



Norges miljø- og biovitenskapelige universitet  
NMBU Veterinærhøgskolen  
Institutt for sports- og familiedyrmedisin  
Seksjon for smådyrsykdommer

Fordypningsoppgave 2021, 15pt

Fordypning smådyr

## **Forekomst og klinisk betydning av glukosuri hos drektige tisper**

Occurrence and Clinical Significance of Glucosuria in Pregnant Bitches

Anne Johnsgård og Helene Mordt Ousland  
Kull 2016

Veiledere: Vibeke Rootwelt og Stein Istre Thoresen

# Innhold

Forord .....	4
Sammendrag .....	5
Definisjoner .....	6
Forkortelser .....	7
Innledning.....	8
Insulin og glukosemetabolisme .....	9
Glukosuri.....	10
Diabetes mellitus .....	12
Klassifisering av diabetes mellitus .....	13
Patofysiologi.....	13
Vanlige komplikasjoner og prognose.....	14
Diabetisk ketoacidose.....	15
Etiologi .....	15
Reproduksjonssyklus hos tisper.....	16
Progesteron og veksthormon.....	17
Flere årsaker til insulinresistens .....	17
Hormonpåvirkning i metøstrus og drektighet .....	18
Diabetes mellitus hos drektige tisper .....	19
Diabetes mellitus remisjon .....	20
Formål .....	21
Materiale og metoder .....	21
Bakgrunnsmateriale.....	21
Metode for egen studie .....	21
Studiedesign .....	21

Praktisk utførelse.....	22
Innsamling av prøver.....	23
Metode for litteratursøk.....	24
Resultater.....	27
Urinprøver av drektige tisper .....	27
Systematisk litteraturstudie .....	28
Diskusjon.....	29
Studieutvalg.....	29
Spørsmål til eiere.....	31
Prøvetaking og analyse.....	32
Validitet og generaliserbarhet .....	32
I et større perspektiv .....	33
Konklusjon .....	37
Takk til bidragsyttere.....	38
Summary .....	39
Referanser.....	40
Vedlegg .....	44
Vedlegg 1: Informasjonsskriv med spørsmål og samtykkeerklæring .....	44

## **Forord**

Da temaet glukosuri hos drektige tisper ble foreslått av førsteamanuensis Vibeke Rootwelt som en mulig fordypningsoppgave, vekket dette en umiddelbar interesse hos oss. Å jobbe med dette temaet anså vi som en god mulighet til å fordype oss i en problemstilling vi hadde lite kjennskap til. Ettersom en av oss er eier av en tisper som tidligere har hatt komplikasjoner i forbindelse med drektighet, hadde vi en ekstra motivasjon til å dykke dypere inn i problemstillingen. Gjennom arbeidet med denne oppgaven har vi dessuten tilegnet oss mye ny kunnskap om reproduksjonsfysiologi og diabetes mellitus hos hund. Dette ser vi på som nyttig når vi går inn i arbeidslivet som smådyrpraktiserende veterinærer.

## Sammendrag

*Tittel:* Forekomst og klinisk betydning av glukosuri hos drektige tisper

*Forfattere:* Anne Johnsgård og Helene Mordt Ousland

*Veiledere:* Vibeke Rootwelt, Institutt for sports- og familiedyrmedisin

Stein Istre Thoresen, Institutt for prekliniske fag og patologi

Av hunder som får påvist diabetes mellitus har man registrert at omtrent 70 % er tisper, og at mange av disse får diagnosen i metøstrus. Dette er sett i sammenheng med blant annet høye progesteronnivåer i metøstrus hos både drektige og ikke drektige tisper, som kan føre til insulinresistens. I noen tilfeller er insulinresistensen forbigående, men det er en mulighet for tilbakefall ved en senere drektighet eller metøstrus. Hvis man utfører en ovariehysterektomi tidlig i forløpet øker sannsynligheten for remisjon. Dessuten reduseres risikoen for tilbakefall.

Svangerskapsdiabetes er en tilsynelatende sjelden tilstand hos hund. Det kan allikevel tenkes at forekomsten er underrapportert, ettersom de kliniske tegnene på diabetes mellitus kan forveksles med forventet oppførsel hos en drektig tisper. Vi ønsket derfor å undersøke forekomsten og den kliniske betydningen av glukosuri hos drektige tisper. I tillegg til å undersøke urinen hos 17 drektige tisper, gjorde vi et litteratursøk. Ingen av tispene i studien vår hadde glukose i urinen, og vi fant ingen tidligere studier som hadde undersøkt det samme. Vi konkluderte med at vår studie hadde et for lite studieutvalg og for liten variasjon med hensyn til alder og rase til å kunne trekke noen konklusjoner. Det hadde derfor vært nyttig med større studier om dette temaet.

## Definisjoner

Azotemi	En tilstand med unormalt høye blodkonsentrasjoner av nitrogenholdige forbindelser. Avhengig av årsaken kan azotemi subklassifiseres som prerenal, renal eller postrenal azotemi
Diabetes mellitus	En tilstand med kronisk hyperglykemi som kategoriseres etter etiologi. Type 1 karakteriseres av utilstrekkelig insulinproduksjon (absolutt insulinmangel) mens type 2 karakteriseres av utilstrekkelig insulineffekt (relativ insulinmangel)
Diurese	Urinutskillelse
Dystoki	Unormal fødsel
Glukoneogenese	En anabol prosess som omdanner aminosyrer til glukose
Glukosuri	En tilstand hvor glukose skilles ut i urinen
Glukotoksisitet	Direkte negative effekter av glukosemolekyler og glukosemetabolitter
Glykogenolyse	Nedbrytning av glykogen til glukose
Hyperglykemi	Blodkonsentrasjon av glukose over referanseintervallet
Insulinresistens	En tilstand hvor det foreligger en nedsatt biologisk respons på et normalt insulinnivå
Ketogenese	Produksjon av ketonlegemer
Makrosomi	Høy fødselsvekt som en risikofaktor for protrauert fødselsforløp
Metøstrus	Perioden fra ovulasjon til degenerasjon av corpus luteum
Ovariehysterektomi	Kirurgisk fjerning av livmor og eggstokker
Polydipsi	Forøket tørste

Polyfagi	Forøket sult
Polyuri	Forøket urinutskillelse
Svangerskapsdiabetes	En tilstand med hyperglykemi som oppdages eller oppstår under drektigheten
Svangerskapsforgiftning	Human forgiftningssykdom forårsaket av svangerskap, også kalt preeklampsi

## **Forkortelser**

ATP	Adenosintrifosfat
DM	Diabetes mellitus
DKA	Diabetisk ketoacidose
ESVE	European Society of Veterinary Endocrinology
GDM	Gestational diabetes mellitus (svangerskapsdiabetes)
GH	Growth hormone (veksthormon)
GLUT-2	Glukosetransportør 2
GLUT-4	Glukosetransportør 4
IDDM	Insulinavhengig diabetes mellitus
NIDDM	Ikke-insulinavhengig diabetes mellitus
NLSH	Nordlandssykehuset
NMBU	Norges miljø- og biovitenskapelige universitet
OHE	Ovariehysterektomi
T <sub>max</sub>	Nyrenes maksimale transportkapasitet for glukose
UNN	Universitetssykehuset Nord-Norge
WHO	World Health Organization (Verdens helseorganisasjon)

## **Innledning**

Tispas reproduksjonsendokrinologi er unik i sitt slag på grunn av de høye progesteronverdiene som ikke bare opprettholdes under drectigheten, men også i 2-3 måneder etter østrus hos den ikke-drektige tisa (Noakes et al., 2001). Dette er sett i sammenheng med at flere studier har registrert en høyere forekomst av diabetes mellitus (DM) hos tisper sammenlignet med hannhunder (Fall et al., 2007; Guptill et al., 2003).

