

Diabetes mellitus hos hund

Djurvälfärd och riskfaktorer kring sjukdomen



Frida Ådén

*Uppsala
2018*

Diabetes mellitus hos hund – djurvälfärd och riskfaktorer kring sjukdomen

Diabetes mellitus in dogs – animal welfare and risk factors of the disease

Frida Ådén

Handledare: *Lotta Berg, Institutionen för husdjurens miljö och hälsa*

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

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2018

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2018:90

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

Nyckelord: *djurägare, behandling, insulin, skötsel*

Key words: *pet owner, treatment, insulin, management, canine*

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning.....	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt	3
Beskrivning av Diabetes mellitus hos hund	3
<i>De centrala aktörerna - insulin och glukos</i>	3
<i>Etiologier och symptom</i>	4
<i>Klassindelning</i>	5
Behandling.....	6
<i>Framtida alternativa behandlingar</i>	6
Riskfaktorer	7
<i>Kön</i>	7
<i>Ras</i>	7
<i>Ålder</i>	7
<i>Vikt</i>	8
<i>Andra sjukdomar – Hyperadrenokorticism och pankreatit</i>	8
Hundens fortsatta välfärd	8
<i>Hypo- och hyperglykemi</i>	8
<i>Krav på djurägare</i>	9
<i>Insulininjektioner och glukoskontroller</i>	9
<i>Motion</i>	9
<i>Diet</i>	10
<i>Kostnad</i>	10
<i>Livskvalitet</i>	10
Diskussion	11
Riskfaktorer	11
Hundens fortsatta välfärd	12
Egna reflektioner	13
Slutsats	13
Litteraturförteckning.....	14

SAMMANFATTNING

Definitionen av diabetes mellitus hos både hund och människa är antingen insulinbrist eller att kroppens vävnader utvecklats en insulinresistens, och kännetecknas av hyperglykemi. Hos hund är det en vanligt förekommande endokrin sjukdom med flertalet bakomliggande orsaker. De klassiska symptomen är polyuri, polydipsi och viktnedgång trots ökad aptit. Vid misstanke om diabetes är det viktigt att påbörja behandling med insulin genast eftersom obehandlad diabetes kan ge allvarliga följder, då den förhöjda glukoskoncentrationen i blodet kan leda till ketoacidosis och i värsta fall döden.

Behandling med diabetes sker traditionellt alltid med insulin av passande sort. Insulinet ges genom injektioner två gånger dagligen i samband med måltid med målet att så gott som möjligt likna den endogena produktionen av insulin. För att behandlingen ska vara optimal bör en noggrann generell undersökning av hunden göras initialt, och eventuella parallella sjukdomar kan därmed upptäckas och behandlas. Det kan göra att mindre exogent insulin krävs samt ge en ökad förutsättning för bästa möjliga utformande av en behandlingsregim som minskar risken för att hypo- eller hyperglykemi uppstår.

Detta studentarbete tar upp ett antal faktorer som enligt ett flertal studier ökar risken för insjuknande, exempelvis hög ålder, vissa raser, övervikt och särskilda sjukdomar som t. ex. hyperadrenocorticism och pankreatit. De två första riskfaktorerna, d.v.s. ålder och ras, är svårpåverkade medan exempelvis övervikt är något som djurägaren kan påverka genom välbalanserad diet och motion. Djurägarens roll är generellt mycket viktig, vilket diskuteras i studentarbetet, då denne måste administrera insulinet till hunden två gånger dagligen samt vara uppmärksam på eventuella tecken på komplikationer, exempelvis hypoglykemi. Utöver det måste motionen som hunden får vara konsekvent och inte variera för mycket från dag till dag. Dieten ska vara väl anpassad efter den individuella hunden och på så sätt öka förutsättningen för bättre glykemisk kontroll, det vill säga förhindra att glukoskoncentrationen i blodet fluktuerar för mycket.

Sammantaget finns det ett stort antal studier om de riskfaktorer som är associerade med diabetes men inte lika många kring hur djurvälståndet och självklart även hur djurägaren indirekt påverkas av sjukdomen. Dessa aspekter är av intresse då de kan bidra till att vidareutveckla behandlingsmetoder för att öka livskvaliteten för hunden och dess ägare.

SUMMARY

The definition of diabetes mellitus in both dogs and humans is either insulin deficiency or that the body's tissues has developed an insulin resistance, and is characterized by hyperglycaemia. In dogs, it is a common endocrine disease with several underlying causes. The classic symptoms are polyuria, polydipsia and weight loss despite increased hunger. If diabetes is suspected it is important to begin treatment with insulin immediately, since diabetes left untreated can cause serious consequences as the elevated blood glucose concentration can lead to ketoacidosis and, in the worst-case scenario, death.

Treatment with diabetes is traditionally always done with insulin that suits the individual. The insulin is administered by injections twice a day in connection with a meal with the goal to as close as possible mimic the endogenous production of insulin. In order for the treatment to be optimal, a thorough general examination of the dog should be done initially, and any parallel diseases can thus be detected and treated. This may lead to a smaller dosage when administrating exogenous insulin and also provide a better possibility for optimal design of a treatment regimen that reduces the risk of hypoglycaemia or hyperglycaemia.

This student project addresses a number of factors that, according to the majority of studies, increase the risk of illness, for example high age, certain breeds, obesity and specific diseases such as hyperadrenocorticism and pancreatitis. The first two factors, i.e. high age and certain breeds, are difficult to influence, while for example obesity is something that the pet owner can influence through a well-balanced diet and exercise. The role of pet owners is very important, as discussed in the report, as they must administer the insulin to the dog twice a day and also pay attention to any signs of complications, such as hypoglycaemia. In addition to this, exercise must be consistent and not vary too much from day to day. The diet should be adapted to the individual dog and provide a fundamental basis for increased glycemic control, that is, to prevent the blood glucose concentration from fluctuating too much.

Overall, there are several studies on the risk factors associated with diabetes but not that many of how the animal's welfare is and, of course, how animal owners are indirectly affected by the disease. Such aspects are of interest as they can provide a good basis for further developing different treatment methods to increase the quality of life for the dog and its owners.

INLEDNING

Diabetes mellitus är en vanlig endokrin sjukdom som först beskrevs så tidigt som för över 2000 år sedan och har de senaste 100 åren fått stor uppmärksamhet inom forskningen (Gilor et al., 2016). Hundar har historiskt sett använts mycket inom forskning som modell för att öka kunskapen om sjukdomen hos människa, bland annat för upptäckten och isoleringen av insulin samt dess funktion (Fall, 2009). Sedan dess har studierna med hund i fokus och även kring de riskfaktorer de utsätts för blivit allt fler.

Metoder för att utvärdera livskvaliteten hos de djur som lider av diabetes samt hur det är att äga en sådan hund är få. Att leva med en hund som har diabetes kräver mycket tid och engagemang från djurägaren, och djurägaren spelar en avgörande roll för djurets fortsatta välfärd (Niessen et al., 2012b).

