



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Glukosmetabolism och insulinresistens hos hundar

Caroline Andersson



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2013: 51

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2013



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Glukosmetabolism och insulinresistens hos hundar

Glucose metabolism and insulin resistance in dogs

Caroline Andersson

Handledare:

Josefin Söder och Katja Höglund, 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: Emelie Andersson

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2013: 51
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

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

Nyckelord: Glukosmetabolism, insulinresistens, övervikt, hund, diabetes mellitus, diöstrus, dräktighet

Key words: Glucose metabolism, insulin resistance, obesity, dog, diabetes mellitus, diestrus, pregnancy

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	3
Glukosmetabolism hos den friska hunden	3
Absorbtiv fas och upplagring av glukos.....	3
Postabsorptiv fas och frisättning av glukos.....	4
Viktiga hormon	4
Insulin.....	4
Glukagon	5
Onormal glukosmetabolism	5
Diabetes mellitus	5
Typ 1-diabetes hos människa	5
Typ 2-diabetes hos människa	6
Karaktärisering av diabetes mellitus hos hund.....	6
Insulinresistens och övervikt.....	6
Diabetes och pankreatit	7
Insulinresistens, dräktighets- och diöstrusdiabetes	7
Predisponerade raser	7
Diagnostisering.....	8
Diabetes mellitus	8
Insulinresistens	8
Diskussion	9
Referenslista	12

SAMMANFATTNING

Den friska hundens metabolism växlar mellan anabolt och katabolt tillstånd beroende på tillgången på näringsämnen. Insulin och glukagon är två viktiga hormoner för att blodglukosnivån ska kunna hållas jämn.

En normal glukosmetabolism kan utgöras av insulinresistens och diabetes mellitus. Diabetes mellitus är en metabol sjukdom där insulinproduktionen eller insulinets verkan är nedsatt. Sjukdomen orsakar hyperglykemi till följd av antingen nedsatt insulinproduktion eller minskad insulinkänslighet, så kallad insulinresistens. Inom humanmedicinen delas diabetes in i typ 1- och typ 2-diabetes. Klassificeringen är mer komplicerad på hund och det råder ingen konsensus angående indelningen. Det är ofta medelålders till äldre hundar som insjuknar och tikar drabbas i högre utsträckning än hanar.

Hos människa och katt är övervikt en riskfaktor för diabetes typ 2. Överviktiga hundar utvecklar insulinresistens, men studier har inte kunnat visa att de utvecklar diabetes typ 2 i någon större utsträckning. En möjlig förklaring till att diabetes typ 2 ses som ovanligt hos hund kan vara att hundar kan växla från typ 2 till typ 1 på grund av glukotoxicitet.

Under dräktighet och diöstrus utvecklas insulinresistens, vilket beror på förhöjda halter av progesteron och tillväxthormon. Insulinresistensen hos dessa tikar kan utvecklas till diabetes mellitus. Om dräktigheten avbryts finns en chans att tiken tillfrisknar, men hon kan även utveckla persisterande diabetes. Vissa raser, bland annat nordiska spetsraser, verkar vara predisponerade för denna typ av diabetes.

För att diagnostisera diabetes kan man analysera blodglukoskoncentrationen, glukoskoncentrationen i urin samt serumfruktosaminvärdet. Insulinresistens är svårare att diagnostisera, men vissa metoder finns såsom analys av C-peptid och glukostoleranstester. Svårigheten med att diagnostisera insulinresistens skulle kunna medföra att vissa hundar hinner utveckla diabetes mellitus innan deras onormala glukosmetabolism upptäcks.

SUMMARY

The metabolism in the healthy dog alternates between anabolic and catabolic state depending on the availability of nutrients. Insulin and glucagon are two important hormones which ensure that the blood glucose is kept on a constant level.

Abnormal glucose metabolism includes diabetes mellitus and insulin resistance. Diabetes mellitus is a metabolic disorder where the insulin production or the action of insulin is impaired. The disease causes hyperglycaemia due to either impaired insulin production or reduced insulin sensitivity, known as insulin resistance. In human medicine diabetes is classified as type 1 or type 2. In dogs the classification is more complicated and there is no consensus regarding the classification. Middle-aged to older dogs and females are predisposed to diabetes mellitus.

In humans and cats obesity is an important risk factor for type 2 diabetes. Obese dogs develop insulin resistance, but studies have not been able to prove that this leads to type 2 diabetes in any greater extent. Type 2 diabetes is considered rare in dogs. One possible explanation is that dogs may switch from type 2 to type 1 due to glucotoxicity.

During pregnancy and diestrus insulin resistance is developed due to elevated levels of progesterone and growth hormone. In these bitches the insulin resistance can progress into diabetes mellitus. If the pregnancy is interrupted there is a chance that the bitch will recover, but she may also develop persistent diabetes. Some breeds, including Nordic spitz breeds, seem to be predisposed to this type of diabetes.

Diagnosis of diabetes is made by analysing the blood glucose concentration, the glucose concentration in urine and serum fructosamine concentration. Insulin resistance is more difficult to diagnose, but there are some methods available, for example analysis of C-peptide and glucose tolerance tests. The difficulty of diagnosing insulin resistance could lead to development of diabetes mellitus in some dogs before their abnormal glucose metabolism is detected.

