuret haft de senaste veckorna eller månaderna, beroende på valt proteins livslängd (Kawamoto et al., 1992). Hemoglobin har en halveringstid på 120 dagar hos hundar medan serumproteiner har ca 8-10 dagars halveringstid. Glykerat hemoglobin kan också mätas men det är fruktosamin som vanligtvis mäts hos hundar och katter och då kan man alltså utvärdera glukoskoncentrationen som djuret haft de senaste 1-3 veckorna (Jensen, 1992).

Faktorer som påverkar glukosmetabolismen

Foderintag

Stärkelse är den komponent i födan som huvudsakligen avgör blodglukoskoncentrationen postprandialt, det vill säga efter en måltid (Nguyen et al., 1998). Stärkelse som finns i växter består av ett stort antal glukosmolekyler sammanlänkade med α -glykosidbindningar (Sjaastad et al., 2010).

Elliott et al. (2012) visade att foder som har lägre innehåll av kolhydrater ger både lägre topp- samt snittkoncentration av glukos i blodet efter foderintag jämfört med foder innehållande högre nivåer av kolhydrater. Med ett lägre innehåll av kolhydrater menas här 25 % av metaboliserbar energi (ME) i fodret jämfört med 45 % samt 55 %. Av hundarna som åt fodret med lägst innehåll av kolhydrater fick drygt en tredjedel ingen förhöjning av blodglukoskoncentrationen jämfört med basalkoncentrationen. Vid intag av de övriga fodren fick alla hundar i studien förhöjda glukoskoncentrationer. Tolv timmar efter en måltid med något av de två kolhydratfattiga fodren var det totalt en femtedel av hundarna som fortfarande inte fått ner sina glukoskoncentrationer till basalnivån. Efter att hundarna ätit fodret som innehöll mest kolhydrater hade alla glukoskoncentrationen nere vid basalnivån inom samma period. Fodret med lägst kolhydratinnehåll gav också lägst toppkoncentration av insulin. Samma foder gav också den högsta insulinkoncentrationen 12 timmar efter foderintaget. För drygt en tiondel av hundarna sjönk inte insulinkoncentrationerna till basalnivån inom 12 timmar efter födointaget, detta oavsett foder.

Hundar som får mat en gång per dag kommer hinna få lägre blodglukoskoncentration innan nästa måltid, jämfört med hundar som äter två mål mat per dag. Basalnivåerna av insulin skiljer sig däremot inte. Under ett dygn varierar både glukos- och insulinkoncentrationerna hos en individ mycket, men hundar som får sin mat uppdelad på två tillfällen håller sin glukoskoncentration generellt närmare sin basala nivå sett över hela dygnet. Insulinkoncentrationen däremot har större fluktuationer hos de djur som utfodras två gånger per dag (Lubbs et al., 2010).

Katters glukosmetabolism skiljer sig från hundars. Efter en glukosladdad måltid når hundar sin toppkoncentration av blodglukos efter 60 minuter. Redan då har katter högre

glukoskoncentrationer jämfört med hundar men först 120 min efter måltiden inträffar katters toppkoncentration. Detta tros bero på ett långsammare upptag från tarmen hos katter samt ett långsammare upptag i cellerna från blodet. Hundar får ett kraftigt insulinsvar med förhöjda koncentrationer 30 – 120 minuter efter måltiden. Katter får en betydligt mindre ökning av insulinkoncentrationerna, med en låg topp 210 minuter efter födointaget (Hewson-Hughes et al., 2011a).

Om katters och hundars glukosmetabolism jämförs efter intag av ett torrfoder med högt innehåll av stärkelse (total stärkelse 31,7 g/100 g) ses stora skillnader mellan djurslagen. Katter har då förhöjd glukoskoncentration från 11 timmar efter foderintaget och det håller sig högt till åtminstone 19 timmar har passerat. Hundar däremot har en mindre ökning av glukoskoncentrationen och det är enbart 7 timmar efter födointaget som man kan mäta en signifikant skillnad från basalnivån. Hundarnas insulinkoncentration var förhöjd mellan 2- och 8 timmar efter måltiden medan katterna hade förhöjt insulin under perioderna 3 - 8 och 11 - 17 timmar efter måltiden (Hewson-Hughes et al., 2011b).