För mig personligen är diabetes mellitus hos hund av stort intresse, då min familjs hund diagnosticerades med sjukdomen när hon var sju år. Hon hade börjat dricka mer, kissade inne och var inte samma energiska hund som tidigare. Efter samtal med jourhavande veterinär över telefon sent på kvällen konstaterades att trolig diagnos var diabetes och på grund av hennes dåliga tillstånd bokade vi in henne för operation följande morgon där livmodern skulle tas bort, en åtgärd som hos tikar kan ge fullt återställande. Vi fick förklarat för oss att risken för att hon inte skulle bli av med sin diabetes fanns och att det i så fall skulle innebära förändringar i både hennes och vårt liv, men vi valde att gå vidare med operationen. Lyckligtvis blev hon helt frisk och levde till den respektiveringande åldern av 15 år.

Syftet med det här arbetet är att ge läsaren en ökad förståelse kring några av de riskfaktorer som finns kring diabetes mellitus hos hund samt på vilket sätt djurägaren och veterinären kan bidra till att hunden ska kunna leva ett liv med så lite påverkan av sjukdomen som möjligt. Frågeställningarna som behandlas är ”Vilka faktorer ökar risken för diabetes mellitus hos hund?” och ”Hur påverkas hunden av insulinsvängningar och vad krävs för ett fortsatt fullgott liv?”. För enkelhetens skull kommer diabetes mellitus på de flesta ställen förkortas ner till enbart diabetes.

MATERIAL OCH METODER

För att få en överblick av ämnet användes till en början sökorden ”Diabetes mellitus” AND (dog* OR canine) och för att sedan koncentrera sökresultaten lades kombinationer av (risk* and risk factor) AND (consequ*) AND (”quality of life”) AND (manag*) AND (treatment OR therapy) till föregående artiklar. De databaser som främst användes var Scopus och Primo. Utöver artiklar och studier användes även kurslitteratur, exempelvis ”Pathologic Basis of Veterinary Science” och ”Physiology of Domestic Animals” för att få en bra grund i ämnet. Även tidigare kandidat- och examensarbeten har gett idéer och inspiration.

LITTERATURÖVERSIKT

Beskrivning av Diabetes mellitus hos hund

De centrala aktörerna - insulin och glukos

En förutsättning för att kroppens celler ska vara funktionella är tillgång till energi, vilket skapas i kroppens vävnader genom celledning. Ett viktigt substrat för bildning av energi är glukos, en

kolhydrat som kroppen främst får i sig via föda eller genom syntes via glukoneogenesen som framför allt sker levern och njuren. Glukos cirkulerar därefter i blodet och tas upp av vävnader för att sedan användas i glykolysen för omvandling till energi. Efter födointag lagras även glukos som glykogen i bland annat levern och det är initialt från den lagringskällan som glukos tas när blodglukoskoncentrationen sjunker (Sjaastad *et al.*, 2010).

För att de relativt stora glukosmolekylerna ska kunna ta sig över cellmembranet används transportmolekyler, så kallade GLUT (glucose transport molecules). I skelettmuskulaturen och fettvävnaden är GLUT beroende av insulin för upptag av glukos i cellerna. Insulin är ett anabolt hormon som produceras i endokrina delen av pankreas av så kallade β -celler, vilka återfinns i Langerhans öar. β -cellerna stimuleras av en ökad glukoskoncentration i blodplasma samt hormoner från tarmen, framför allt gastriska inhibitoriska peptider (GIP), och börjar därefter utsöndra insulin i blodet. Insulin binder sedan till specifika insulinreceptorer på vävnadscellerna och orsakar en migration av GLUT-4 till cellmembranet samt stimulerar syntetisering och upplagring av glykogen i levern och skelettmuskulaturen (Sjaastad *et al.*, 2010).

Etiologier och symptom

Diabetes mellitus är en multifaktoriell sjukdom som definieras av antingen bristande produktion och sekretion av insulin från β -cellerna i pankreas eller av insulinresistens i vävnaderna (Miller, 2017). Hos hund är diabetes mellitus en relativt vanligt förekommande endokrin sjukdom, med studier som pekar på en prevalens från 0,34% upp till 1,33% (Fracassi *et al.*, 2004; Mattin *et al.*, 2014). De bakomliggande orsakerna till skador på β -cellerna varierar från att det är en konsekvens av andra sjukdomar, till att det beror på autoimmunitet eller fel i hormonbalansen. I dagsläget är dock de flesta diagnoser av idiopatiskt ursprung. β -cellerna i pankreas har likt nervceller en dålig regenerativ förmåga och därför blir individer som drabbas av diabetes insulinberoende livet ut (Fall, 2009).

Insulinbrist och insulinresistens kan utan adekvat behandling i båda fallen ge hyperglykemi i blodet på grund av att glukos inte kan tas in i cellen (Miller, 2017; Catchpole *et al.*, 2005) samt ketoacidosis (Behrend *et al.*, 2018). Hyperglykemi kan orsaka allvarliga skador på kroppens vävnader, däribland ögon, njurar, hjärta och blodkärl (ADA, 2014). Ketoacidosis uppstår när kroppen i ett försök att bilda mer energi utarmar fettvävnaden vilket gör att ketonkroppar bildas. Dessa orsakar en försurning i blodet och kan i värsta fall vara dödligt (Sjaastad *et al.*, 2010).

Det är vanligt att diabetes som beror på insulinresistens utvecklas till insulinbrist (Imamura *et al.*, 1988) och det är ofta den typen av diabetes som hunden har vid diagnos (Catchpole *et al.*, 2005). Det beror på att den ökade koncentrationen av glukos i blodet vid insulinresistens orsakar hypertrofi eller hyperplasi av β -cellerna (Miller, 2017), till följd av cellulär stress (Laybutt *et al.*, 2007) och insulinbrist uppstår.

Symptomen som ses hos hund med diabetes är liknande de hos människa. Klassiskt ses polydipsi, polyuri samt viktnedgång trots ökad aptit och urinprover som tas visar på glukosuri (Fall, 2009). De ökade glukoskoncentrationerna i blodet gör att kroppen eliminerar kolhydraten via urinen, därav ökad urinering och urin med en hög halt glukos. Eftersom cellerna inte tillgodoses med energisubstrat signalerar de till övriga system att hunden måste äta mer och ökar samtidigt de katabola processerna av exempelvis fettvävnad för att på så sätt få en källa till energi

(Sjaastad *et al.*, 2010). Kliniskt ses en hund som äter mer men rasar i vikt. Diagnos ställs genom en grundlig klinisk undersökning, anamnes och provtagning på blod och urin (Behrend *et al.*, 2018).