INLEDNING

Många av våra sällskapshundar lider idag av övervikt. Övervikt kan leda till många hälsoproblem, till exempel insulinresistens och diabetes mellitus (Catchpole et al, 2005). Dessa sjukdomstillstånd har i sin tur många negativa hälsoeffekter. Insulinresistens kan, förutom hos överviktiga hundar, ses hos tikar i efterlöp eller dräktighet. Insulinresistens är en riskfaktor för diabetes mellitus, men leder inte alltid till att sjukdom utvecklas. Problemen som ses hos hundar har likheter med de hos katter och människor, dock finns vissa viktiga skillnader (Rand et al, 2004).

Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka hur övervikt, efterlöp och dräktighet kan påverka glukosmetabolismen hos hundar. Jämförelser med katter och människor kommer att göras. Diagnostik för utvärdering av glukosmetabolismen under olika tillstånd kommer att tas upp.

MATERIAL OCH METODER

Vid litteratursökningen har framförallt SLU-bibliotekets söktjänst Primo, Google Scholar, samt databaserna Web of Knowledge och PubMed använts. Exempel på sökord är diabetes mellitus, canine, insulin resistance, obesity, pancreatitis, diestrus, fructosamine och feline. Några artiklar har hittats genom andra artiklars referenslistor. Även kursböcker, de flesta från veterinärprogrammets tidigare år, har använts.

Arbetet har begränsats till att handla om onormal glukosmetabolism i form av insulinresistens och diabetes i samband med övervikt eller dräktighet och diöstrus. Endast engelsk litteratur som kunnat nås via SLUs VPN-anlutning har använts, med undantag av kursböcker.

LITTERATURÖVERSIKT

Glukosmetabolism hos den friska hunden

Metabolismen delas in i två faser, den absorbtiva och den postabsorbtiva. I den absorbtiva fasen absorberas och lagras energi, i den postabsorbtiva sker istället nedbrytning och användning av den tidigare upplagrade energin (Sjaastad et al. 2010).

Absorbtiv fas och upplagring av glukos

Kolhydrater förekommer i olika former, men de är alla uppbyggda av kol, väte och syre. Kolhydrater delas in i monosackarider, disackarider, oligosackarider och polysackarider. Glukos, galaktos och fruktos är exempel på monosackarider, den enklaste formen av kolhydrater. Glukos är den monosackarid som främst absorberas från tarmen. Större molekyler, till exempel polysackarider såsom stärkelse och glykogen, måste först brytas ned till monosackarider för att kunna absorberas. Degraderingen av större kolhydrater börjar i munhålan med hjälp av enzymet amylas. Även pankreas tillverkar amylas och degraderingen fortsätter i tunntarmen där kolhydraterna vanligen bryts ned till maltos. I tarmepitelcellernas cellmembran finns enzymet maltas. Det ansvarar för att maltos degraderas till glukos som absorberas genom co-transport med natrium. Laktas degraderar laktos till glukos och galaktos, vilka absorberas på samma sätt som glukos (Sjaastad et al. 2010).

Monosackariderna som absorberats från tarmen transporteras till levern via portavenen. I levern lagras glukos i form av glykogen och triglycerider. Glukos lagras även som glykogen i skelettmuskulatur samt som triglycerider i fettvävnad. Hur mycket glukos levern tar upp står i relation till glukoskoncentrationen i blodet i portavenen. Ju högre koncentration desto större upptag av glukos sker i levern. Under den absorptiva fasen är glukos den viktigaste energikällan för alla kroppens celler. Alla dessa mekanismer bidrar till att blodglukoset inte stiger kraftigt, även efter en kolhydratrik måltid. Undantaget är portavenen, där blodglukosnivån kan bli mycket hög under den absorptiva fasen. Levern kan omvandla glukos till glykogen fram tills cirka fem procent av organets massa består av glykogen (Sjaastad et al. 2010).

Postabsorptiv fas och frisättning av glukos

Hjärnan är beroende av fritt glukos som energikälla och detsamma gäller erythrocyter och skelettmuskulatur under anaerobt arbete. Även under dräktighet och laktation är glukos viktigt för fosterutveckling och mjölkproduktion. Det är därmed av stor vikt att blodglukosnivån inte sjunker för mycket under den postabsorptiva fasen av metabolismen. Levern är även i denna fas mycket viktig för att upprätthålla homeostas. När absorptionen av glukos från tarmen upphör kommer blodglukosnivån sjunka, detta gör att levern slutar tillverka glykogen och triglycerider. Om blodglukosnivån sjunker tillräckligt lågt börjar levern istället frisätta glukos i blodet genom att bryta ned glykogen. När glykogendepåerna börjar ta slut startar glukoneogenesen, en process där glukos bildas från pyruvat, laktat och glycerol. Glukoneogenes sker i lever och njurar. Skelettmuskulatur kan inte frisätta glukos till blodet utan en omväg via laktat och pyruvat som sedan kan omvandlas till glukos i levern. För karnivorer som normalt har en kolhydratfattig kost är glukoneogenesen extra viktig. För att spara på glukos kommer de flesta vävnader gå över till att använda lipider som energikälla. I fettvävnad kan triglycerider brytas ned till fria fettsyror som frisätts till blodet och används till ATP-syntes i andra organ. Glyceroldelen av triglyceriden används i glukoneogenesen. När stora mängder fettsyror frisätts hinner inte levern med att oxidera dem i citronsyracykeln utan istället bildas ketoner vilka används som energikälla i andra organ (Sjaastad et al. 2010).