Remisjon av DM hos hund er ifølge Nelson & Couto (2014) og Ettinger et al. (2017) svært sjeldent registrert. Når remisjon allikevel forekommer, ser vi det vanligvis hos subkliniske diabetikere med en samtidig insulin-antagonistisk tilstand, f.eks. metøstrus eller drectighet (Ettinger et al., 2017). De fleste tilfellene av remisjon er registrert etter utført ovariehysterektomi (OHE) hos tisper i metøstrus (Nelson & Couto, 2014). Tidlig gjenkjennelse og korreksjon av insulinresistens er viktig for å bevare flest mulig funksjonelle betaceller (Feldman et al., 2015). Derfor er det interessant og viktig å undersøke mulighetene for å fange opp dette på et tidlig subklinisk stadium.

Tilstanden svangerskapsdiabetes (GDM) er godt kjent og dokumentert hos kvinner. En rapport viser at prevalensen av GDM hos fødende ved Universitetssykehuset Nord-Norge (UNN) og Nordlandssykehuset (NLSH) økte fra 9,5/1000 i 2004-2006 til 39,9/1000 i 2013-2015 (Marrable, 2017). Det er vist at GDM hos kvinner gir økt risiko for blant annet hjertesykdom, høyt blodtrykk, svangerskapsforgiftning, makrosomi, dystoki og alvorlig sykdom med svært lavt blodsukker hos barnet. I tillegg har både mor og barn økt risiko for å utvikle DM type 2 senere (Plows et al., 2018; Seely & Zera, 2021). Ifølge Folkehelseinstituttet (2019) viser tidligere studier imidlertid at den gravide ofte ikke har noen kliniske tegn utover det som er vanlig under svangerskap. I Norge tilbys det derfor en



glukosebelastningstest til gravide dersom de har en eller flere risikofaktorer (Dahm et al., 2019).

Hos drektige tisper er det derimot mindre kunnskap og forskning tilgjengelig, og det er tilsynelatende svært få tilfeller av GDM hos hund. Kan det tenkes at flere drektige tisper har hyperglykemi med glukosuri enn det som oppdages og registreres?

## **Insulin og glukosemetabolisme**

For å forstå de patofysiologiske mekanismene bak DM, er det viktig med kunnskap om normal anatomi og fysiologi for hundens pankreas. Pankreas er plassert intraperitonealt og består av to «lapper» som møtes i en sentral «kropp». Det er både et fordøyelsesorgan med eksokrin funksjon og et organ med endokrin funksjon. I denne sammenhengen er det den endokrine funksjonen som er relevant å se nærmere på. De langerhanske celleøyer utgjør den endokrine delen av pankreas og består av alfa-, beta- og deltaceller. Alfacellene produserer glukagon, betacellene produserer insulin og deltacellene produserer somatostatin (König & Liebich, 2009).

Peptidhormonet insulin skilles primært ut fra betacellene som en respons på økte nivåer av glukose i blodet. Betacellene har et effektivt glukoseopptak via en glukosetransportør 2 (GLUT-2) i cellemembranen, som gjør at konsentrasjonen av glukose i cellen er en direkte refleksjon av konsentrasjonen i blodet. Når blodsukkeret øker, øker også aktiviteten til enzymet glukokinase, som initierer glykolysen og omgjør glukose til adenosintrifosfat (ATP). Nivået av ATP i cellen er med andre ord direkte proporsjonalt med glukosenivået i cellen, som er proporsjonalt med glukosenivået i blodet. Når ATP øker kraftig i cellen, hemmes ATP-styrte kalium-kanaler. Dette gir en depolarisering av membranen og en kalsium-puls inn

i cellen gjennom spenningsstyrte kalsium-kanaler. Denne kalsium-pulsen trigger eksocytose av insulin ut av cellen og inn i blodet (Ferrier, 2017).

Insulin har flere viktige funksjoner i spesielt lever, muskel og fettvev; det gir blant annet økt glykogensyntese, proteinsyntese, fettsyresyntese og aminosyreopptak – og nedsatt glukoneogenese, ketogenese og proteolyse. Hormonet styrer også glukoseopptaket i blant annet skjelettmuskulatur og fettvev. Glukoseopptaket i disse cellene er avhengig av en glukosetransportør 4 (GLUT-4), som igjen er avhengig av en normal insulinrespons. GLUT-4 er et molekyl som ligger lagret i vesikler intracellulært når det ikke er høyt insulinnivå (Ferrier, 2017).

Insulinreseptoren er et polypeptid som spaltes til en  $\alpha$ -subenhet og en  $\beta$ -subenhet. Insulinet binder seg til  $\alpha$ -subenheten, som ligger ekstracellulært.  $\beta$ -subenheten strekker seg gjennom plasmamembranen, og den delen som ligger i cytosol er en *tyrosin kinase*, som aktiveres av insulin. Insulinreseptoren kalles derfor en *tyrosin kinase-reseptor*. Når insulin binder seg til  $\alpha$ -subenheten, aktiveres en kaskade av reaksjoner som promoterer rekruttering av GLUT-4 ut til cellemembranen. Dermed øker opptaket av glukose til cellen, og nivået av glukose i blodet synker (Ferrier, 2017).

## **Glukosuri**

Glukosuri er betegnelsen på at glukose skilles ut i urinen. Under normale omstendigheter blir glukose fullstendig reabsorbent i proksimale nyretubuli (Sjaastad et al., 2016). Glukose skal derfor vanligvis ikke finnes i målbare mengder i urinen hos friske individer. Dersom man

allikevel påviser glukosuri, er det indisert med videre diagnostikk for å identifisere årsaken og eventuelt igangsette behandling (Ettinger et al., 2017).

Nyrene har mange vitale funksjoner i kroppen, blant annet å opprettholde en stabil væske- og elektrolyttbalanse. Dette oppnås ved at nyrene regulerer hva som skilles ut i urinen og tas opp igjen i blodet av vann, elektrolytter og andre substanser. På denne måten justeres blant annet sammensetningen av substanser i ekstracellulærvæsken (Sjaastad et al., 2016).

Nyrene er plassert retroperitonealt og består av et stort antall urinproduserende nefroner. Hvert nefron består av et kapillærnettverk (glomerulus), hvor blodet filtreres ut til Bowmans hulrom gjennom porer i endotelet. Alle substanser fra blodet filtreres ut i det som kalles «primærurin», unntatt plasmaproteiner og blodceller. Det fenestrerte endotelet er nesten ugjennomtrengelig for proteiner, og proteinkonsentrasjonen i primærurinen er derfor svært lav. Filtrasjonsbarrieren er selektiv med hensyn til størrelse og ladning på substansene i blodet. Selv om plasmaproteinet albumin er svært lite, har det en negativ ladning og vil derfor frastøtes cellene i filteret, som også har negativ ladning. Andre substanser, som glukose, er til stede i filtratet i omtrent samme konsentrasjon som i plasma (Sjaastad et al., 2016).

Fra Bowmans hulrom ledes primærurinen videre til den proksimale delen av nyretubulus, hvor det meste som er filtrert blir reabsorbert til de peritubulære kapillærene. Dette er imidlertid en mer selektiv prosess, hvor kroppen tilpasser hvilke substanser som reabsorberes ut ifra behov. Viktige substanser som glukose og aminosyrer reabsorberes vanligvis fullstendig i første halvdel av proksimale tubuli (Sjaastad et al., 2016).