Glukos från blodet tas via aktiv transport in i cellerna. Denna transport upprätthålls av en koncentrationsgradient av glukos, då intracellulärt glukos görs om till glukos 6-fosfat. Fosforylering sker med hjälp av glukokinas och/eller hexokinas (Hewson-Hughes et al., 2011a). Hexokinas har hög affinitet för glukos men ett lågt V_{max} . Glukokinas däremot har en lägre affinitet men ett högt V_{max} (Harvey & Ferrier, 2010). Glukokinas är alltså effektivt vid höga glukoskoncentrationer, som efter en måltid, och kan snabbt fosforylera och ”fånga” glukoset inne i cellerna och på det viset sänka blodglukoskoncentrationen (Hewson-Hughes et al., 2011a). Katter saknar i motsats till hundar, glukokinasaktivitet (Ballard, 1965).

Ålder och kön

Hos unga hundar påverkas blodglukoskoncentrationen av åldern. I en japansk studie visade man att hundvalpar vid några månaders ålder har högre glukoskoncentrationer än hundar som är omkring ett år gamla. Hundarna i den yngsta åldersgruppen (4-5 månader) hade de högsta blodglukoskoncentrationerna. Glukoskoncentrationen sjönk sedan för varje åldersgrupp och var lägst hos den äldsta gruppen i studien, vilket var hundar som var 10 - 11 månader gamla (Sako et al., 2011). I en annan, äldre, undersökning har man sett liknande resultat, att unga valpar hade högre glukoskoncentrationer jämfört med hundar vid cirka ett års ålder (McKelvie et al., 1966). Mori et al. (2012) visade också att den yngsta åldersgruppen (0-2 år) hade de högsta glukoskoncentrationerna. Dessutom sågs att glukoskoncentrationen sedan verkade ha en tendens att sjunka med ökad ålder. Skillnaderna var dock inte signifikanta. McKelvie et al. (1966) fick resultat som i motsats till detta visade att 10-åriga hundar har högre glukoskoncentrationer än 1-åriga.

Ålder påverkar även insulinkoncentrationen i blodet. I en studie såg man att äldre hundar har högre insulinkoncentrationer än yngre hundar. Både medelålders (6-10 år) och gamla hundar (>10 år) hade högre insulinkoncentration jämfört med unga hundar (<2 år) (Mori et al., 2012).

Varken glukos- eller insulinkoncentrationerna påverkas av hundens kön (Sako et al., 2011; Mori et al., 2012; McKelvie et al., 1966).

Stress

Stressorsakad hyperglykemi är resultatet av en synergistisk effekt mellan flera anti-insulinhormoner, så som glukagon, adrenalin och kortisol. Enbart glukagon leder till snabb ökning av blodglukoset men koncentrationen har efter någon timme åter nått sin basala nivå trots fortsatt höga koncentrationer av glukagon. Adrenalin ensamt ger långsammare ökning av blodglukoskoncentrationen och koncentrationen stabiliseras på en förhöjd nivå. Enbart kortisol leder inte till någon förändring alls i blodglukoskoncentrationerna. Alla kombinationer av två av dessa tre hormoner leder till ökade glukoskoncentrationer men kraftigast ökning får man vid kombination av alla tre hormoner (Eigler et al., 1979).

Mc Guinness et al. (1993) visade att en längre tids, 70 timmars, infusion av stresshormonerna glukagon, adrenalin, noradrenalin och kortisol leder till förhöjda glukos- och insulinkoncentrationer hos hundar. Stresshormonerna nådde i kroppen fem gånger högre koncentrationer än normalt, vilket kan ske i mycket stressade situationer. Glukoskoncentrationen steg till två gånger det normala och insulinkoncentrationen till tre. Tarmens upptag av glukos påverkades inte av stresshormonerna. Ökningen av glukos i blodet skedde mestadels på grund av en ökad glukoneogenes medan glykogenolysen var av mindre betydelse. Glukoneogenesen stod för 70 % av leverns ökning i glukosproduktion. Ökningen av glukoneogenesen åstadkoms av ett ökat upptag av prekursorer, så som laktat från muskler och glycerol från fettvävnad, samt även av en förhöjd effekt i de glukoneogenetiska processerna. Leverns blodflöde påverkades inte av stresshormonerna men njuren fick däremot ett något ökat blodflöde.