Viktiga hormon

Insulin

Insulin produceras av pankreas β -celler. Insulin har en halveringstid på 5-8 minuter och metaboliseras i lever och njurar. Sekretionen av insulin stimuleras främst av en höjning av blodglukosnivån men även av en förhöjd plasmakoncentration av aminosyror. Mängden utsöndrat insulin står i proportion till mängden absorberad glukos och aminosyror. Det insulin som först utsöndras vid en höjning av blodglukosnivån är preformerat och räcker 5-15 minuter, därefter utsöndras nysyntetiserat insulin (Sjaastad et al. 2010).

Insulin är det viktigaste anabola hormonet i kroppen. Insulin ökar upptaget av glukos i de flesta av kroppens celler samt ökar glykogen- och triglyceridsyntesen. Hormonet ökar även upptaget av aminosyror vilket ger en ökad proteinsyntes. Glukoneogenesen och lipolysen minskar däremot. Glukos transporteras in i cellerna med hjälp av särskilda transportproteiner, så kallade Glut-molekyler. Insulin rekryterar Glut-4 till cellytan och påverkar därmed glukosupptaget i många vävnader. Upptaget i till exempel hjärna, lever och erythrocyter

påverkas inte av insulin då dessa saknar Glut-4 och är därför insulinoberoende (Sjaastad et al. 2010).

Glukagon

Glukagon utsöndras från pankreas α -celler och är ett viktigt hormon i den postabsorptiva fasen då det motverkar hypoglykemi. Glukagon frisätts när blodglukoskoncentrationen sjunker och har motsatt effekt mot insulin. Hormonet verkar för att öka glukosnivån i blodet vilket främst görs genom att öka glykogenolysen och glukoneogenesen. Lipolysen i fettvävnaden stimuleras också av glukagon. Även den sjunkande koncentrationen av insulin är avgörande för övergången till ett katabolt tillstånd i den postabsorptiva fasen. Det är förhållandet mellan nivåerna av insulin och glukagon som avgör om metabolismen blir anabol eller katabol. Under fysisk aktivitet kommer glukagon dominera över insulin eftersom det centrala nervsystemet hämmar insulin men stimulerar glukagon. Detta gör att blodglukoskoncentrationen bibehålls trots att mycket glukos förbrukas. I skelettmuskulatur verkar insulinoberoende mekanismer för att förse vävnaden med glukos i tillräcklig mängd. Under vila är det dock insulin som ansvarar för glukosupptaget i skelettmuskulaturen. Glukagonfrisättning stimuleras också av en ökad koncentration av aminosyror vilket gör att hypoglykemi undviks vid kolhydratfattiga måltider (Sjaastad et al. 2010).

Onormal glukosmetabolism

En onormal glukosmetabolism kan utgöras av insulinresistens och diabetes mellitus hos både hund, katt (Rand et al, 2004) och människa (Alberti & Zimmet, 1998).

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus är en metabol sjukdom där insulinproduktionen eller insulinets verkan är nedsatt (Alberti & Zimmet, 1998). Diabetes mellitus är en folksjukdom inom humanmedicinen, men även hundar kan drabbas. Hos hundar ses samma symptom som hos människor, till exempel polydipsi, polyuri, hyperglykemi och glukosuri vilket kan leda till viktnedgång (Catchpole et al, 2005). Inom veterinärmedicinen har man sett att vissa hundraser är predisponerade för diabetes vilket tyder på en genetisk faktor. De flesta hundar som drabbas av diabetes mellitus är mellan fem och tolv år gamla och att unga hundar insjuknar ses som ovanligt (Davidson et al, 2005). Flera studier har också visat att tikar drabbas i högre utsträckning än hanar (Fall et al, 2007). Inom humanmedicinen pratar man oftast om en indelning i typ 1- och typ 2-diabetes (Alberti & Zimmet, 1998).

Typ 1-diabetes hos människa

Denna form av diabetes kallades förr insulinkrävande diabetes eller ungdomsdiabetes. Sjukdomen orsakas oftast av en autoimmun degradering av pankreas β -celler, men i vissa fall är den idiopatisk. Detta leder till en otillräcklig eller obefintlig insulinproduktion och därmed hyperglykemi. Degraderingshastigheten av β -cellerna varierar mellan individer och sjukdom utvecklas därför olika fort. Ofta visar sig sjukdomen hos barn och ungdomar, men kan även uppträda i vuxen ålder. Förutom en genetisk predisposition spelar även miljöfaktorer in. Typ 1 diabetes leder till att insulinbehandling förr eller senare är nödvändig. Vid denna typ av diabetes har inte någon koppling till övervikt påvisats (Alberti & Zimmet, 1998).