Klassindelning

I nuläget finns det ingen internationellt erkänd klassificering av diabetes mellitus hos hund. Hos människa delas det vanligtvis in i diabetes typ 1 och diabetes typ 2 samt övriga typer som t. ex. graviditetsdiabetes, där typ 1 är motsvarande insulinbrist och typ 2 är insulinresistens. Diabetes typ 1 hos människa har ofta en autoimmun bakgrund, där antikroppar förstör β -cellerna i pankreas, medan typ 2 ofta kopplas till fel vid hormonernas signalering till vävnader (Sjaastad *et al.*, 2010). Hos hund har man historiskt delat in det i IDDM (insulin-dependent diabetes mellitus) eller NIDDM (non insulin-dependent diabetes mellitus) men numera anses den indelningen något förlegad då majoriteten av alla hundar med diabetes är insulinberoende (Fall, 2009). Forskning på hund har inte heller visat någon motsvarighet till diabetes typ 2 hos människa (Catchpole *et al.*, 2005; Rand *et al.*, 2004).

Idag finns det därför flera olika versioner på klassificering av diabetes mellitus hos hund. Fall (2009) la fram ett förslag på klassificering i sin avhandling som baserades på etiologin till diabetes men har även poängterat att det förekommer en stor del diabetesfall med idiopatisk bakgrund (figur 1).

Figur 1. Data hämtad från "Klassindelning av diabetes mellitus hos hund", enligt Fall (2009)

1. Juvenil diabetes mellitus	a. Betacellshypoplasi b. Kombinerad betacellsbrist och bukspottskörtelatrofi
2. Progesteronrelaterad	a. Dräktighetsdiabetes (motsvarande graviditetsdiabetes hos människa) b. Diöstrusdiabetes
3. Sekundärt till pankreassjukdom	
4. Endokrina tumörer	a. Cushings sjukdom b. Agromegali c. Glukagonom
5. Iatrogen	a. Glukokortikoider b. Progesteronpreparat c. Sekundärt till insulinombehandling
6. Immunmedierad diabetes mellitus	
7. Idiopatisk diabetes mellitus	

Källa: Fall, T (2009)

Behandling

Eftersom betaceller i pankreas har en begränsad förmåga att regenereras kommer hunden att vara insulinberoende livet ut. Målet med behandlingen är att stabilisera symptomen till en så när normal bild som möjligt och förhindra hypo- och hyperglykemi för att på så sätt ge hunden en ökad förutsättning för bra livskvalitet (Niessen, 2015). Idag består rutinbehandlingen av insulininjektioner subkutant hemma två gånger dagligen i samband med måltid, med målet att efterlikna kroppens endogena insulinproduktion så gott det går (Gilor and Graves, 2010). Hos tikar bör kastration ske då detta ger en närmare 50-procentig chans till fullständigt tillfrisknande och därmed elimineras behovet av insulinbehandling (Fall *et al.*, 2010).

Utbudet av olika typer av insulin är stort, och idag finns det insulin med ursprung från bland annat människa och gris samt syntetiskt framställt insulin (Gilor and Graves, 2010; Greco *et al.*, 1995). Beroende på insulintyp har de olika lång verkan – lång, intermediär eller kort (Greco *et al.*, 1995). Vilken insulintyp som ges beror mycket på omständigheterna; normalt får hundar ett insulin med intermediär verkan med instruktioner att det ska ges två gånger dagligen (Behrend *et al.*, 2018; Gilor and Graves, 2010).

Det är även av stor vikt att utreda hundens generella hälsotillstånd innan utprovning och dosering av insulin görs. Diabetes mellitus ses ofta parallellt med andra sjukdomstillstånd vilket kan påverka det exogena insulinets verkan, t. ex. hyperadrenokorticism till följd av tumör i binjuren. Behandlas samtidiga sjukdomar kan det leda till att lägre dosering av insulin krävs (Hess, 2010).

Tyvärr finns det trots noggrann behandling risk för komplikationer så som urinvägsinfektion (UVI) och katarakt (Hess, 2010). Ofta krävs även höga doser insulin vilket ökar risken för hypoglykemi (Jaén *et al.*, 2017). Katarakt, även kallat grå starr, är ett obotligt tillstånd i ögat och innebär att genomskinligheten i ögat lins försämras och linsen blir grumlig (Sjaastad *et al.*, 2010). Cirka 50% av de hundar som diagnosticeras med diabetes utvecklar katarakt inom 6 månader efter att diagnos getts, trots att de står på insulinbehandling, och risken för katarakt ökar även med tiden (Beam *et al.*, 1999). Urinvägsinfektioner är inte heller ovanligt förekommande; i en studie med 221 diabeteshundar hade 21% av dem UVI. Trolig orsak är att den utspädda urinen gör att bakterierna trivs bra, i kombination med höga glukoskoncentrationer som utmärkt substrat (Hess *et al.*, 2000).

Framtida alternativa behandlingar

Forskning för att i framtiden ha tillgång till alternativa behandlingsmetoder görs bland annat kring genterapi och stamceller. Niessen och medarbetare (2012a) utförde ett försök där de odlade muskelfibrer från *biceps femoris* och tog fram fibroblaster som de transdifferentierade, det vill säga när en somatisk cell mognar till en annan, för att sedan injicera fibroblasterna med en myo-differentierande gen innehållandes en adenovirus-vektor. Till den nya muskellinjen infördes en preproinsulingen. De fick på så sätt fram muskelfibrer *in vitro* med möjligheten att producera och utsöndra insulin.

Studier har även gjorts kring stamceller och deras förmåga att differentieras till insulinproducerande och β -cellslänkande celler, dels på hund (Mu *et al.*, 2016) och dels på råttor (Yang *et al.*, 2002). Stamceller har möjligheten att differentiera till flera olika celltyper och kan komma att

utgöra ett alternativ för behandling av diabetespatienter (Will *et al.*, 2012). I studien av Mu och medarbetare (2016) togs benmärg från vuxna beagles varifrån stamceller isolerades och infekterades med ett virus innehållandes gener för insulinproduktion. Efter att det kontrollerats att generna inkorporerats i stamcellen injicerades de åter till hundarna i deras lever. I jämförelse med kontrollgrupper vilka injicerades med (1) stamceller som infekterats med virus utan insulin; (2) enbart obehandlade stamceller; och (3) ingenting (obebehandlade), sågs lägre glukoskoncentration och mindre fluktuation i kroppsvikt under en 80-veckorsperiod hos de hundar där β -cellsliknande celler injicerats i levern. Insulinnivån i blodserum var högre än kontrollgrupperna och utöver det sågs inte heller någon påverkan på leverns normalfunktion. Att poängtera är dock att insulinnivån hos de hundar med β -cellsliknande celler inte var lika hög som hos helt friska hundar (Mu *et al.*, 2016).