Stress-inducerad hyperglykemi kan förekomma hos hundar och är ett vanligt problem hos katter (Feldman & Nelson, 2004). Rand et al, (2002) utsatte katter för ett stressmoment i form av en 5 minuters dusch. Både glukos- och laktatkoncentrationen i blodet hos katterna ökade snabbt under försöket. En första höjning av blodglukoskoncentrationen sågs redan när katterna befann sig på platsen för duschen, trots att de ännu inte blivit blöta. I genomsnitt så dubblerades katternas glukoskoncentrationer under försöket, men det fanns stora individuella skillnader. De flesta katter hade 30 minuter efter badet återigen sin ursprungskoncentration av glukos i blodet. Det fanns dock individer som 100 min efter duschen fortfarande hade förhöjda koncentrationer. Även insulinkoncentrationerna undersöktes men där fanns en stor inter-individuell variation. Stresshormoner som kortisol, noradrenalin och adrenalin mättes, och man kunde se en korrelation mellan förändringar i glukos- samt noradrenalin koncentrationer. Glukoskoncentrationen ökade och nådde sin topp något innan noradrenalin men de hade ett liknande mönster i sin koncentrationsförändring. Den vanligaste beteendeförändringen var att katterna sprattlade.

Fruktosamin

Glukoskoncentration och proteinkoncentration

Fruktosamin speglar blodglukoskoncentrationen hos hunden under de senaste 1-3 veckorna. En tillfällig, hastig ökning av blodglukoskoncentrationen påverkar inte koncentrationen av fruktosamin (Jensen, 1992) men längre tids förhöjd glukoskoncentration leder till högre koncentration av fruktosamin i blodet. Huvudfaktorerna som påverkar fruktosaminkoncentrationen är medelkoncentrationen av glukos som varit i blodet under serumproteinernas livslängd samt koncentration och komposition av serumproteiner. Albumin är det vanligaste serumproteinet och därmed det som har störst betydelse i detta fall (Jensen, 1995). En eventuell hyperproteinemi ger högre koncentration av fruktosamin medan en hypoproteinemi sänker fruktosaminkoncentrationen (Jensen and Aaes, 1992).

Fruktosaminkoncentrationen har ej visats påverkas av kön eller ålder (Coppo & Coppo, 1997).

Individvariationer och kritisk differens

Kritisk differens är ett hjälpmedel för att kunna avgöra om förändring i ett djurs analysparameter mellan två provtagningstillfällen beror på normal fysiologisk variation eller är orsakad av andra faktorer som exempelvis sjukdom. Ett exempel är om man har tagit två på varandra följande prover på en hund och vill jämföra dessa med varandra. Om fruktosaminkoncentrationen mellan de två proverna skiljer sig åt mindre än den kritiska differensen så beror troligtvis skillnaden på naturlig variation. Om skillnaden mellan proven i stället är större än den kritiska differensen så är det troligt att andra faktorer, som sjukdom eller läkemedelsbehandling, har orsakat skillnaden mellan proven (Jensen & Aaes, 1992).

Jensen & Aaes (1992) utförde en studie för att bland annat ta fram en kritisk differens till fruktosamin vid mätning varje vecka. I undersökningen mätte man fruktosaminkoncentrationen en gång i veckan under fem veckor hos 20 friska beaglar. Alla hundarna hade en mindre spridning från sitt lägsta till högsta uppmätta värde, än bredden på populationens referensintervall. Detta innebär att en hund skulle kunna ligga utanför sitt eget referensintervall vid en provtagning men trots det hamna inom referensintervallet som är satt för hundar generellt. De intra-individuella skillnaderna skilde sig stort, det vill säga en del hundar hade väldigt nära mellan sitt lägsta och högsta värde medan andra hade en större spridning. Detta gör att man får se den kritiska differensen som riktlinjer, då alla hundar i verkligheten har olika stora normalvariationer.

DISKUSSION

Det finns flera faktorer som påverkar glukoskoncentrationen i blodet hos hundar och katter. Inverkan på glukoskoncentrationen kan dessutom leda till förändringar i insulin- och fruktosaminkoncentrationerna. Det är därför viktigt att vid provtagning och tolkning av analys svar ha kunskap om dessa faktorer.

Vanligtvis rekommenderas att ta glukosprov på ett fastande djur då man inte vill att födointaget ska påverka glukoskoncentrationen, men hur lång tids fastande som faktiskt behövs beror till stor del på vilket foder som djuret äter. Det är inte förvånande att hundar som äter ett kolhydratrikt foder har högre topp- samt snittkoncentrationer av glukos i blodet jämfört med hundar som äter ett foder med ett lägre kolhydratinnehåll. Mindre självklart är dock att några av de individer som ätit fodret med lägst kolhydratinnehåll hade förhöjda glukoskoncentrationer längst tid, 12 timmar, efter måltiden (Elliott et al., 2012). Slutsatsen från detta är att efter 12 timmars fasta är risken större att den föregående måltiden påverkar glukoskoncentrationen om hunden ätit ett kolhydratfattigt foder. En tänkbar orsak är det lägre insulinsvaret efter intag av den mer kolhydratfattiga måltiden.