Reabsorpsjonen av glukose foregår ved kotransport med  $\text{Na}^+$  fra lumen av tubuli og inn i den apikale membranen til epitelcellene som kler tubuli. Dette kalles sekundær aktiv transport og innebærer at glukose og  $\text{Na}^+$  er koblet til samme transportprotein. Når  $\text{Na}^+$  transporteres med transportproteinet over membranen *med* sin elektrokjemiske gradient, frigjøres energi som blir brukt til samtidig transport av glukose *mot* sin elektrokjemiske gradient. Videre diffunderer glukose passivt ut til interstitiet gjennom den basolaterale membranen til epitelcellene via fasilitert diffusjon med  $\text{Na}^+$  (Sjaastad et al., 2016).

Denne transportmekanismen har en terskelverdi for glukose, det vil si den laveste plasmakonsentrasjonen av glukose hvor glukose kan påvises i urin. Når alle nefronene har nådd deres individuelle reabsorpsjonsmaksimum, har også nyrene nådd deres maksimale transportkapasitet for glukose ( $T_{\max}$ ). Dette skjer når plasmakonsentrasjonen av glukose ligger på ca. 10 mmol/L hos hund. Når filtrert mengde glukose er større enn  $T_{\max}$ , utskilles overskuddet i urinen og glukosuri oppstår (Ettinger et al., 2017; Sjaastad et al., 2016).

Hyperglykemi er den vanligste årsaken til glukosuri hos hund, men i sjeldne tilfeller kan det også skyldes proksimale tubulidefekter på grunn av skade eller arvelige sykdommer. Primær renal glukosuri med normal blodglukose forekommer også ved endret renal funksjon (Ettinger et al., 2017).

## **Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus (DM) defineres av Verdens helseorganisasjon (WHO) som en kronisk sykdom hvor pankreas enten ikke produserer nok insulin, eller hvor kroppen ikke klarer å bruke insulinet effektivt (World Health Organization, 2021). Det jobbes med å lage en egen definisjon som er tilpasset veterinærmedisin. European Society of Veterinary Endocrinology

(ESVE) etablerte i 2016 Project ALIVE (Agreeing Language In Veterinary Endocrinology) hvor et panel skal forsøke å utarbeide et felles endokrinologisk språk i veterinærmedisin. Panelet har foreslått at DM hos hund og katt skal defineres som en heterogen gruppe av sykdommer med flere etiologier, karakterisert av hyperglykemi som følge av utilstrekkelig insulinsekresjon, insulinvirkning eller begge deler (European Society of Veterinary Endocrinology, 2021a).

### **Klassifisering av diabetes mellitus**

Det er foreslått ulike måter å klassifisere DM hos hund. En klassifisering som er overført fra humansiden er en patofysiologisk tilnærming med to hovedtyper som grovt sett skiller mellom utilstrekkelig insulinproduksjon (type 1 – absolutt insulinmangel) og utilstrekkelig insulineffekt (type 2 – relativ insulinmangel). Det er også beskrevet en klassifisering basert på pasientens behov for insulin; henholdsvis insulinavhengig DM (IDDM) og ikke-insulinavhengig DM (NIDDM) (Ettinger et al., 2017).

Project ALIVE foreslår den patofysiologiske tilnærmingen med type 1 og type 2. Type 1 DM, som innebærer insulinmangel, består da av mange underklasser av betacellerrelaterte sykdommer. Type 2 DM innebærer en insulinresistens som kan skyldes eksempelvis fedme, medisiner, inflammatoriske mediatorer eller endokrinologisk påvirkning i form av blant annet progesteron (European Society of Veterinary Endocrinology, 2021b).

### **Patofysiologi**

Insulinresistens er en tilstand hvor det foreligger en unormal biologisk respons på et normalt insulinnivå. Denne tilstanden innebærer en relativ insulinmangel, sett i forhold til en tilstand med nedsatt insulinproduksjon, hvor man har en absolutt insulinmangel. Insulinmangel gir redusert utnyttelse av glukose, aminosyrer og fettsyrer, og kroppen blir dermed nødt til å øke

glykogenolysen og glukoneogenesen. Dette gir akkumulering av glukose i blodet, som fører til hyperglykemi og glukosuri. Persisterende glukosuri fører til en osmotisk diurese, som gir polyuri. Dette fører igjen til en kompensatorisk polydipsi, som beskytter kroppen mot dehydrering. Den reduserte utnyttelsen av inntatt glukose fører til et kompensatorisk vekttap. Ettersom «metthetssenteret» i hjernen er avhengig av insulinmediert glukosetransport inn i sine celler, vil dyret dessuten få redusert metthetsfølelse og polyfagi. De fire klassiske tegnene på DM er altså polyuri, polydipsi, polyfagi og vekttap. Alvorlighetsgraden av de kliniske tegnene vil variere avhengig av alvorlighetsgraden av hyperglykemi, og noen hunder er dessuten uten kliniske tegn (Feldman et al., 2015).

Insulinresistens kan også føre til glukotoksisitet, som gir tap av funksjonelle betaceller og dermed redusert insulinproduksjon. Det forekommer med andre ord «mellomformer» for DM, hvor man kan ha en kombinasjon av insulinresistens og insulinmangel. Dette kan endre seg over tid, og man kan ha en type 2 diabetes som utvikler seg til en type 1 diabetes (Feldman et al., 2015).

### **Vanlige komplikasjoner og prognose**

Komplikasjoner som følge av DM forekommer hyppig hos hunder. De vanligste komplikasjonene inkluderer katarakt, hypoglykemi, kronisk pankreatitt, tilbakevendende infeksjoner og ketoacidose. Prognosen vil avhenge av om pasienten har noen komorbiditeter, hvor lett man får regulert tilstanden med insulin og eiers motivasjon til å behandle hunden. Gjennomsnittlig overlevelse er ifølge Nelson & Couto (2014) omtrent 3 år fra diagnosetidspunkt. Denne beregningen gir et noe feilaktig bilde ettersom hunder ofte er over 8 år ved diagnosetidspunktet, i tillegg til at mortalitetsraten er høy de første 6 månedene på grunn av komplikasjoner som ketoacidose. Dersom en hund overlever de første 6 månedene kan den leve lenger enn 5 år med god oppfølging (Nelson & Couto, 2014).

## **Diabetisk ketoacidose**

Når det blir redusert mengde intracellulær glukose, øker lipidkatabolismen for å hente energi fra en annen kilde. Da brytes fettsyrer ned i leveren via  $\beta$ -oksidasjon til acetyl-CoA. Dersom mengden acetyl-CoA overskrider kapasiteten for oksidering i leveren, dannes det ketoner. Ketoner er syrer som lett akkumuleres og forstyrrer buffersystemet i blodet slik at dyret kan utvikle metabolsk acidose. Etter hvert som det ekstracellulære nivået av ketoner også øker, vil ketoner lekke ut i urinen og, sammen med glukose, bidra til økt diurese. Dermed taper dyret ytterligere mer vann og elektrolytter gjennom nyrene, som fører til hypovolemi, redusert perfusjon til nyrene og utvikling av prerenal azotemi (Nelson & Couto, 2014).

Økningen i blodglukose gir også økt osmolalitet i plasma, og da vil vann bevege seg fra intracellulært til ekstracellulært rom, som gir cellulær dehydrering. Hvis hunden havner i denne situasjonen med alvorlig acidose, osmotisk diurese, dehydrering og elektrolyttforstyrrelser, kalles det diabetisk ketoacidose (DKA). Dette er en akutt livstruende tilstand som krever rask behandling (Nelson & Couto, 2014).