Riskfaktorer

Kön

Studier har visat på att tikar är mer predisponerade att utveckla diabetes än hanar (Fall *et al.*, 2007; Wejdmark *et al.*, 2011). I en studie av Fall och medarbetare (2007) var 618 tikar, motsvarande 72% av studiepopulationen, diagnostiserade med diabetes. Studien visade att tikar hade en riskratio (RR) på 2,6 för att utveckla sjukdomen i jämförelse med hanhundar. I en annan studie såg man ingen markant ökad risk för tikar i jämförelse med hanar (Mattin *et al.*, 2014). Samma studie visade däremot på att okastrerade hanar hade minskad risk för utveckling av diabetes, där kastrerade hanar hade en 2,5 högre risk att insjukna.

Ras

Det har länge forskats kring att vissa hundraser är mer benägna att drabbas av diabetes och att det därför finns en genetisk predisposition för diabetes hos dem. Bland annat har studier påvisat att vissa högriskraser för diabetes har ökad förekomst av haplotypen DLA-DRB1*009/DQA1*001/DQB1*008 i förhållande till de raserna med lägre risk (Catchpole *et al.*, 2008). De hundraserna med större risk för att insjukna i diabetes är bland annat samojed, tibetansk terrier (Catchpole *et al.*, 2008) och älghund (Fall *et al.*, 2007). Schäfer, golden retriever och boxer är några raser som sällan verkar utveckla diabetes (Davison *et al.*, 2005) och har även visats ha lägre prevalens av DLA-DRB1*009/DQA1*001/DQB1*008 (Catchpole *et al.*, 2008).

Ålder

Den genomsnittliga åldern vid utveckling och debut av diabetes hos hund varierar mellan studier men generellt är det äldre hundar som drabbas (Mattin *et al.*, 2014). Fall och medarbetare (2007) jämförde 180,000 försäkrade hundar i Sverige där medelåldern för diagnostisering av diabetes var 8,6 år, men tryckte på att det varierade mellan raser med ett intervall på 7,8 till 9,3 år. I en annan studie var den genomsnittliga åldern 9,9 år och ökad ålder var även en riskfaktor för utvecklande av diabetes. Hundar mellan 10 och 12 år i samma studie hade en RR på 1,38 och hundar >12 år visade en RR på 2,16 när data jämfördes med hundar i åldersspannet 3–10 år (Mattin *et al.*, 2014).

Vikt

Hos människa är övervikt en faktor som ofta kopplas till diabetes typ 2 (Copeland *et al.*, 2005). Huruvida övervikt är en primär etiologi till diabetes mellitus hos hund har däremot inte helt klarlagts. Studier har visat att övervikt hos hund påverkar känsligheten för glukos hos β -cellerna i pankreas negativt, bland annat av German och medarbetare (2009), och att insulinresistensen blev mindre påtaglig när hundarna gick ner i vikt.

I en studie av Pöpl och medarbetare (2017) diskuterades övervikt och dåliga matvanor som en riskfaktor för diabetes där de faktorer med högst odds ratio (OR) var övervikt (OR 4.01), utfodring med en större andel icke-kommersiell föda (OR 5.04) samt mycket matrester (OR 4.84) i jämförelse med hundar som ej hade diabetes. Liknande resultat sågs i en tidigare studie av Wejdmark och medarbetare (2011). Huruvida övervikten är en primär orsak till diabetes eller enbart en bidragande faktor är dock oklart. I andra studier har inte några direkta kopplingar kunnat påvisas mellan övervikt och diabetes hos hund. Hos människa har låga koncentrationer av hormonet adiponektin visats spela en roll i utvecklingen av typ 2 diabetes men vid tester på hund sågs inga sådana korrelationer. Vidare har inte överviktiga hundar visats ha någon större risk för diabetes även om glukoskoncentrationerna var markant högre hos dem i jämförelse med normalviktiga hundar (Verkest *et al.*, 2011, 2012).

Andra sjukdomar – Hyperadrenokorticism och pankreatit

Hundar med hyperadrenokorticism (HAC), det vill säga onormalt höga koncentrationer av kortisol i blodet, har 9.3 gånger högre risk att utveckla diabetes i förhållande till friska hundar (Fall *et al.*, 2007). Vid diagnos av diabetes mellitus är samtidiga fynd av HAC vanligt förekommande (Davison *et al.*, 2005; Mattin *et al.*, 2014) där symptomen för diabetes och HAC är liknande med polyuri, polydipsi och polyfagi (Hess, 2010).

Även pankreatit är en vanlig diagnos som ofta kan ses i samband med diabetes. Oddsration för att hundar med diabetes även har pankreatit är 13.03 (Mattin *et al.*, 2014). Kronisk pankreatit har även visats ha negativ påverkan på den endokrina pankreasvävnaden genom minskat β -cellssvar (Watson and Herrtage, 2004). I en studie med 14 hundar, varav samtliga hade symptom på kronisk pankreatit, var det fem av hundarna som vid studiens början hade eller under tidens gång utvecklade diabetes mellitus (Watson *et al.*, 2010).

Hundens fortsatta välfärd

Hypo- och hyperglykemi

Vid injektion av insulin måste administratören, här vanligtvis djurägaren, vara medveten om eventuella oönskade insulinsvängningar. Vid tillförsel av exogent insulin finns det nämligen alltid en risk för feldosering och utvecklande av tillfällig hypo- eller hyperglykemi (Greco *et al.*, 1995).

En hund har hyperglykemi om glukosnivån i blodet är markant förhöjd i 10–12 timmar och är en av parametrarna som undersöks vid diagnosticering av diabetes mellitus. För att fastställa att hunden har hyperglykemi är det inte tillräckligt att ta ett enstaka blodprov, utan flera provtagningar bör tas under tidsperioden 10–12 timmar med ett intervall på cirka två timmar. Det beror

på att glukoskoncentrationen i blodet kommer vara förhöjd efter foderintag, vilket är helt normalt. Hos en frisk hund håller sig koncentrationen inom ett normalt intervall och den initiala förhöjningen går relativt snart ner till basalnivå, medan hos en hund med diabetes kommer glukoskoncentrationen vara fortsatt hög. Den här typen av insulinresistens kan bero på feladministration av insulin (t. ex. injektion i päls istället för subkutant), felhantering av insulin (t. ex. vårdslösa skakningar av medicinflaskan) eller användning av fel injektionsspruta (Hess, 2010). Hos människa är symptomen för hyperglykemi bl.a. ökad törst, ökad vilja att urinera, yrsel, illamående och huvudvärk (Warren *et al.*, 2003). Hyperglykemi som inte behandlas med insulin kan i värsta fall leda till ketoacidosis och därmed ökad risk för döden (Association, 2013).

I motsats till hyperglykemi är hypoglykemi när glukosnivån i blodet är markant lägre än önskvärdt och kan vara en följd av felaktig dosering av exogent insulin (Behrend *et al.*, 2018). Tecken som djurägaren bör vara observant på är onaturlig trötthet, försämrad stabilitet, desorientering och krampanfall. Hunden ska i så fall direkt få i sig glukos för att höja blodsockret, men om symptomen kvarstår måste veterinär kontaktas omgående (Mathes, 2002).