Typ 2-diabetes hos människa

Typ 2-diabetes har även kallats åldersdiabetes eller icke-insulinkrävande diabetes då många klarar sig hela livet utan insulinbehandling. Behandlingen består istället av ändrad kost, ökad motion och ibland blodglukossänkande tabletter. Denna form av diabetes uppstår ofta senare i livet. Det som orsakar hyperglykemin är en minskad insulinkänslighet ute i vävnaden, så kallad insulinresistens. Till en början kompenseras detta ofta av en ökad insulinsekretion, vilken sedan avtar med förvärrade symptom som följd. Vid diabetes typ 2 har man, till skillnad mot typ 1, sett en stark korrelation med övervikt (Alberti & Zimmet, 1998).

Karaktärisering av diabetes mellitus hos hund

Enligt Catchpole et al (2005) har man tidigare karaktäriserat diabetes hos hund som insulinkrävande diabetes eller icke-insulinkrävande diabetes. Denna indelning är dock inte lämplig då de flesta hundar med diabetes måste insulinbehandlas. Det finns ingen vedertagen internationell klassificering av diabetes hos hund, men Catchpole et al (2005) föreslår en indelning efter patogenes i grupperna Insulin Defiancy Diabetes (IDD) och Insulin Resistance Diabetes (IRD). Vid IDD får man en hyperglykemi till följd av en otillräcklig insulinsekretion medan man vid IRD får en hyperglykemi och en samtidig hyperinsulinemi på grund av nedsatt insulinkänslighet i vävnaden. Till IDD skulle man då räkna diabetes till följd av bristfällig utveckling av β -cellerna, sjukdom i exokrina pankreas (till exempel pankreatit) och autoimmunitet mot β -celler, vilket är den vanligaste orsaken till typ 1-diabetes hos människa. IRD kan istället orsakas av så kallad diöstrusdiabetes, hyperkortisolism eller övervikt. Fall (2009) anser inte att denna indelning är lämplig, utan föreslår istället en annan klassificering. Denna klassificering utgår från orsaken till sjukdomen, med indelning i till exempel immunmedierad-, progesteron-relaterad- eller idiopatisk diabetes mellitus.

Insulinresistens och övervikt

Insulinresistens innebär en minskad verkan av insulin. Med insulinkänslighet menar man minskningen av glukoskoncentrationen vid en viss insulinkoncentration. Minskad insulinkänslighet innebär ökad insulinresistens (Rand, 2004). Insulinresistens kommer ofta med övervikt och ökar i takt med att vikten ökar. Att insulinresistens uppstår vid övervikt verkar bero på hormoner från fettvävnaden bland annat leptin och adiponektin, samt förhöjda halter av fria fettsyror (Harvey & Ferrier, 2008). Enligt Rand et al (2004) ansträngs hundens β -celler hårt vid insulinresistens, vilket verkar uttröttande på cellerna på lång sikt. Överansträngningen kan orsaka apoptos hos β -celler till följd av oxidativ stress. Även de förhöjda halterna av glukos verkar vara skadliga för β -cellerna, så kallad glukotoxicitet. När β -cellerna inte längre orkar kompensera för insulinresistensen har diabetes typ 2 utvecklats. Överviktiga hundar utvecklar insulinresistens, med hyperinsulinemi och minskad glukostolerans. Trots detta är det endast ett fåtal hundar som utvecklar typ 2-diabetes till följd av insulinresistens orsakad av övervikt. Diabetes hos hund liknar i de flesta fall typ 1 och man har inte kunnat visa att typ 2-diabetes förekommer i någon betydande utsträckning (Rand et al, 2004).

Hos katter, precis som hos människa, är övervikt en viktig riskfaktor för typ 2-diabetes. 80-90% av diabetesfallen hos katt är av typ 2. Riskfaktorer för katt och människa är till exempel

övervikt (framförallt bukfetma), ålder och brist på motion. Bland katter drabbas hanar och kastrerade i högre grad (Rand et al, 2004).

Diabetes och pankreatit

Det har i flera studier visats att akut eller kronisk pankreatit förekommer tillsammans med diabetes hos hund (Hess et al, 2010; Rand et al, 2004). Detta kan tyda på att pankreatit bidrar till autoimmuniteten mot β -celler, eller att diabetes är en riskfaktor för pankreatit (Rand et al, 2004).

Insulinresistens, dräktighets- och diöstrusdiabetes

Dräktighet orsakar ofta insulinresistens vilket i svåra fall kan leda till diabetes mellitus. En av de viktigaste orsakerna till att insulinresistens utvecklas vid dräktighet är ökade halter av progesteron och tillväxthormon (Johnson, 2008), men det är inte känt hur de verkar och samverkar (Fall et al, 2008a). Hos tikar ökar dessa hormon även vid diöstrus vilket ger en ökad risk för insulinresistens och diabetes efter löp. Dräktiga tikar har dock en större insulinresistens än icke dräktiga tikar i diöstrus. Insulinresistensen minskar ofta direkt efter förlossning. Om tiken behövt insulinbehandling under dräktigheten måste man efter förlossningen vara uppmärksam på att anpassa insulindosen, annars finns risk för att hypoglykemi utvecklas. I försök på tikar med diöstrusdiabetes har man sett att vissa individer tillfrisknar medan andra förblir diabetiker även efter diöstrusperioden. Samma fenomen har setts hos kvinnor med graviditetsdiabetes. Kvinnor som har graviditetsdiabetes löper även en ökad risk att drabbas av diabetes senare i livet, men man vet inte om detsamma gäller för hundar (Johnson, 2008).