## **Etiologi**

DM er en multifaktoriell sykdom hos hund, men Nelson & Couto (2014) har identifisert visse risikofaktorer; genetisk predisposisjon, infeksjon, insulinantagonistiske sykdommer (f.eks. hyperadrenokortisisme) og medisiner (f.eks. glukokortikoider), fedme, immunmedierte mekanismer og pankreatitt. Som nevnt innledningsvis ser man sjeldent reversibel DM hos hund. Tisper kan imidlertid utvikle en forbigående form for DM under påvirkning av progesteron (Nelson & Couto, 2014).

## Reproduksjonssyklus hos tisper

For å forstå de hormonelle forholdene hos den drektige tisper, skal vi se nærmere på normal reproduksjonsfysiologi hos hund. Tispas indre genitalier består av vagina, cervix, uterus, tuba uterina og ovarier. Ovariene er lokalisert intraperitonealt og består av bindevev, blodkar og flere hormonproduserende follikler. Hver follikkel inneholder en oocyt, som etter hvert modnes og ovulerer. Denne delen av reproduksjonssyklusen kalles *follikkelfasen*. Der hvor egget ovulerer dannes det en hormonproduserende struktur som kalles *corpus luteum*. Perioden fra ovulasjon til degenerasjon av corpus luteum (*luteolyse*) kalles *lutealfasen* (Sjaastad et al., 2016).

Reproduksjonssyklusen kan ytterligere deles inn i fire ulike faser; proøstrus, østrus, metøstrus og anøstrus. Proøstrus og østrus inngår i follikkelfasen, mens metøstrus inngår i lutealfasen. Under anøstrus er ikke ovariene aktive, og tisper er derfor hormonelt inaktiv med tanke på reproduksjonshormoner (Sjaastad et al., 2016).

Under proøstrus skiller hypofysens forlapp ut økende mengder follikkelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH) som respons på gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH) fra hypothalamus. Dette fører til vekst av follikler i ovariene, som skiller ut økende mengder av kjønnshormonet *estradiol*. Estradiol har initielt en negativ feedback-effekt på hypothalamus, som gir mindre sekresjon av FSH og LH fra hypofysen. I det folliklene når en viss størrelse, produseres det imidlertid så store mengder estradiol at man får en positiv feedback-effekt på hypothalamus med økende mengder av LH og FSH. FSH har en lavere «topp» enn LH på grunn av det hemmende hormonet inhibin, som skiller ut av folliklene i ovariene. Den dramatiske økningen av LH kalles en «LH-surge». LH-surgen utløser



ovulasjon, som markerer overgangen til metøstrus. Deretter synker estradiolnivået kraftig (Sjaastad et al., 2016).

### **Progesteron og veksthormon**

Under metøstrus produserer corpus luteum store mengder av kjønnshormonet *progesteron*. Progesteronet har som hovedfunksjon å opprettholde drektighet ved å legge til rette for vekst og utvikling av et foster. Hormonet skal også forberede reproduksjonsorganer for drektighet ved å bidra til vekst av kjertler i endometrium, myometrium og jurvev. Under påvirkning av progesteron skiller epitelceller i juret derfor ut veksthormon (GH) (Sjaastad et al., 2016). Det er vist at både progesteron og GH antagoniserer effekten av insulin (Ettinger et al., 2017). Progesteron inhiberer bindingen av insulin til sin reseptor og hemmer dermed tyrosin kinaseaktivitet i reseptoren (Ryan & Enns, 1988). Det er også gjort studier som viser at GH endrer insulinsensitiviteten via flere intracellulære mekanismer, uten at GH reagerer direkte med insulinreseptoren (Dominici et al., 2005). Mekanismen bak denne effekten er imidlertid fremdeles usikker.

### **Flere årsaker til insulinresistens**

I tillegg til progesteron og GH er det flere mekanismer under drektighet som kan føre til insulinresistens og dermed svekke den intracellulære transporten av glukose. Ifølge Johnson (2008) er estradiol, veksthormon, placentalt laktogen og placentale cytokiner også viktige årsaker til insulinresistens. Patogenesen er imidlertid dårlig forstått. Det er også foreslått at intrahepatiske endringer i glukoneogenese og glykolyse under drektighet kan indusere insulinresistens og gi GDM (Armenise et al., 2011). I tillegg er det registrert en assosiasjon mellom proinflammatoriske cytokiner som tumor nekrose faktor alfa (TNF- $\alpha$ ) og insulinresistens. TNF- $\alpha$  har i flere studier vist seg å spille en viktig rolle i utvikling av insulinresistens hos gravide kvinner (Kirwan et al., 2002; Moreli et al., 2015; Winkler et al.,

2002). Dette er ikke undersøkt hos drektige tisper, men det er kjent at TNF- $\alpha$  er et viktig cytokin ved en rekke inflammatoriske tilstander hos hund (Zachary, 2016).

Under drektigheten skjer det en rekke fysiologiske endringer hos tisper for å dekke behovene fra det voksende fosteret. Dette inkluderer tilpasninger i det kardiovaskulære, hematologiske og metabolske systemet. Insulinsensitivitet er en av faktorene som påvirkes, og denne endres under hele drektigheten ettersom de fysiske kravene endres (Plows et al., 2018). Fall et al. (2008) påpeker at maternal insulinresistens spiller en viktig rolle for fostervekst.

Insulinresistens fører til en økning av blodglukose, som igjen kan transporteres til fosteret som næring. Hvis disse metabolske tilpasningene ikke foregår slik som de skal, kan det føre til subklinisk eller klinisk hyperglykemi hos tisper (Armenise et al., 2011; Plows et al., 2018). Kronisk hyperglykemi vil kunne skade de insulin-produserende betacellene i pankreas, og dette kan gi insulinmangel (Fall, 2009).

### **Hormonpåvirkning i metøstrus og drektighet**

Som nevnt innledningsvis skiller tisper seg fra andre arter ved å ha en forlenget lutealfase med høye progesteronnivåer som opprettholdes under metøstrus, uavhengig av om hun er drektig eller ikke. Metøstrus varer i omtrent 63 dager hos drektige og 42-90 dager hos ikke-drektige tisper (Ettinger et al., 2017). Man har sett en økning av plasmaprogesteron fra  $< 3$  nmol/L under anøstrus til  $> 143$  nmol/L både under metøstrus og drektighet (Pöppel et al., 2013). Hormonpåvirkningen hos tisper er med andre ord ganske lik under metøstrus som under drektighet. Hos de fleste andre arter reduseres progesteronnivået så fort kroppen gjenkjenner at det ikke er noen drektighet å opprettholde (Noakes et al., 2001).

## **Diabetes mellitus hos drektige tisper**

Flere studier har vist at tisper har en økt risiko for å utvikle DM (Guptill et al., 2003; Marmor et al., 1982). Fall et al. (2007) gjorde en retrospektiv studie av 860 hunder med DM og fant at 72 % av disse var tisper. De fant også en genetisk predisposisjon hos visse raser, blant annet norske og svenske elghunder. Dessuten varierte andelen tisper med DM betydelig blant de ulike rasene. I tillegg til å være en overrepresentert rase, var det nesten utelukkende tisper blant elghundene i studien (97 %) (Fall et al., 2007).

Til tross for den kraftige insulinresistensen som kan oppstå i sen drektighet, er GDM en tilsynelatende sjelden tilstand hos hund, med kun 16 registrerte tilfeller i litteraturen (Armenise et al., 2011; Fall et al., 2008; Norman et al., 2006). Disse tilfellene inkluderer 9 jämthunder (svensk elghund), 1 Alaskan malamute, 1 border collie, 1 labrador retriever, 1 norsk elghund, 1 Siberian husky, 1 drever og 1 Yorkshire terrier.