Om hunden utvecklar plötslig hypoglykemi efter administration av exogent insulin kan den så kallade somogyi-effekten uppstå. Det är en typ av skyddseffekt där kroppen vid hypoglykemi utsöndrar katekolaminer, glukokortikoider, glukagon och tillväxthormon vilket orsakar en kraftig förhöjning av blodsockret, det vill säga hyperglykemi. Tillståndet hos hunden kan misstolkas som att den är insulinresistent eftersom glukosnivåerna i blodet är höga trots administration av insulin. Det här fenomenet förekommer relativt sällan och de flesta hundar som har hypoglykemi utvecklar inte hyperglykemi till följd av somogyi-effekten (Hess, 2010).

Krav på djurägare

Insulininjektioner och glukoskontroller

Insulin ges som tidigare nämnt vanligtvis två gånger dagligen i samband med måltid, där insulinet helst ska ges efter att hunden ätit upp för att inte riskera att glukoskoncentrationen i blodet sjunker för mycket i det fall att hunden äter dåligt (Greco *et al.*, 1995). Djurägaren måste få tydlig information om hur injektionerna ska utföras, vilka symptom de ska hålla utkik efter vid eventuell hypo- och hyperglykemi och vad de ska göra i det fall att tidigare nämnda komplikationer skulle uppstå (Mathes, 2002). Eftersom ägarna känner hunden bäst bör de instrueras om att dagligen vara uppmärksamma på förändringar i aptit och törst samt övriga symptom (Behrend *et al.*, 2018).

För att djurägaren inte ska behöva åka in till veterinärkliniken varje vecka är det fördelaktigt att kunna kontrollera hundens blodglukos hemma. Normalt tas blod från örat, läppen eller trampdynor. Det är inte optimalt för alla då själva processen kan vara besvärlig att utföra utan tillräcklig träning och det fungerar inte på alla hundar (Behrend *et al.*, 2018).

Motion

Med en hund som har diabetes måste mängden motion som ges dagligen vara konsekvent och standardiserad. Motion är fördelaktigt då det kan ge stabilare blodglukoskoncentration, samtidigt som överdriven motion kan orsaka hypoglykemi. Därför måste fördelningen av motion vara liknande från dag till dag (Mathes, 2002).

I en studie av German och medarbetare (2009) visade det sig att viktnedgång hade en positiv inverkan på insulinresistens hos överviktiga hundar, där en viktnedgång ökade insulinsensitiviteten hos kroppens celler. Hundar med diabetes och samtidig övervikt bör därför påbörja ett viktnedgångsprogram för att öka chanserna för bättre glykemisk kontroll (Behrend *et al.*, 2018).

Diet

Ibland krävs en förändring av foder för hundar med diabetes. Det är en viktig aspekt i kontroll av normal blodglukosnivå och är något djurägaren måste bli informerad om. Måltiderna måste vara upplagda enligt ett schema och ska ges i lika mängd samt vid samma tidpunkt varje dag (Mathes, 2002). Hunden ska med hjälp av bland annat diet uppnå och/eller bibehålla en optimal vikt för att ge bästa förutsättningar för behandlingen (Behrend *et al.*, 2018).

Dietrekommendationen till hundar med diabetes är generellt högt fiber- och komplext kolhydratinnehåll samt lågt fettinnehåll för att på så sätt bidra med ett längre upptag av glukos för en bättre glykemisk kontroll och minska koncentrationen av triglycerider i blodet (Nelson and Lewis, 1990). På senare år har studier gjorts för att utvärdera kolhydrat- och fiberinnehållets påverkan på hunden. En studie visade att en testdiet med lägre kolhydratinnehåll gav en lägre glukoskoncentration efter måltid i jämförelse med en traditionell diabetesdiet (Elliott *et al.*, 2012) vilket är positivt för hundar med diabetes.

Även fodrets fiberinnehåll har diskuterats. I en studie av Kimmel och medarbetare (2000) blev slutsatsen att fiberinnehållet spelar roll för den glykemiska kontrollen där ett foder med högt fiberinnehåll gav en lägre genomsnittlig och maximal glukoskoncentration till skillnad från en diet med lågt fiberinnehåll. En annan studie kom fram till att ett kommersiellt foder med måttlig mängd fiber, lågt kolhydratinnehåll och högre fettmängd gav samma exogena insulinbehov och glykemiska kontroll som testdieten med högt fiberinnehåll, måttlig mängd kolhydrater och måttlig fettmängd. Skillnad sågs dock i blodfetterna, där plasmakoncentrationen av triglycerider, kolesterol, fritt glycerol och fria fettsyror var lägre i testdieten (Fleeman *et al.*, 2009). Foder med högt fiberinnehåll bör dock inte ges till diabeteshundar med redan låg kroppsvikt, då det i sig kan orsaka viktnedgång. Hundar med diabetes kan ha svårare med glukos- och fettupptag från tarmen samt förlora glukos i urinen och har därför ökad risk för att gå ner i vikt (Fleeman *et al.*, 2009).

Kostnad

Skötseln av en hund med diabetes kan bli kostsam och en djurägare måste vara väl medveten om de kostnader som sjukdomen medför. Veterinären bör därför informera om att utöver behandling med insulin kan ytterligare kostnader tillkomma, exempelvis foderbyte och veterinärbesök (Mathes, 2002). För att ge djuret de bästa möjligheterna för ett fortsatt bra liv måste djurägaren vara medveten om utgifterna för att på sätt i förväg resonera kring hur långt de är villiga att gå och vad som egentligen är bäst för djuret.

Livskvalitet

För att utvärdera diabetes påverkan på hundens och djurägarnas livskvalitet tog Niessen och medarbetare (2012b) fram ett verktyg där djurägare till hundar med diabetes fick ett antal frågor

att svara på. Baserat på svarsfrekvensen kunde författarna utreda vilka aspekter som påverkade livskvaliteten negativt och vilka som hade positiv inverkan. De frågor som visade störst negativ påverkan var bland annat ”Do you ever feel worried about your pet suffering from an episode of low blood glucose?”, ”Do you worry about your pet getting vision problems due to cataracts...?” och ”Do you worry about your pet’s diabetes?”. Sammantaget visade resultaten att 84% av 101 djurägare tyckte att diabetes hade en negativ inverkan för både deras egna och hundens livskvalitet.

DISKUSSION

Risikfaktorer

Faktorer som ökar risken för diabetes hos hund är många och det är fortfarande ett område som det forskas mycket inom. Hyperadrenokorticism och pankreatit har visat sig vara återkommande riskfaktorer för utvecklande av diabetes i ett stort antal studier. Även om de i sig inte är de mest vanligt förekommande sjukdomarna visar studier på att diagnosticering med diabetes ofta ger samtidigt diagnosticering med någon av dessa sjukdomar (Mattin *et al.*, 2014; Watson *et al.*, 2010). Ett frågetecken kring i synnerhet pankreatit, men även andra sjukdomar korrelerade med diabetes, är om det är en primär orsak till diabetes eller om den främst är en följd. För att kunna svara på det krävs mer forskning, även om det är troligt att bilden är diffus och att det ena scenariot är lika sannolikt som det andra. Ökad forskning och kunskap är dock önskvärt för att sprida ytterligare ljus över situationen (Davison, 2015).