Generellt sett räknas katter som striktare karnivorer än hundar och deras metabolism har utvecklats att äta föda med mer proteiner och mindre kolhydrater än hundar. Katter är sämre än hundar på att bryta ned kolhydrater och de kan ha förhöjda både insulin- och glukoskoncentrationer i upp mot 17- respektive 19 timmar efter en måltid med högt innehåll av stärkelse (Hewson-Hughes et al., 2011b). Katters avsaknad av glukokinas kan eventuellt förklara varför katters blodglukoskoncentration sjunker så långsamt (Hewson-Hughes et al., 2011a).

Kön är något man inte behöver ta i särskilt beaktande vid tolkning av analysresultat. Däremot kan djurets ålder i vissa fall behöva beaktas. Exempelvis har valpar normalt något högre glukoskoncentrationer. Om en individ undersöks i vuxen ålder ska man inte använda de provresultat som togs hos samma individ i valpårlder som ”egen kontroll” - i stället bör man jämföra det nya provet mot populationens referensintervall. Samma sak gäller vid tolkning av resultatet vid provtagning av insulin hos äldre hundar, där det är normalt att ha något högre koncentrationer jämfört med yngre hundar. Huruvida gamla hundar har lägre eller högre glukoskoncentrationer än unga hundar verkar det inte råda konsensus om (Mori et al., 2012; McKelvie 1966).

Stress-inducerad hyperglykemi är ett mycket välkänt fenomen hos katter medan det finns betydligt mindre information angående hundars akuta svar på stress. Detta är ett område som borde undersökas vidare då stress är en viktig faktor att beakta vid bland annat provsvarstolkning, eftersom man annars kan riskera feldiagnosticering av djuren. Katter drabbade av stressinducerad hyperglykemi kan få markant förhöjd glukoskoncentration och om man bara tar hänsyn till uppmätt blodglukoskoncentration finns det risk att felaktigt diagnosticera djuret med diabetes mellitus. Ett annat möjligt scenario kan vara vid uppföljande provtagning av en katt med diabetes mellitus som står på insulinbehandling, även hos denna katt kan stressen leda till tillfällig hyperglykemi. Felaktig tolkning av provsvaret, till exempel att insulinbehandlingen inte fungerar tillfredsställande, kan leda till att veterinären höjer insulindosen, vilket i sin tur kan orsaka att katten utvecklar hypoglykemi i stället (Feldman & Nelson, 2004).

Det kan vara svårt att bedöma om ett djur är stressat. En del djur blir uppenbart upprörda medan andra kan vara lätthanterliga trots att de är stressade (Feldman & Nelson, 2004). En

indikator på att katter är stressade kan vara sprattlande. Förhöjda laktatnivåer har också ett samband med förhöjda glukosnivåer (Rand et al., 2002). Laktatnivåerna kan man eventuellt utnyttja vid bedömning av provsvaret. Om katten både har förhöjda glukos- och laktatkoncentrationer är den förmodligen stressad, medan om det enbart är glukoskoncentrationen som är förhöjd kan det tyda på hyperglykemi av annan anledning. I studien utförd av Rand et al. (2002) hade katterna förhöjda glukosvärden redan när de placerades på platsen där duschen skulle ske, trots att de ännu ej blivit utsatta för vattnet. Detta tyder på att även på en veterinärklinik kan katterna vara stressade och ha förhöjda värden tidigt, redan när de placeras på undersökningsbordet. Detta innebär att även om själva blodprovstagningen går lugnt och smidigt till kan katten redan innan nålsticket ha utvecklat stresshyperglykemi.