En retrospektiv studie av Fall et al. (2008) viste at GDM hovedsakelig affiserer middelaldrende tisper i siste halvdel av drektighet med en overvekt av nordiske spitsraser. I denne studien var DM permanent hos 5 av 13 tisper (Fall et al., 2008). Dette indikerer at kronisk hyperglykemi kan ha gitt irreversible skader på betacellene på grunn av glukotoksisitet. 7 av 13 tisper gikk i remisjon innen 21 dager etter valping. 6 av disse 7 hadde fått behandling med umiddelbar terminering av drektighet i form av medikamentell abort med aglepristone (n = 1), OHE (n = 1), keisersnitt (n = 1) eller keisersnitt kombinert med OHE (n = 3) (Fall et al., 2008).

## **Diabetes mellitus remisjon**

Man kan se en rettelse av insulinresistens hos tisper i metøstrus som har fått utført en OHE.

Ved å fjerne kilden til de insulinantagonistiske hormonene progesteron og GH, vil insulinresistensen i en del tilfeller korrigeres. Dersom det finnes tilstrekkelig med fungerende betaceller i pankreas kan hyperglykemien gå over uten videre behov for behandling (Nelson & Couto, 2014). Det er imidlertid viktig at man gjenkjenner og korrigerer insulinresistensen på et tidlig stadium for å hindre utvikling av irreversibel DM type 1 (Feldman et al., 2015).

## **Formål**

Det overordnede formålet med denne oppgaven var å skaffe til veie mer kunnskap om insulinresistens hos drektige tisper og dermed kunne hindre negative konsekvenser for tisper og avkom ved udiagnostisert DM. Det spesifikke målet for oppgaven var å undersøke forekomst og klinisk betydning av glukosuri hos drektige tisper.

## **Materiale og metoder**

Denne oppgaven presenterer egne funn i en studie av urinprøver hos drektige tisper i siste halvdel av svangerskapet. I tillegg presenteres funnene i en systematisk litteraturstudie om glukosuri hos drektige tisper.

### **Bakgrunnsmateriale**

Bakgrunns materialet har blitt samlet inn fra artikler funnet via søkemotorene PubMed og Google Scholar. Det er også benyttet lærebøker i anatomi, fysiologi, biokjemi, klinisk patologi, endokrinologi, reproduksjon og indremedisin, i tillegg til forelesninger som er blitt holdt om disse emnene i løpet av veterinærstudiet.

### **Metode for egen studie**

#### **Studiedesign**

Det ble gjennomført en tverrsnittstudie hvor studiepopulasjonen var drektige tisper i Oslo-området. Studieutvalget var 17 drektige tisper av ulike raser og aldre. Alle drektige tisper vi

kom i kontakt med kunne delta i studien, men det måtte ha gått minimum 35 dager siden siste paring ved tidspunktet for urinprøvetaking. Det eneste eksklusjonskriteriet for studien var at hundene ikke kunne være tidligere diagnostisert med DM. Alle hunder med eiere som ønsket å delta fikk være med i studien, så lenge det lot seg gjennomføre å samle og analysere en urinprøve på ønsket måte.

### **Praktisk utførelse**

Deltakerne til studien ble rekruttert via ulike kanaler. Det ble sendt ut en e-post til alle studenter og ansatte ved Norges miljø- og biovitenskapelige universitet (NMBU) Veterinærhøgskolen med informasjon om studien og anmodning om å ta kontakt ved kjennskap til aktuelle kandidater. Smådyrpraktiserende veterinærer ble anmodet om å videreformidle informasjon om studien til eiere av drektige tisper som de eventuelt måtte komme i kontakt med. Dette ble både gjort ved direkte henvendelse til de fleste veterinærklinikker i Oslo, og via en annonse publisert i Norsk veterinærtidsskrift. Veterinærer med reproduksjon som spesialfelt var blant de som fikk en direkte henvendelse.

Det ble i tillegg publisert informasjon om studien på Facebook-gruppen «Vetforum», som er en aktiv gruppe for veterinærer og veterinærstudenter med ca. 2600 medlemmer. Tilsvarende informasjon ble også publisert i Facebook-gruppen «Avl og Oppdrett – Hund», som har ca. 13300 gruppemedlemmer, blant dem mange oppdrettere. Det ble også funnet tisper med kommende valpekull via ulike raseklubbens hjemmesider. Oppdrettere eller eiere av disse tispene ble kontaktet via e-post med spørsmål om de ønsket å ta del i studien, dersom de hadde bostedsadresse i nærheten av Oslo.

Sistnevnte rekrutteringsmetode, med direkte henvendelse til eiere eller oppdrettere, bidro til et stort flertall av deltakerne til studien. I tillegg satte en av våre veiledere, Vibeke Rootwelt, oss

i kontakt med noen eiere som hun møtte gjennom sin kliniske praksis på Veterinærhøgskolen Dyresykehuset smådyr.

Alle som takket ja til å delta i studien fikk utdelt et informasjonsskriv med noen spørsmål. Eier ble bedt om å notere tispas rase, alder, antall tidligere drektigheter, og om eier hadde observert endringer i drikke- og/eller urineringsmønster. Eier måtte også notere dato for siste paring og bekrefte at tispas ikke tidligere hadde blitt diagnostisert med DM. I tillegg til å fylle ut spørreskjemaet måtte eier samtykke til å delta i studien ved å signere informasjonsskrivet.

Informasjonsskrivet inneholdt også informasjon om hvordan urinprøven skulle samles og oppbevares, dersom eier selv ønsket å samle den uten hjelp fra oss. Det var presisert at prøven skulle oppbevares i kjøleskap, og at vi ønsket å hente prøven innen 24 timer. I tillegg skulle oppsamlingen skje i en ren beholder som ikke hadde inneholdt sukkerholdige substanser, f.eks. syltetøy. De hundene som eventuelt fikk positivt utslag på glukose i urinen, skulle få tilbud om videre oppfølging med blodprøver ved Veterinærhøgskolen Dyresykehuset smådyr.

### **Innsamling av prøver**

Når eier hadde samtykket til å delta i studien, ble vedkommende kontaktet for å avtale et møte. Vi samlet urin fra alle tispene, med unntak av tre eiere som hadde samlet urinen selv. Urinprøvene var av typen skålurin, som ble samlet av midtstråleurin i et rent plastbekken før urinen ble sugd opp av en engangspipette. Prøvene vi samlet selv ble analysert umiddelbart av oss. De resterende tre prøvene ble overført til en beholder og analysert innen 6 timer. Det ble benyttet *urinstix* for å undersøke forekomsten av glukose i urinprøvene. Urinstixen som ble benyttet til analysen var av typen «Idexx UA». Resultatet av testen ble avlest 60 sekunder etter en dråpe urin var applisert på testfeltet for glukose. Vi sammenlignet da fargen på

testfeltet med referansefargene på testboksen, som var gradert fra negativ til +3 for glukose.

Det var på forhånd bestemt at ethvert fargeutslag ville betegnes som positivt for glukose.

## Metode for litteratursøk

Det ble gjennomført en systematisk litteraturstudie hvor artikler ble innhentet fra den medisinske databasen PubMed. Retningslinjene som ble utarbeidet for søket er gjengitt i

Tabell 1. Tidsavgrensningen er valgt på bakgrunn av et ønske om å benytte studier med god gyldighet og holdbarhet. Perioden for innsamling av litteratur omfattet februar 2021 til september 2021.

Tabell 1. Litteratursøkets retningslinjer

Kriterier og begrensninger	Beskrivelse
Inklusjonskriterier	Studier utført på drektige hunder, fagfelleverderte artikler
Eksklusjonskriterier	Andre arter enn hund, oversiktsartikler, bøker
Databaser	PubMed
Søkeord	Søkeord og kombinasjoner vist i tabell 3
Tidsavgrensning	2000-2021
Språk	Norsk, engelsk, svensk, dansk

For å forsøke å besvare problemstillingen ble aktuelle søkeord og synonymer kartlagt. Disse er gjengitt i Tabell 2. På bakgrunn av smale prøvesøk som ble gjort på forhånd med få relevante treff, ble det besluttet at søkeordene skulle favne noe bredere enn først antatt.