Fall et al (2008a) genomförde en retrospektiv studie där 13 hundar med dräktighetsdiabetes ingick. Efter diagnos hade dessa hundar antingen behandlats med insulin eller fått dräktigheten avbruten. Av de elva överlevande hundarna blev sju friska inom 7-21 dagar. Av dessa sju var det bara en som blivit behandlad med insulin och resterande hade fått dräktigheten avbruten. Åtta av tio tikar i studien drabbades av dystoki och valpdödligheten var också något högre än normalt. Diagnos av dräktighetsdiabetes är relativt ovanligt på hund. Hos människa är tillståndet ofta assymtomatiskt och upptäcks vid rutinkontroller av gravida (Fall et al, 2008a).

En studie av Wejdmark et al (2011) visade att övervikt, innan diagnos, var en riskfaktor för progesteronrelaterad diabetes mellitus hos älgghundar. Även vilken sorts mat hunden fick spelade roll. De hundar som fått matrester hade en ökad risk för diabetes.

Predisponerade raser

Flera studier har visat på ett samband mellan ras och risk för diabetes. Både Davidson et al (2005) och Catchpole et al, (2005) har visat att samojed och cairnterrier är exempel på raser med stor risk att drabbas. Boxer, golden retriever och schäfer verkar däremot ha en låg risk för diabetes (Catchpole et al, 2005). Fall et al (2007) genomförde en studie på svenska hundar där flera spetsraser och skandinaviska raser var bland de tio mest drabbade raserna. Hos jämthund, norsk älgghund, beagle och borde collie var tikar drabbade i högre utsträckning än hanar, vilket tyder på att vissa raser lättare drabbas av dräktighets- och diöstrusdiabetes.

Diagnostisering

Diabetes mellitus

De vanligaste kliniska sjukdomstecknen på diabetes hos hund är polyuri, polydipsi och viktnedgång. Ofta ställs diagnos först när djurägaren uppmärksammar dessa sjukdomstecken. Vissa hundar går dock odiagnostiserade länge och kan då utveckla en livshotande ketoacidosis (Catchpole et al, 2005). En klinisk undersökning bör alltid göras vid misstanke om diabetes mellitus, dock finns inga säkra fynd att titta efter som direkt kan fastställa diagnos. Det som ibland kan ses är övervikt, pälsförändringar, mjäll, linsförändringar och slöhet (Feldman & Nelson, 2004). Genom blodprov avgörs det om hunden har hyperglykemi och med urinprov kan man se om glukosuri föreligger (Catchpole et al, 2005). För diagnos av diabetes mellitus är det viktigt att både persistent hyperglykemi och glukosuri fastställs, då det finns andra tillstånd då bara en av dessa förekommer. Ett diagnostiseringsproblem som förekommer både hos hund och katt är stressinducerad hyperglykemi (Feldman & Nelson, 2004).

Problemet med att endast mäta blodglukos är att det bara mäter glukosvärdet det ögonblicket provet samlas (Jensen, 1992). Detta kan till exempel vara ett problem om djuret har stressinducerad hyperglykemi vid själva provtagningen (Feldman & Nelson, 2004). Det kan därför vara bra att få ett mått på hur blodglukosvärdet varit under en längre tid. Fruktosamin är ett serumprotein som glykeras genom en icke-enzymatisk reaktion. (Jensen, 1992). Koncentrationen av fruktosamin i serum är en indikator för hur blodglukosvärdet legat under hela proteinets livslängd och representerar således glukoskoncentrationen under de senaste 1-3 veckorna (Feldman & Nelson, 2004). Hos en hund med diabetes mellitus kommer serumfruktosaminvärdet vara högre än hos en frisk hund (Jensen, 1992).

Insulinresistens

För att få ett mått på insulinresistensen kan ett oralt eller intravenöst glukostoleranstest utföras. Testet startar med ett nollblodprov. Därefter tillförs hunden glukos antingen oralt eller intravenöst och sedan tas blodprov med jämna mellanrum för analys av insulin och glukos. Från glukos- och insulin kurvorna som erhålls kan insulinresistensen beräknas (Brunetto, 2011).

Om pankreas β -celler har kvar viss kapacitet att utsöndra insulin kan det vara av värde att få ett mått på denna kapacitet. Man kan mäta detta med hjälp av C-peptid. C-peptid utsöndras i lika hög koncentration som insulin. Detta sker i β -cellerna när proinsulin klyvs till insulin. Skillnaden gentemot insulin är att C-peptid har längre halveringstid. Exogent insulin innehåller inte C-peptid och påverkar därför inte resultatet. Testet fungerar som så att man efter fasta ger en bolusdos av glukagon. Sedan tar man blodprov på fasta tider efter glukagontillförseln och mäter koncentrationen av C-peptid. En studie av Fall et al (2008b) visade att denna typ av test lämpade sig väl för att mäta den kvarstående insulinproduktionen hos hundar. Med hjälp av testet kunde man skilja friska hundar från sjuka, och man kunde även skilja hundar med diabetes mellitus från de med insulinresistens (Fall et al, 2008b).