En längre periods infusion av stresshormoner gav både ökade glukos- och insulinkoncentrationer hos hundar. Trots hyperinsulinemi, som normalt motverkar leverns produktion av glukos, fortsätter levern att producera glukos, vilket tyder på att levern blivit kraftigt insulinresistent på grund av stresshormonerna (McGuinness et al., 1993). Insulin ska stimulera vävnader att ta upp mer glukos (Sjaastad et al., 2010) men i och med att blodglukoshalten var hög trots höga nivåer av insulin tyder det på att även perifer vävnad hade drabbats av ett sänkt insulinsvar. Slutsatser som forskarna drog var att stresshormoner leder till förändringar i kolhydratmetabolismen. Det kan dock vara svårt att extrapolera forskningsresultat till riktiga fall med kraftig stress som exempelvis sepsis eller trauma, då svaren på stress är heterogena och avgörs av både typen och längden av stress (McGuinness et al., 1993).

Referensintervall är ofta det enda verktyg, utöver den kunskap som erhållits via erfarenhet, en kliniker har för att utvärdera ett första provresultat. Referensintervallen är därför mycket betydelsefulla. En risk med användandet av referensintervall vid bedömningen av provsvar är dock att man kan missa några sjuka individer. En del hundar kan ligga utanför "sitt eget" referensintervall, det vill säga ha ett för den individen avvikande värde, men ändå hamna inom populationens referensintervall.

Om en blodparameter upprepade gånger analyseras på en hund är det av vikt att veta att skillnader kan bero på såväl naturlig variation som på sjukdom eller läkemedelsbehandling. I de fall man vid första provtagningen av ett djur får ett analysresultat, exempelvis blodglukoskoncentration, som överskrider det satta referensintervallet så är det viktigt att vid följande provtagningar inte bara jämföra hunden mot referensintervallet utan även mot individens tidigare provsvar. Exempelvis kan insulinbehandling leda till att man sänker förhöjd glukoskoncentration, kanske inte tillräckligt för att djuret ska hamna inom referensintervallet, men ändå så pass mycket att behandlingen har effekt. Små variationer beror eventuellt inte på effekt av behandling utan på normala fysiologiska variationer. Vid uppföljning av en individ skulle kritisk differens kunna vara ett hjälpmedel för att avgöra om förändring beror på fysiologiska variationer eller behandlingseffekt. Kritisk differens är dock inte något man kan ha full tillförlitlighet till då hundar har olika stora intra-individuella

skillnader, alltså olika stora variationer beroende på fysiologiska faktorer (Jensen & Aaes, 1992).

Sammanfattningsvis är fysiologiska faktorer viktiga att beakta vid tolkning av analysvar. Hundars ålder, stressnivå och foderintag kan alla påverka blodglukoskoncentrationen. Katter får hyperglykemi av stress och stärkelsesrikt foder. En mätning av blodglukoset ger enbart svar på vilken blodglukoskoncentration djuret har vid just detta provtillfälle (Jensen, 1992). Därför kan mätning av fruktosamin vara ett tillförlitligare alternativ för både hundar och katter. Fruktosaminkoncentrationen kan dock ge ett missvisande svar om djuret lider av någon störning i blodets proteinbalans. Det bästa alternativet vid provtagning av hundar är troligtvis att analysera både glukos- och fruktosaminkoncentrationen i blodet. Har djuret förhöjd glukoskoncentration men inte fruktosaminkoncentration så tyder det på en tillfällig hyperglykemi, till följd av exempelvis stress eller foderintag. Är både fruktosamin- och blodglukoskoncentrationerna förhöjda så har djuret haft hyperglykemi under en längre period, sannolikt på grund av sjukdom. Kritisk differens kan vara ett hjälpmedel vid tolkning av analysresultat men på grund av stora intra-individuella skillnader är det ej fullt tillförlitligt.