Dermed kunne søkene generere flere treff, som økte sannsynligheten for å finne relevante artikler. Søkeordene med synonymer ble brukt i ulike kombinasjoner, som vist i Tabell 3.



Tabell 2. Aktuelle søkeord og synonymer

<b>Aktuelle søkeord og synonymer</b>	
Dog, dogs, canine, bitch	Urine
Pregnant, pregnancy, gestation, gestational	Hyperglycemia
Diestrus, diestrous, metestrus, metestrous	Diabetes
Glucosuria, glycosuria	Transient

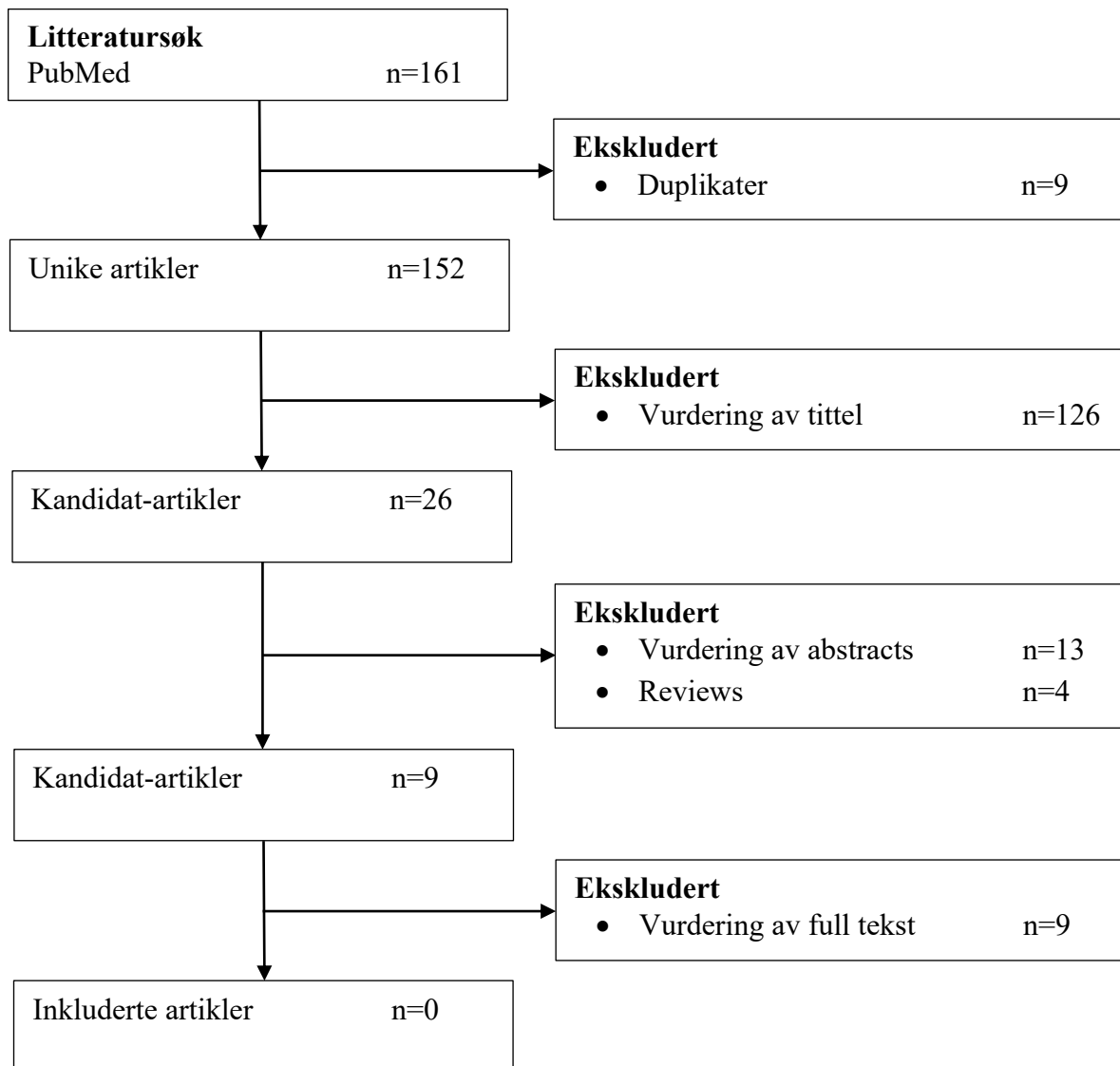
Tabell 3. Kombinasjoner av søkeord

<b>Kombinasjoner av søkeord</b>	<b>Ant. treff</b>
(dog OR dogs OR canine OR bitch) AND (diestrus OR metestrus) AND (glucosuria OR glycosuria OR hyperglycemia OR diabetes)	14
(dog OR dogs OR canine OR bitch) AND (pregnant OR pregnancy OR gestation OR gestational) AND (glucosuria OR glycosuria OR hyperglycemia OR diabetes)	52
(dog OR dogs OR canine OR bitch) AND (pregnant OR pregnancy OR gestation OR gestational) AND urine	34
(dog OR dogs OR canine OR bitch) AND (diestrus OR metestrus) AND urine	4
(dog OR dogs OR canine OR bitch) AND transient AND (diabetes OR glucosuria OR glycosuria)	57

Det ble funnet totalt 161 artikler via søkene i PubMed. Figur 1 viser arbeidsprosessen fra treff i databasen til inkluderte artikler. Alle de 161 artiklene ble overført til EndNote, hvor 9 duplikater ble ekskludert. Alle artiklene var skrevet på engelsk, og det var derfor ikke nødvendig å ekskludere noen basert på språk. Videre ble det gjort en grov vurdering av hver artikkel basert på tittel, hvor kun de artiklene som helt åpenbart ikke var relevante, ble ekskludert. Av de 26 gjenværende artiklene ble 4 *review*-artikler ekskludert, og de resterende 22 artiklene ble deretter vurdert på bakgrunn av *abstractet*. Noen av artiklene ble da ekskludert fordi de omhandlet andre arter enn hund. Det ble også ekskludert noen artikler som

beskrev studier som omhandlet dietter eller legemidler. Artiklene som ikke tok for seg drektige tisper ble også ekskludert her.

Ingen av artiklene ga inntrykk av å omhandle våre forklarings- (drektige tisper) og utfallsvariabler (glukosuri) helt spesifikt, basert på *abstractet*. Det ble derfor inkludert artikler om svangerskapsdiabetes hos hund. Totalt 9 artikler ga inntrykk av å belyse relevante aspekter for problemstillingen vår, og disse ble lest i sin helhet. Ingen av disse omhandlet glukosuri hos drektige tisper, og de måtte derfor også ekskluderes.



Figur 1. Flytskjema over arbeidsprosessen

## Resultater

### Urinprøver av drektige tisper

Resultatene fra urinundersøkelsene av de drektige tispene i studien vår er samlet i Tabell 4.