Vidare har flera studier pekat på ett samband mellan övervikt och diabetes. Övervikt är som tidigare nämnt en faktor som bevisat ger ökad risk för diabetes hos människa och flertalet studier visar på liknande risk hos hund (Pöppl *et al.*, 2017; Wejdmark *et al.*, 2011). Ett examensarbete från 2004 visade även det på att övervikt var en signifikant riskfaktor för diabetes (Klinkenberg, 2004). Oddsration för att de hundar med övervikt även utvecklar diabetes var hög och kan inte förbises (Pöppl *et al.*, 2017). De exakta bakomliggande orsakerna är dock oklara (Verkest *et al.*, 2011, 2012).

Tikar har i vissa studier visats ha en predisposition för att utveckla diabetes. I studien av Fall och medarbetare (2007) var 72% av de studerade hundarna med diabetes tikar vilket pekar på att kön i det här fallet är av betydelse. En annan studie visade inga signifikanta bevis på att tikar skulle vara i riskzon för att utveckla diabetes (Mattin *et al.*, 2014). En möjlig förklaring till skillnader i resultat är hur vanligt det är att kastrera tikarna vid tidig ålder mellan olika länder. Tikar kan nämligen drabbas av en form av diabetes som kallas diöstrusdiabetes vilket drabbar intakta tikar i lutealfasen (Fall *et al.*, 2007), troligtvis på grund av en ökning av progesteronnivån och tillväxthormon under diöstrus. Kastrering av dessa tikar kan ge fullständigt återhämtande och avslutat behov av insulinbehandling (Fall *et al.*, 2010). Studien av Fall och medarbetare (2007) utfördes i Sverige där kastrering av tikar är ovanligare än många andra länder och förekommer främst vid uppkomst av exempelvis pyometra. Därför kan förekomsten av diabetes hos tikar vara vanligare i sådana länder som Sverige. Vidare visade studien av Mattin och medarbetare (2014) att det var vanligare med diabetes hos kastrerade hanar i förhållande till intakta hanar. Här spelar troligtvis flera faktorer in men det är möjligt att de hormoner som bildas av testiklarna, till exempel testosteron, har en skyddande effekt mot diabetes (Mattin *et al.*, 2014).

Ytterligare en riskfaktor är ålder, där det är vanligare att äldre hundar drabbas av diabetes (Mattin *et al.*, 2014). Min egna reflektion är att många av de sjukdomar som kan orsaka diabetes, exempelvis hyperadrenokorticism, främst ses hos äldre hundar (Miceli *et al.*, 2017) men flera andra faktorer spelar säkerligen också in. Slutligen visar flertalet studier på att vissa raser är mer predisponerade för att utveckla diabetes, vilket troligtvis är relaterat till några specifika gener som de besitter i högre antal i förhållande till de raser som har minskad risk för att utveckla sjukdomen (Catchpole *et al.*, 2008).

Hundens fortsatta välfärd

För att bygga de bästa förutsättningarna för djurets fortsatta välfärd samt minska insulinsvängningar och dess följder är det av stor vikt att alltid beakta hundens individuella situation och inte enbart gå på standardrekommendationerna för bland annat insulindosering. Hundens vikt, metabolism, dagliga aktivitet o. s. v. kan i stort påverka insulinets verkan och det som fungerar på den ena hundindividen fungerar inte alltid på en annan. Därför är en grundlig undersökning av hunden och kontroll av eventuella samtidiga sjukdomar viktigt både initialt samt under behandlingstiden (Behrend *et al.*, 2018) då det kan påverka mängden insulin som behöver injiceras (Hess, 2010). Fokus bör även ligga på individuell balansering av hundens diet; en överviktig hund med diabetes ska inte ha samma fodersammansättning som en underviktig hund med samma diagnos. Eftersom diabetes i sig kan orsaka viktnedgång ska en nydiagnostiserad underviktig hund inte alltid utfodras med den vanligt förekommande diatrekommendationen för diabeteshundar innehållandes en stor andel fiber, då dessa foder ofta har ett lägre energivärde och därmed kan orsaka vidare viktnedgång (Fleeman *et al.*, 2009). En överviktig hund kan däremot dra nytta av en diet med högre fiberinnehåll (Behrend *et al.*, 2018) där viktnedgång har en positiv inverkan på cellernas insulinkänslighet (German *et al.*, 2009).

Framtida forskning och ökad kunskap om etiologier till diabetes kommer förhoppningsvis ge bättre behandlingsmöjligheter och därmed en ökad välfärd för de djur som drabbas av diabetes. Fördjupad kunskap om de bakomliggande orsakerna och metoder för att upptäcka vad som ligger bakom i just det individuella fallet kan ge klinikern bättre förutsättningar att sätta in en adekvat behandling och öka chanserna för en friskare hund (Behrend *et al.*, 2018), samt också minska risken för att komplikationer som exempelvis katarakt uppstår. Användning av livskvalitetsverktyg i olika skeden av diabetesbehandlingen kan även vara av fördel för att utvärdera hur en förändring i behandling uppfattas och om det har den önskade effekten även på livskvaliteten (Niessen *et al.*, 2012b).

Föga förvånande anser de flesta djurägare att diabetes har en negativ inverkan på både deras egen och på hundens livskvalitet. De oroar sig för de komplikationer som kan uppstå men oro finns även för de faktorer som till stor del påverkar människans liv, däribland svårigheterna att lämna bort sin hund även för en kortare period. Majoriteten av de aspekter som ansågs ha störst negativ påverkan på livskvaliteten var nämligen djurägarspecifika. De aspekter som specifikt handlade om hundens livskvalitet hade enligt studiens verktyg inte lika stor påverkan på livskvaliteten. Det kan verka märkligt men mycket beror på vilket djur det handlar om. De djur som var involverade i den aktuella studien kan ha haft väldigt bra glykemisk kontroll och det kan hända att djurägarna inte var lika oroliga. Vissa aspekter tyckte de till och med hade en positiv inverkan på livskvaliteten, exempelvis ökad närhet till djuret. Om detta är specifikt för

djur med diabetes i jämförelse med andra sjukdomstillstånd är inte klarlagt, då det saknas material kring liknande frågor från andra sjukdomar. Faktum kvarstår dock att 84% av de djurägare som var med i studien tyckte att diabetessjukdomen hade en negativ inverkan på både deras egen och på hundens livskvalitet (Niessen *et al.*, 2012b).