LITTERATURFÖRTECKNING

- BALLARD, F. J. (1965). Glucose utilization in mammalian liver. *Comp Biochem Physiol*, 14, 437-43.
- COPPO, J. A. & COPPO, N. B. (1997). Serum fructosamine: a reference interval for a heterogeneous canine population. *Veterinary Research Communications*, 21, 471-476.
- EIGLER, N., SACCA, L. & SHERWIN, R. S. (1979). Synergistic interactions of physiologic increments of glucagon, epinephrine, and cortisol in the dog. A model for stress-induced hyperglycemia. *Journal of Clinical Investigation*, 63, 114-123.
- ELLIOTT, K. F., RAND, J. S., FLEEMAN, L. M., MORTON, J. M., LITSTER, A. L., BIOURGE, V. C. & MARKWELL, P. J. (2012). A diet lower in digestible carbohydrate results in lower postprandial glucose concentrations compared with a traditional canine diabetes diet and an adult maintenance diet in healthy dogs. *Research in Veterinary Science*, 93, 288-295.
- FELDMAN, E. C., NELSON, R. W. (2004). *Canine and feline endocrinology and reproduction*. 3. uppl. Missouri. Saunders. Kap. 11, 12 & 14.
- HARVEY, R. & FERRIER, D. (2010). *Biochemistry*. 5. uppl. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. Kap. 7, 8, 10 & 23.
- HEWSON-HUGHES, A. K., GILHAM, M. S., UPTON, S., COLYER, A., BUTTERWICK, R. & MILLER, A. T. (2011a). Postprandial glucose and insulin profiles following a glucose-loaded meal in cats and dogs. *British Journal of Nutrition*, 106, S101-S104.
- HEWSON-HUGHES, A. K., GILHAM, M. S., UPTON, S., COLYER, A., BUTTERWICK, R. & MILLER, A. T. (2011b). The effect of dietary starch level on postprandial glucose and insulin concentrations in cats and dogs. *British Journal of Nutrition*, 106, S105-S109.
- JENSEN, A. L. (1992). Serum fructosamine in canine diabetes mellitus. An initial study. *Veterinary Research Communications*, 16, 1-9.
- JENSEN, A. L. (1995). Glycated blood proteins in canine diabetes mellitus. *Veterinary Record*, 137, 401-405.

- JENSEN, A. L. & AAES, H. (1992). Reference interval and critical difference for canine serum fructosamine concentration. *Veterinary Research Communications*, 16, 317-325.
- KAWAMOTO, M., KANEKO, J. J., HEUSNER, A. A., FELDMAN, E. C. & KOIZUMI, I. (1992). Relation of fructosamine to serum protein, albumin, and glucose concentrations in healthy and diabetic dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 53, 851-855.
- LUBBS, D. C., BOLER, B. M. V., RIDGE, T. K., SPEARS, J. K., GRAVES, T. K. & SWANSON, K. S. (2010). Dietary macronutrients and feeding frequency affect fasting and postprandial concentrations of hormones involved in appetite regulation in adult dogs. *Journal of Animal Science*, 88, 3945-3953.
- MCGUINNESS, O. P., FUGIWARA, T., MURRELL, S., BRACY, D., NEAL, D., O'CONNOR, D. & CHERRINGTON, A. D. (1993). Impact of chronic stress hormone infusion on hepatic carbohydrate metabolism in the conscious dog. *American Journal of Physiology*, 265, E314-E322.
- MCKELVIE, D. H., POWERS, S., MCKIM, F. (1966). Microanalytical procedures for blood chemistry - a long term study on beagles. *American Journal of Veterinary Research* 27: 1405-1412
- MORI, A., LEE, P., TAKEMITSU, H., SAKO, T. & ARAI, T. (2009). Comparison of insulin signaling gene expression in insulin sensitive tissues between cats and dogs. *Veterinary Research Communications*, 33, 211-226.
- MORI, N., KAWASUMI, K. & ARAI, T. (2012). Comparison of the plasma insulin and adiponectin concentrations as metabolic markers in clinically healthy dogs with ageing. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 11, 971-974.
- NGUYEN, P., DUMON, H., BIOURGE, V. & POUTEAU, E. (1998). Glycemic and insulinemic responses after ingestion of commercial foods in healthy dogs: influence of food composition. *J Nutr*, 128, 2654S-2658S.
- PANCIERA, D. L., THOMAS, C. B., EICKER, S. W. & ATKINS, C. E. (1990). Epizootiologic patterns of diabetes mellitus in cats: 333 cases (1980-1986). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 197, 1504-1508.
- RAND, J. S., KINNAIRD, E., BAGLIONI, A., BLACKSHAW, J. & PRIEST, J. (2002). Acute stress hyperglycemia in cats is associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16, 123-132.
- SAKO, T., MORI, A., LEE, P., IGARASHI, A., ODA, H., SAEKI, K., MIKI, Y., KURISHIMA, M., MIMURA, K., NOZAWA, S., ITABASHI, Y., KIYOSAWA, Y., ISHIOKA, K. & ARAI, T. (2011). Age-specific plasma biochemistry reference ranges in <1 year old dogs in Japan. *Veterinary Research Communications*, 35, 201-209.
- SJAASTAD, ØV., SAND, O. & HOVE, K. (2010). *Physiology of Domestic Animals*. 2. uppl. Oslo. Scandinavian Veterinary Press. Kap. 6, 15 & 16.