Tabell 4. Resultat av urinprøveanalyser

ID	Alder	Rase	Antall tidligere kull	Dato for siste paring	Dato for urinprøve	Glukosuri (ja/nei)	Endret adferd
1	2 år	Blanding	0	15.12.20	10.02.21	Nei	Økt urinering
2	2 år	Labrador	0	25.01.21	03.03.21	Nei	Nei
3	5 år	Boston terrier	2	14.01.21	04.03.21	Nei	Nei
4	2 år	Engelsk setter	0	05.01.21	06.03.21	Nei	Nei
5	4 år	Pointer	0	24.01.21	15.03.21	Nei	Tidligere urinering på tur
6	5 år	Engelsk setter	0	19.02.21	09.04.21	Nei	Nei
7	6 år	Engelsk setter	1	06.02.21	29.03.21	Nei	Hyppigere urinering
8	2 år	Labrador	0	19.01.21	16.03.21	Nei	Nei
9	7 år	Labrador	3	30.01.21	26.03.21	Nei	Nei
10	6 år	Gordon setter	0	01.03.21	25.03.21	Nei	Nei
11	3 år	Engelsk springer spaniel	0	20.02.21	11.04.21	Nei	Nei
12	5 år	Vorsteh korthår	0	19.02.21	11.04.21	Nei	Nei
13	3 år	Gordon setter	0	21.02.21	19.04.21	Nei	Drikker mer
14	9 år	Engelsk setter	3	28.02.21	25.04.21	Nei	Nei
15	5 år	Engelsk setter	1	13.03.21	25.04.21	Nei	Nei
16	6 år	Strihåret vorsteh	1	09.03.21	27.04.21	Nei	Drikker og urinerer mer
17	4 år	Gordon setter	0	24.03.21	04.05.21	Nei	Nei

Totalt 17 hunder deltok i studien vår. Ingen av disse hadde utslag på glukose ved analyse av en urinprøve. Vi gikk derfor ikke videre med oppfølging av noen av disse tispene.

### *Alder*

Tispene i undersøkelsen var mellom 2 og 9 år. Alder er oppgitt som hele år, som vil si at en tisper på eksempelvis 2 år og 3 måneder regnes som 2 år. Alder er også basert på opplysning fra eier på skjema, ikke fødselsdato til tisper.

### *Rase*

7 ulike raser var representert i studien, i tillegg til 1 blandingsrase. Hovedvekten av disse var settere og labradorer, funnet via raseklubbens hjemmesider og ved hjelp av Vibeke Rootwelt.

### *Tidligere drektigheter*

Antall tidligere drektigheter varierte mellom 0 og 3. De fleste (14 av tispene) hadde ingen eller 1 tidligere drektighet.

### *Kliniske tegn*

Kun 5 av eierne rapporterte om endret adferd i drektigheten. De kliniske tegnene som da ble beskrevet var hyppigere urinering og økt drikkelyst.

## **Systematisk litteraturstudie**

Det ble ikke funnet noen aktuelle studier i det systematiske litteratursøket som kunne besvare vår problemstilling.

## **Diskusjon**

I denne oppgaven ønsket vi å undersøke forekomst og klinisk betydning av glukosuri hos drektige tisper. På forhånd hadde vi en forventning om at vi kom til å finne få tisper med glukosuri. Av de 17 urinprøvene vi undersøkte fant vi ingen med utslag på glukose, så i utgangspunktet støttet resultatene hypotesen vår. For å kunne trekke noen konklusjoner og vurdere validitet og generaliserbarhet er det allikevel nødvendig å diskutere begrensningene ved denne studien.

### **Studieutvalg**

Vi opplevde det som svært krevende å få tak i deltakere til studien, til tross for at vi forsøkte å komme i kontakt med aktuelle kandidater på mange ulike måter. En av faktorene som kan ha gjort eiere mindre villige til å delta, er koronaviruspandemien som pågikk under hele studien. I tiden da vi samlet urinprøver var det mange klinikker som ikke lot eiere komme inn i sin resepsjon. Dette kan ha gjort at selv om vi informerte klinikker og veterinærer om studien, så ble ikke informasjonen videreført til eiere. Eierne kunne ikke selv finne informasjonsskrivene som ble lagt ut i venterom o.l. om de ikke fikk tilgang til disse og var avhengige av å få informasjonen direkte fra de ansatte på klinikken. I tillegg kan enkelte ha vært skeptiske til å avtale møter, som var nødvendig for at vi skulle få samlet urinprøvene.

Ettersom det er rapportert svært få tilfeller av GDM hos hund, anses det som en sjelden tilstand. Det kan allikevel tenkes at GDM er underrapportert ettersom tisper kan gå i remisjon etter valping. Dessuten kan man tenke seg at en del av de kliniske tegnene på DM er vanskelig å gjenkjenne hos en drektig tisper fordi eier forventer at hun oppfører seg annerledes. Til tross for dette antar vi at GDM er en sjelden sykdom. Ved sjeldne sykdommer

vil et stort studieutvalg øke sannsynligheten for at man får en reell forekomst. Derfor burde vårt studieutvalg vært vesentlig større for å kunne fange opp drektige tisper med glukosuri. Hadde glukosuri hos friske drektige tisper vært veldig vanlig, ville vi allikevel forventet å kunne fange opp dette i vår studie. Basert på våre resultater virker det derfor mindre sannsynlig at dette er en vanlig tilstand hos ellers friske, drektige individer.

Av praktiske årsaker var alle som ble inkludert i studien bosatt i nærheten av Oslo. En kan tenke seg at hundeholdet varierer mellom landlige og urbane strøk, og dette kan ha hatt betydning for resultatene i studien. Elghunder var overrepresentert i studien til Fall et al. (2008) om GDM, og disse antar vi at det finnes flere av i mer landlige områder. Det var ingen elghunder representert i vår studie.

Hovedtyngden av studieutvalget vårt ble funnet via raseklubbens hjemmesider. Det var store variasjoner i tilgang til informasjon om fremtidige kull hos de ulike klubbene. Dette førte dessverre til at rasevariasjonen i studien ble liten. Raseklubbene til fuglehunder som engelsk setter, gordon setter og vorsteher hadde godt utarbeidede og oppdaterte valpelister med mange eiere eller oppdrettere i Oslo-området. Vi ønsket allikevel ikke å utelukke noen av disse, da vi prioriterte et størst mulig studieutvalg. Ettersom det er en antatt genetisk predisposisjon hos enkelte raser, kan raseutvalget være av betydning for resultatet.

Det ble tatt kun én urinprøve av deltakerne i studien, og dette var på ulike tidspunkt i drektigheten, men alltid minst 35 dager etter siste paring. Det kan tenkes at enkelte tisper kan ha utviklet glukosuri etter at urinprøven ble tatt, særlig dersom prøven ble tatt nærmere dag 35 enn valping. Dessuten er det uvisst hvor lenge en eventuell fase med insulinresistens varer, så

det kan ikke utelukkes at noen av tispene hadde glukosuri tidligere i drektigheten. For å redusere risikoen for denne feilkilden hadde det vært gunstig med et større studieutvalg.

### Spørsmål til eiere

Eierne til tispene i studien fikk utdelt et informasjonsskriv med noen spørsmål de måtte besvare. Her ble de blant annet spurt om hvor mange dager det hadde gått siden siste paring. Denne informasjonen ble ikke kontrollert på noen måte og kan dermed ha vært feilaktig. Eier kan tenkes å huske feil dato. Dessuten kan tispa ha mistet valpene etter at drektighet ble påvist. Antall tidligere kull og alder ble heller ikke kontrollert på noen måte, men eventuell feilinformasjon her regner vi ikke som hverken veldig sannsynlig eller relevant.