På humansidan används tekniken euglykemisk hyperinsulinemisk clamp för att mäta insulinresistens. Efter fasta sätts intravenösa katetrar in genom vilka glukos och insulin ges under 120 minuter. Insulin ges under testet och blodglukosnivån hålls stabil genom samtidig

glukostillförsel. Insulinkänsligheten beräknas från mängden glukos som behövs för att hålla blodglukosnivån normal vid en viss mängd givet insulin (Knowles, 2012).

DISKUSSION

Många hundar lider idag av övervikt vilket kan leda till olika sekundära hälsoproblem. Intakta tikar genomgår kontinuerligt löpcykler och många tikar är även dräktiga vid något tillfälle under sin livstid. Syftet med denna litteraturstudie var att undersöka hur övervikt, efterlöp och dräktighet kan påverka glukosmetabolismen hos hundar.

Inom humanmedicinen görs en relativt enkel indelning av diabetes i typ 1- och typ 2. Vid typ 1-diabetes saknar pankreas helt eller delvis förmågan att producera insulin. När det gäller typ 2 är det istället insulinresistens som orsakar sjukdom (Alberti & Zimmet, 1998). Hos hund är indelningen inte fullt så enkel och det finns ingen vedertagen internationell klassificering. Catchpole et al (2005) föreslår en indelning i IDD och IRD, men Fall (2009) menar att det är lämpligare att klassificera efter orsaken till att diabetes uppstått, vilket resulterar i en rad olika klasser. Det är svårt att säga vilken klassificering som är mest lämplig för hund. Fördelen med att dela in i IDD och IRD är att det är förhållandevis enkelt med bara två klasser att hålla reda på. Men som Fall (2009) påpekar finns vissa brister med denna klassificering. Nackdelarna är att många fall är idiopatiska och för dessa finns ingen bra klassificering, men också att många hundar tycks växla från IRD till IDD på grund av glukotoxicitet. Dessutom menar Fall (2009) att missförstånd kan uppstå i kommunikation med läkare som är vana att klassificera diabetes som typ 1 eller typ 2. Detta då klasserna IDD och IRD påminner om typ 1 och typ 2, men de är inte helt överensstämmande. Förslaget från Fall (2009) är kanske på så sätt mer korrekt, men är samtidigt mer komplicerat och därför eventuellt mer svårtillgängligt för både djurägare och kliniskt verksamma veterinärer. Med mer forskning på området kan man kanske finna en klassificering som är både korrekt och praktisk.

Överviktiga hundar utvecklar ofta insulinresistens, dock får de sällan diabetes av typ 2-karaktär till följd av sin övervikt. Inom humanmedicinen och hos katt är däremot övervikt en känd och viktig riskfaktor för typ 2-diabetes. Hundar utvecklar oftast typ 1-diabetes, medan katter utvecklar typ 2-diabetes i 80-90% av fallen (Rand et al, 2004). Varför denna skillnad mellan djurslag finns är en intressant frågeställning, dock verkar det inte finnas någon säker förklaring ännu. Hormoner från fettvävnaden verkar kunna bidra till utveckling av insulinresistens (Harvey & Ferrier, 2008). Artskillnader gällande dessa hormon skulle kunna förklara varför människor men inte hundar får diabetes typ 2 vid övervikt. Hos människor sjunker till exempel adiponektinnivåerna vid övervikt. Detta samband har inte setts hos hund. Denna artskillnad skulle kunna vara förklaringen till varför människa, men inte hund, drabbas av diabetes vid övervikt (Ischioka et al, 2006). Katter är mer strikta karnivorer än hundar. I och med att deras naturliga diet ser lite annorlunda ut borde det även finnas skillnader i deras glukosmetabolism som kan göra att katter löper högre risk att utveckla diabetes vid övervikt. Att insulinresistenta katter oftare utvecklar diabetes vid övervikt än hundar skulle också kunna bero på en större inaktivitet hos katter jämfört med hundar eller att katter får ett sämre anpassat foder för sin metabolism. Anledningen till att hankatter drabbas av diabetes i högre utsträckning kan enligt Rand et al (2004) bero på att de många gånger, även som

normalviktiga, har en lägre insulinkänslighet än honor och att hankatter är predisponerade för övervikt.

Enligt Rand et al (2004) och Hess et al (2010) har koppling mellan diabetes och pankreatit setts. Det verkar som att båda tillstånden kan orsaka det andra. Hess et al (2010) menar att sambandet inte är känt men att det är möjligt att hypertriglyceridemi (som förekommer till följd av diabetes) är en riskfaktor för pankreatit. Denna riskfaktor är känd hos människa och visad experimentellt hos hund. Enligt Rand et al (2004) är pankreatit en vanlig orsak till diabetes hos hund. En möjlig förklaring till detta är att pankreatiten skulle kunna bidra till utvecklingen av autoimmunitet mot β -cellerna. Om hunden utfodras med fettrikt foder kan hyperlipemi och störd lipidmetabolism uppstå, och detta skulle kunna vara en förklaring till kopplingen mellan övervikt och pankreatit hos den diabetessjuka hunden (Rand et al, 2004). För att få en bättre förståelse för sambandet mellan diabetes, pankreatit och övervikt skulle mer forskning på området behövas.