Egna reflektioner

Med personlig erfarenhet av diabetes vet jag hur otroligt fel den meningen kan låta – ”Er hund har diabetes”. Många i samma situation har säkert känt liknande och det är mycket information att ta in, många beslut som ska tas. I det här skedet är det viktigt att den ansvarige veterinären verkligen tar sin tid och förklarar på ett passande sätt hur en eventuell framtid med diabetes kan se ut för hunden och en själv. Det är viktigt att som djurägare få det svart på vitt, vilka blir konsekvenserna? Det ger en möjlighet för djurägaren att väga fakta och tankar mot varann, och på så sätt komma fram till ett beslut som är bäst för hunden. I den allmänna förvirringen ska det även framkomma att en hund med diabetes faktiskt har en stor chans till ett bra liv, förutsatt att djurägaren är beredd att lägga ner den tid, energi och engagemang som krävs.

Slutsats

Några av de riskfaktorer som associeras med diabetes mellitus hos hund är bland annat kön, ras, ålder, vikt och andra sjukdomar, exempelvis pankreatit och hyperadrenokorticism. De faktorer som är nämnda i det här arbetet är inte de enda men för att det inte skulle bli för omfattande valde jag att avgränsa antalet till ovan nämnda då de ofta förekommer i studier kring riskfaktorer. Av de faktorer jag studerade är många av de som ökar risken för diabetes hos hund väl studerade, men intresset för fortsatt forskning är fortfarande stort och många frågetecken kvarstår. Det är därför ett område där det behövs fler studier för att diabetes mellitus hos hund och de riskfaktorer som associeras med sjukdomen helt ska kunna kartläggas.

Sammantaget kan jag säga att efter att ha sökt information kring diabetes hos hund märkte jag ett alldeles för tunt utbud av studier som tog upp mer kring djurägarens tankar och reflektioner kring diabetes. Niessen och medarbetare (2012b) gjorde en studie kring livskvalitet men fler bör göras. Hur är det egentligen att leva med en diabeteshund? Vad är djurägarens syn? Sådan information kan ge bättre utformande av den specifika hundens behandlingsregim inklusive insulininjektioner, diet etc. men även vara en bra grund till fortsatt forskning och på så sätt vidareutveckla olika behandlingsmetoder för att göra det enklare för djurägaren och därmed bättre för djuret.

LITTERATURFÖRTECKNING

- 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105473>
- Association, A.D. (2013). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 36: S67–S74. <https://doi.org/10.2337/dc13-S067>
- Beam, Correa & Davidson (1999). A retrospective-cohort study on the development of cataracts in dogs with diabetes mellitus: 200 cases. *Veterinary Ophthalmology* 2: 169–172. <https://doi.org/10.1046/j.1463-5224.1999.00073.x>
- Behrend, E., Holford, A., Lathan, P., Rucinsky, R., Schulman, R. (2018). 2018 AAHA Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 54: 1–21. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6822>
- Catchpole, B., Kennedy, L.J., Davison, L.J., Ollier, W.E.R. (2008). Canine diabetes mellitus: from phenotype to genotype. *Journal of Small Animal Practice* 49: 4–10. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2007.00398.x>
- Catchpole, B., Ristic, J.M., Fleeman, L.M., Davison, L.J. (2005). Canine diabetes mellitus: can old dogs teach us new tricks? *Diabetologia* 48: 1948–1956. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1921-1>
- Copeland, K.C., Becker, D., Gottschalk, M., Hale, D. (2005). Type 2 Diabetes in Children and Adolescents: Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Clinical Diabetes* 23: 181–185. <https://doi.org/10.2337/diaclin.23.4.181>
- Davison, L.J. (2015). Diabetes mellitus and pancreatitis – cause or effect? *Journal of Small Animal Practice* 56: 50–59. <https://doi.org/10.1111/jsap.12295>
- Davison, L.J., Herrtage, M.E., Catchpole, B. (2005). Study of 253 dogs in the United Kingdom with diabetes mellitus. *Veterinary Record* 156: 467–471. <https://doi.org/10.1136/vr.156.15.467>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2011.07.032>
- Fall, T. (2009). *Characterisation of diabetes mellitus in dogs* /. Diss. Uppsala: Sveriges Lantbruksuniversitet.
- Fall, T., Hamlin, H.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 Internal Medicine* 21: 1209–1216. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb01940.x>
- 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 Veterinart Internal Medicine* 24: 1322–1328. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0630.x>
- Fleeman, L.M., Rand, J.S., Markwell, P.J. (2009). Lack of advantage of high-fibre, moderate-carbohydrate diets in dogs with stabilised diabetes. *Journal of Small Animimal Practice* 50: 604–614. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2009.00817.x>
- Fracassi, F., Pietra, M., Boari, A., Aste, G., Giunti, M., Famigli-Bergamini, P. (2004). Breed Distribution of Canine Diabetes Mellitus in Italy. *Veterinary Research Communications* 28: 339–342. <https://doi.org/10.1023/B:VERC.0000045441.77213.3b>
- German, A.J., Hervera, M., Hunter, L., Holden, S.L., Morris, P.J., Biourge, V., Trayhurn, P. (2009). Improvement in insulin resistance and reduction in plasma inflammatory adipokines after weight loss in obese dogs. *Domestic Animal Endocrinology* 37: 214–226. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2009.07.001>
- Gilor, C., Graves, T.K. (2010). Synthetic Insulin Analogs and Their Use in Dogs and Cats. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice, Obesity, Diabetes, and Adrenal Disorders* 40: 297–307. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2009.11.001>