Efter lopp blir tikar ofta insulinresistenta, vare sig de blivit dräktiga eller ej. Halterna av progesteron och tillväxthormon stiger både hos dräktiga tikar och hos tikar i diöstrus. Det är dessa hormoner som är största orsaken till insulinresistensen (Johnson, 2008). Då insulinresistensen ofta minskar direkt efter förlossningen kan det enligt Fall et al (2008a) vara en god idé att avbryta dräktigheten med kejsarsnitt och/eller ovariehysterektomi om tiken visar tecken på diabetes. Att detta verkar vara det bästa alternativet vid dräktighetsdiabetes visade Fall et al (2008a) i en retrospektiv studie där majoriteten av de tillfrisknade hundarna fått denna behandling. Författaren menar dock att utfallet av insulinbehandlingen kunde blivit bättre om man gett högre insulindoser. Hos de hundar som inte tillfrisknade hade troligtvis hyperglykemi orsakat för stor skada på β -cellerna genom glukotoxitet, alternativt hade hundarna drabbats av pankreatit eller autoimmun diabetes samtidigt som de var dräktiga. Hade fler hundar ingått i denna studie hade resultatet varit mer tillförlitligt. Med få individer i studien blir det svårt att skilja resultatet av olika behandlingar från andra faktorer som till exempel ålder och ras. Fall et al (2008a) menar att tikarna diagnostiseras först när de visar sjukdomstecken vilket kan medföra att tillståndet är underdiagnostiserat. Wejdmark et al (2011) visade att övervikt predisponerar för dräktighets- och diöstrusdiabetes. Detta skulle kunna bero på att tiken redan är insulinresistent till följd av övervikten och när sedan progesteronnivåerna driver på insulinresistensen ytterligare överbelastas β -cellerna och diabetes uppstår.

Flera studier har visat att vissa raser är predisponerade för diabetes mellitus (Catchpole et al, 2005; Davidson et al, 2005; Fall et al, 2007). I studien av Fall et al (2007) framkom att tikar drabbades oftare än hanar inom vissa raser, bland annat nordiska älghundsraser. I en annan svensk studie av Fall et al (2008) var jämthund och norsk älghund klart överrepresenterade när det kom till dräktighets- och diöstrusdiabetes, vilket tyder på en genetisk predisposition att drabbas av denna form av diabetes. Att detta samband setts just i en svensk studie kan bero på att det är förhållandevis ovanligt med kastrerade tikar i Sverige. Davidson et al (2005) såg ingen större skillnad mellan könen, vilket kan förklaras med att 84,1% av tikarna i denna brittiska studie var kastrerade. I en annan studie av Fall et al (2010), där endast jämthund och norsk älghund ingått, var en teori att gener som predisponerar för dräktighets- och

diöstrusdiabetes var närliggande till andra önskvärda gener i raserna och därmed nedärvs. En annan teori i samma studie var att insulinresistensen gett rasen bättre förutsättningar i det kalla klimatet.

Vid diagnostisering av diabetes är stressinducerad hyperglykemi en svårighet på både hund och katt (Feldman & Nelson, 2004). Fysisk aktivitet och stimulering av centrala nervsystemet ger en ökad glukagonsekretion vilket leder till en ökad blodglukoskoncentration (Sjaastad et al. 2010). För att undvika ett felaktigt provresultat på grund av stressinducerad hyperglykemi kan det vara en god idé att även mäta serumfruktosaminvärdet.

Diagnostik av insulinresistens är mer problematiskt. Analys av C-peptid används inom humanmedicinen men inte i någon större utsträckning inom veterinärmedicinen. Fall et al (2008b) visade i sin studie att C-peptid kunde vara användbart vid diagnostisering av insulinresistens på hund. De hundar vars β -celler hade en ökad respons på glukagon var insulinresistenta och de med en minskad respons hade diabetes mellitus. Detta test verkar tillförlitligt och enkelt att utföra och skulle därför kunna vara en lämplig metod att använda för att diagnostisera insulinresistens hos hundar. Att exogent insulin inte påverkar C-peptid är en fördel då C-peptid kan mätas även på hundar som fått insulinbehandling.

Euglykemisk hyperinsulinemisk clamp är "the gold standard" inom humanmedicinen och ger ett säkert mått på individens insulinresistens. Enligt Brunetto et al (2011) är detta test inte lämpligt för hundar hållna som husdjur, då testet kräver narkos. Att författaren menar att testet blir olämpligt på grund av narkosen kan bero på den extra risk och kostnad en narkos innebär. Testet kräver dessutom komplicerad utrustning och utbildad personal vilket ytterligare försvårar förfarandet. Jämfört med att mäta C-peptid innebär en clamp ett stort ingrepp för hunden.

Konsekvensen av svårigheterna med att upptäcka och diagnostisera insulinresistens kan medföra att många hundar går odiagnostiserade. Först när hunden visar tydliga sjukdomstecken undersöks den och då har diabetes i många fall redan hunnit utvecklas. Att insulinresistens sällan diagnostiseras hos hund kan vara en förklaring till uppfattningen att diabetes typ 2 är ovanligt. Den insulinresistenta hunden utvecklar kanske diabetes typ 2, men innan diagnos hinner ställas så kan hunden ha växlat till diabetes typ 1.

Sammanfattningsvis kan en onormal glukosmetabolism orsakas av både övervikt, dräktighet och efterlöp hos hund. Mer forskning behövs inom flera områden. Till exempel finns ännu inget vedertaget system för klassificering av diabetes mellitus hos hund, sambandet mellan pankreatit och diabetes är inte helt fastställt och man vet inte säkert varför hundar inte tycks drabbas av diabetes typ 2 i samma utsträckning som katter och människor. Mer forskning är även önskvärt inom dräktighets- och diöstrusdiabetes. Tillgång till enkel och säker diagnostik är viktigt för att kunna utvärdera glukosmetabolismen hos hund. Inom diagnostiken ligger svårigheten främst i att diagnostisera insulinresistens, där både befintliga och nya metoder behöver utvecklas.

REFERENSLISTA

- 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, 539-553.
- Brunetto, M. A., Sá, F. C., Nogueira, S. P., de Oliveira Sampaio Gomes, M., Pinarel, A. G., Jeremias, J. T., Albuquerque de Paula, F. J. & Carciofi, A. C. (2011). The intravenous glucose tolerance and postprandial glucose tolerance test may present different responses in the evaluation of obese dogs. *Journal of Nutrition*, 106, 194-197.
- Catchpole, B., Ristic, J. M., Fleeman, L. M. & Davidson, L. J. (2005). Canine diabetes mellitus: can old dogs teach us new tricks?. *Diabetologia*, 48, 1948-1956.
- Davidson, L. J., Herrtage, M. E. & Catchpole, B. (2005). Study of 253 dogs in the United Kingdom with diabetes mellitus. *Veterinary Record*, 156, 467-471.
- 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. *Journal of Veterinary Medicine*, 21, 1209-1216.
- Fall, T., Johansson Kreuger, S., Jubergget, Å., Bergström, A. & Hedhammar, Å. (2008a). Gestational Diabetes Mellitus in 13 dogs. *Journal of Veterinary Medicine*, 22, 1296-1300.
- Fall, T., Holm, B., Karlsson, Å., Ahlgren, K. M., Kämpe, O. & von Euler, H. (2008b). Glucagon stimulation test for estimating endogenous insulin secretion in dogs. *Veterinary Record*, 163, 266-270.
- Fall, T. (2009). *Characterisation of Diabetes Mellitus in dogs*. Doktorsavhandling. Uppsala. Sveriges lantbruksuniversitet.
- Fall, T., Hedhammar, Å., Wallberg, A., Fall, N., Ahlgren, K. M., Hamlin, H. H., Lindblad-Toh, K., Andersson, G. & Kämpe, O. (2010). Diabetes Mellitus in Elkhounds Is Associated with Diestrus and Pregnancy. *Journal of Veterinary Medicine*, 24, 1322-1328.
- Feldman, E. C. & Nelson, R. W. (2004). *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3rd ed. St. Louis. Saunders. Kap. 11.
- Harvey, R. & Ferrier, D. (2010). *Biochemistry*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. Kap. 5.
- Hess, R. S., Saunders, M. H., Van Winkle, T. J. & Ward, C. R. (2000). Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993–1998). *Journal of the American Veterinary Medicine Association*, Vol 217, 1166-1173.
- Ischioka, K., Omachi, A., Sagawa, M., Shibata, H., Honjoh, T., Kimura, K. & Saito, M. (2006). Canine adiponectin: cDNA structure, mRNA expression in adipose tissues and reduced plasma levels in obesity. *Research in veterinary science* 80(2), 127–132
- Jensen, A. L. (1992). Serum fructosamine in canine diabetes mellitus. An initial study. *Veterinary Research Communication*, 16, 1-9.
- Johnson, C. A. (2008). Glucose homeostasis during canine pregnancy: Insulin resistance, ketosis, and hypoglycemia. *Theriogenology*, 70, 1418-1423.
- Knowles, J. W., Assimes, T. L., Tsao, P. S., Natali, A., Mari, A., Quertermous, T., Reaven, G. M. & Abbasi, F. (2012). Measurement of insulin-mediated glucose uptake: Direct comparison of the

modified insulin suppression test and the euglycemic, hyperinsulinemic clamp. (In press), *Metabolism* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2012.10.002>

Rand, J.S., Fleeman, L. M., Farrow, H. A., Appleton, D. J. & Lederer, R. (2004). Canine and Feline Diabetes Mellitus: Nature or Nurture?. *The Journal of Nutrition*, 134, 2072-2080.

Wedmark, A.-K., Bonnett, B., Hedhammar, Å. & Fall, T. (2011). Lifestyle risk factors for progesterone-related diabetes mellitus in elkhounds – a case-control study. *Journal of Small Animal Practice*, 52, 240-245.

Sjaastad, Ø. V., Sand, O. & Hove, K. (2010). *Physiology of Domestic Animals*. 2nd ed. Oslo. Scandinavian Veterinary Press. Kap. 6, 15 & 16.