- Gilor, C., Niessen, S. J. M., Furrow, E., DiBartola, S. P. (2016). What's in a Name? Classification of Diabetes Mellitus in Veterinary Medicine and Why It Matters. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30: 927–940. <https://doi.org/10.1111/jvim.14357>
- Greco, D.S., Broussard, J.D., Peterson, M.E. (1995). Insulin Therapy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 25: 677–689. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(95\)50062-2](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(95)50062-2)
- Hess, R.S. (2010). Insulin Resistance in Dogs. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice, Obesity, Diabetes, and Adrenal Disorders* 40: 309–316. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2009.12.001>
- Hess, R.S., Saunders, H.M., Winkle, T.J.V., Ward, C.R. (2000). Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993–1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 217: 1166–1173. <https://doi.org/10.2460/javma.2000.217.1166>
- Hoening, M., Dawe, D.L. (1992). A qualitative assay for beta cell antibodies. Preliminary results in dogs with diabetes mellitus. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 32: 195–203. [https://doi.org/10.1016/0165-2427\(92\)90046-5](https://doi.org/10.1016/0165-2427(92)90046-5)
- Imamura, T., Koffler, M., Helderman, J.H., Prince, D., Thirlby, R., Inman, L., Unger, R.H. (1988). Severe diabetes induced in subtotally depancreatized dogs by sustained hyperglycemia. *Diabetes* 37: 600–609. <https://doi.org/10.2337/diab.37.5.600>
- Jaén, M.L., Vilà, L., Elias, I., Jimenez, V., Rodó, J., Maggioni, L., Ruiz-de Gopegui, R., Garcia, M., Muñoz, S., Callejas, D., Ayuso, E., Ferré, T., Grifoll, I., Andaluz, A., Ruberte, J., Haurigot, V., Bosch, F. (2017). Long-Term Efficacy and Safety of Insulin and Glucokinase Gene Therapy for Diabetes: 8-Year Follow-Up in Dogs. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development* 6: 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2017.03.008>
- Kim, J.-H., Furrow, E., Ritt, M.G., Utz, P.J., Robinson, W.H., Yu, L., Eckert, A., Stuebner, K., O'Brien, T.D., Steinman, L., Modiano, J.F. (2016). Anti-Insulin Immune Responses Are Detectable in Dogs with Spontaneous Diabetes. *PLoS ONE* 11, e0152397. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152397>
- Kimmel, S.E., Michel, K.E., Hess, R.S., Ward, C.R. (2000). Effects of insoluble and soluble dietary fiber on glycemic control in dogs with naturally occurring insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 216: 1076–1081. <https://doi.org/10.2460/javma.2000.216.1076>
- Klinkenberg, H. (2004). *Diabetes hos hund: utfodring, motion och vikt som möjliga predisponerande faktorer*. Sveriges lantbruksuniversitet, Uppsala. Veterinärmedicinska fakulteten (Examensarbete 2004:14)
- Laybutt, D.R., Preston, A.M., Åkerfeldt, M.C., Kench, J.G., Busch, A.K., Biankin, A.V., Biden, T.J. (2007). Endoplasmic reticulum stress contributes to beta cell apoptosis in type 2 diabetes. *Diabetologia* 50: 752–763. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0590-z>
- Mathes, M.A. (2002). Home monitoring of the diabetic pet. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 17: 86–95. <https://doi.org/10.1053/svms.2002.33040>
- Mattin, M., O'Neill, D., Church, D., McGreevy, P.D., Thomson, P.C., Brodbelt, D. (2014). An epidemiological study of diabetes mellitus in dogs attending first opinion practice in the UK. *Veterinary Record* 174: 349–349. <https://doi.org/10.1136/vr.101950>
- Miceli, D.D., Pignataro, O.P., Castillo, V.A. (2017). Concurrent hyperadrenocorticism and diabetes mellitus in dogs. *Research in Veterinary Science* 115: 425–431. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.07.026>
- Miller, M.A. (2017). Endocrine system. I: Zachary, J.F. (red), *Pathologic Basis of Veterinary Science*. 6th edition. St. Louis, Missouri: Elsevier: 710-711.
- Mu, Y., Hao, Z., He, J., Yan, R., Liu, H., Zhang, L., Liu, H., Hu, X., Li, Q. (2016). Effects of β -like cell autotransplantation through hepatic arterial intervention on diabetic dogs. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology* 44: 1333–1338. <https://doi.org/10.3109/21691401.2015.1052471>
- Nelson, R., Lewis, L. (1990). Nutritional Management of Diabetes-Mellitus. *Seminars in Veterinary Medical Surgery (Small Animals)* 5: 178–186.
- Niessen, S. (2015). Canine diabetes mellitus: what is new? *Companion Animal* 20: 442–446. <https://doi.org/10.12968/coan.2015.20.8.442>

- Niessen, S.J.M., Fernandez-Fuente, M., Mahmoud, A., Campbell, S.C., Aldibbiat, A., Huggins, C., Brown, A.E., Holder, A., Piercy, R.J., Catchpole, B., Shaw, J.A.M., Church, D.B. (2012a). Novel diabetes mellitus treatment: mature canine insulin production by canine striated muscle through gene therapy. *Domestic Animal Endocrinology* 43: 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2012.01.006>
- Niessen, S.J.M., Powney, S., Guitian, J., Niessen, A.P.M., Pion, P.D., Shaw, J.A.M., Church, D.B. (2012b). Evaluation of a Quality-of-Life Tool for Dogs with Diabetes Mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26: 953–961. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00947.x>
- Pöppel, A.G., de Carvalho, G.L.C., Vivian, I.F., Corbellini, L.G., González, F.H.D. (2017). Canine diabetes mellitus risk factors: A matched case-control study. *Research in Veterinary Science* 114: 469–473. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.08.003>
- Rand, J.S., Fleeman, L.M., Farrow, H.A., Appleton, D.J., Lederer, R. (2004). Canine and Feline Diabetes Mellitus: Nature or Nurture? *Journal of Nutrition* 134: 2072S–2080S. <https://doi.org/10.1093/jn/134.8.2072S>
- Sjaastad, O.V., Sand, O., Hove, K. (2010). *Physiology of Domestic Animals*. 2nd edition. Oslo: Scandinavian Veterinary Press, 42, 206, 253-256, 629-632
- Verkest, K.R., Rand, J.S., Fleeman, L.M., Morton, J.M. (2012). Spontaneously obese dogs exhibit greater postprandial glucose, triglyceride, and insulin concentrations than lean dogs. *Domestic Animal Endocrinology* 42: 103–112. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2011.10.002>
- Verkest, K.R., Rand, J.S., Fleeman, L.M., Morton, J.M., Richards, A.A., Rose, F.J., Whitehead, J.P. (2011). Distinct adiponectin profiles might contribute to differences in susceptibility to type 2 diabetes in dogs and humans. *Domestic Animal Endocrinology* 41: 67–73. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2011.03.003>
- Warren, R.E., Deary, I.J., Frier, B.M. (2003). The symptoms of hyperglycaemia in people with insulin-treated diabetes: classification using principal components analysis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 19: 408–414. <https://doi.org/10.1002/dmrr.396>
- Watson, P.J., Archer, J., Roulois, A.J., Scase, T.J., Herrtage, M.E. (2010). Observational study of 14 cases of chronic pancreatitis in dogs. *Veterinary Record* 167: 968–976. <https://doi.org/10.1136/vr.c4912>
- Watson, P.J., Herrtage, M.E. (2004). Use of Glucagon Stimulation Tests to Assess β -Cell Function in Dogs with Chronic Pancreatitis. *Journal of Nutrition* 134: 2081S–2083S. <https://doi.org/10.1093/jn/134.8.2081S>
- Wejdmark, A.-K., Bonnett, B., Hedhammar, Å., Fall, T. (2011). Lifestyle risk factors for progesterone-related diabetes mellitus in elkhounds — a case—control study. *The Journal of Small Animal Practice* 52: 240–245. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2011.01052.x>
- Will, S.E. a. L., Júnior, M., C, J., Alcátara, D., Fratini, P., Favaron, P.O., Miglino, M.A., Neto, A., C, A. (2012). Stem cell therapy to restore pancreatic function in dogs and cats. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology* 5: 99–105.
- Yang, L., Li, S., Hatch, H., Ahrens, K., Cornelius, J.G., Petersen, B.E., Peck, A.B. (2002). In vitro trans-differentiation of adult hepatic stem cells into pancreatic endocrine hormone-producing cells. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 99: 8078–8083. <https://doi.org/10.1073/pnas.122210699>