Et av spørsmålene på informasjonsskrivet var om eier hadde observert endringer i vanninntak og/eller urinering. Her svarte 5 av eierne at de hadde opplevd en økning i mengde eller hyppighet. Måten spørsmålet var formulert på, kan ha fått eiere til å tenke over en problemstilling de ikke egentlig hadde lagt merke til. Mennesker har nemlig en bekræftelsestendens, som vil si at vi ofte legger merke til eller søker etter det som bekrefter noe vi tror (Svartdal, 2019). Samtidig var spørsmålet formulert med ordet *endring* og ikke *økning*, og det var ingen eiere som hadde lagt merke til at tispa hadde lavere vanninntak eller urinerte sjeldnere. Derfor anses det som sannsynlig at det var reelle observasjoner.

De som rapporterte om økt vanninntak og/eller urinering hadde tisper av rasene blandingsrase, pointer, engelsk setter, gordon setter og strihåret vorsteher på henholdsvis 2, 4, 6, 3 og 6 år. De hadde alle hatt 0 eller 1 kull tidligere. Ut ifra dette resultatet er det vanskelig å konkludere med noen sammenheng mellom rase, alder og utvikling av kliniske tegn på DM, ettersom nesten alle var av ulik rase og alder. Det var heller ikke tispene i utvalget som hadde hatt flest kull hvor eiere rapporterte om disse kliniske tegnene. Dette kan tenkes å skyldes at eiere til

førstegangsfødende tisper følger nøyere med på og dermed raskere oppdager endringer i oppførsel hos tisper, uten at dette kan sies sikkert.

### **Prøvetaking og analyse**

Urinprøvene ble i de aller fleste tilfellene samlet og undersøkt umiddelbart. I de tilfellene hvor eier selv hadde samlet urinprøven kan man ikke vite sikkert om dette ble gjort på korrekt måte. Alle eierne hadde fått informasjon om korrekt prøvetaking og oppbevaring på forhånd via informasjonsskrivet. Det kan allikevel tenkes at enkelte eiere ikke leste hele skrivet, eller at noen misforsto deler av informasjonen.

Dersom noen av tispene hadde bakterier i urinen, eller det fantes bakterier i prøvebeholderen, kan dette ha gitt et feilaktig negativt resultat (Villiers & Ristić, 2016). I tillegg kan tiden fra prøvetaking til analyse tenkes å ha påvirket resultatet. I informasjonsskrivet stod det at prøven skulle analyseres innen 24 timer. Det lengste intervallet som ble rapportert til oss fra eiere, var 6 timer fra prøvetaking til den ble hentet og analysert.

Avlesning av farge på en urinstix er en subjektiv vurdering og kan være en mulig feilkilde. Dette hadde vært et viktigere element dersom vi skulle vurdere grad av glukosuri, ettersom det kan være vanskeligere å skille fargenyansene mellom +1 og +2 enn mellom negativ og positiv (+1/+2/+3). Vi fikk ingen positive utslag på glukose i denne studien, og det var ingen tvilstilfeller hvor resultatet var usikkert. Derfor regnes denne mulige feilkilden til å være av liten betydning.

### **Validitet og generaliserbarhet**

På grunn av lite studieutvalg og lite variasjon med hensyn til raser, svekkes den interne validiteten, som vil si at konklusjonene fra studieutvalget vårt sannsynligvis ikke er gyldig for



studiepopulasjonen. I forlengelse av dette blir også den eksterne validiteten svekket, altså er ikke konklusjonene uforbeholdent gyldige for referansepopulasjonen, som er drektige tisper i Norge.

### **I et større perspektiv**

Vi fant ingen artikler i vår systematiske litteraturstudie som hadde undersøkt forekomst av glukosuri hos drektige tisper. Det kan tenkes at en av grunnene til at det foreligger få studier om dette er at man rutinemessig kastrerer tisper som ikke skal brukes i avl i de fleste land i den vestlige verden. Dermed får man en redusert forekomst av DM hos tisper i metøstrus i disse landene. Da kan det tenkes at motivasjonen for å forske på dette reduseres. Vi fant allikevel flere interessante artikler som belyser vår problemstilling.

Fall et al. publiserte en studie i 2010 hvor de testet hypotesen om at utvikling av DM sammenfalt med metøstrus. De undersøkte 23 friske elghunder og 63 elghunder med DM. I studien fant de at debut av kliniske tegn på DM hos elghunder avhenger av lutealfasen av østrussyklus og drektighet. De vanligst rapporterte kliniske tegnene var polyuri og polydipsi. Et annet funn var at OHE vil øke sannsynligheten for at tilstanden skal gå i remisjon. Halvparten av hundene i denne studien gikk i remisjon etter OHE. Det var mindre sannsynlig at de gikk i remisjon jo lenger tid det tok mellom diagnose og operasjon. Studien støtter tidligere studier som har vist at GH og progesteron gir insulinresistens. Fall et al. sine funn tyder også på en genetisk predisposisjon hos elghundraser (Fall et al., 2010).

Willson et al. (2012) undersøkte blodprøver og urinprøver av 38 beagler i metøstrus for å se om progesteron påvirket kliniske patologiverdier. De fant ingen forskjell mellom kontrollgruppe og studiegruppe med hensyn til urinprøveverdier. Det ble med andre ord ikke funnet glukose i urinen hos noen av studieenhetene. Funnene støtter funnene i vår studie, selv

om Willson et al. også hadde et begrenset studieutvalg. De hadde dessuten kun én rase, og hundene i studien var i gjennomsnitt 14 måneder gamle. Når man vet at de fleste som diagnostiseres med DM er middelaldrende, er det sannsynlig at de kan ha gått glipp av mange potensielle tilfeller. Urinen ble samlet i kateter over natten og ble ikke analysert umiddelbart, så dette er en mulig feilkilde (Willson et al., 2012).

Connolly et al. gjorde en studie i 2004 hvor de undersøkte omfanget av perifer insulinresistens hos drektige tisper i siste trimester av svangerskapet. Studieutvalget deres var 6 drektige og 6 ikke-drektige tisper. De fant at ikke-drektige tisper krevde mer glukose for å opprettholde normal blodglukose enn drektige tisper etter insulin-infusjon. Dette viser at perifer insulineffekt er markert nedsatt hos drektige tisper. Til tross for et lite studieutvalg var p-verdien  $< 0,5$ , så resultatene vurderes som statistisk signifikante (Connolly et al., 2004).

Funnene fra vår egen studie sett i sammenheng med litteratursøket viser at det ikke er veldig vanlig med glukosuri hos drektige tisper. Det er allikevel vist at drektige tisper har en økt tendens til insulinresistens og at tisper er overrepresentert blant hunder med DM. Flere studier har vist at utviklingen av DM er avhengig av tispas reproduksjonssyklus. Det er derfor nærliggende å tro at det finnes flere drektige tisper med glukosuri enn resultatene fra vår studie skulle tilsi.

De første kliniske tegnene på glukosuri er ofte polyuri og polydipsi. Under samtale med eierne i studien som hadde opplevd endringer i vanninntak og/eller urinering kom det fram at de hadde tenkt at dette var en forventet konsekvens av drektighet. De hadde derfor ikke kontaktet veterinær for videre undersøkelser. Dersom dette er en vanlig oppfatning blant oppdrettere og eiere, kan det øke sannsynligheten for at det forekommer en underrapportering

av kliniske tegn på DM hos drektige tisper. Polyfagi og vekttap er også vanlige tegn på DM, men dette kan være vanskelig å gjenkjenne hos en drektig tisper, fordi økt appetitt er forventet, og langtgått drektighet kan maskere vekttap.

Geografi og kultur kan også påvirke rapportering av kliniske tegn på DM. I store byer kan det tenkes at mange hunder bor sammen med eiere i leiligheter eller små hus, mens i landlige strøk er kanskje flere hunder utendørs større deler av tiden. Dette kan påvirke eiers muligheter til å oppdage endringer i eksempelvis vanninntak og urinering i drektigheten. Dessuten kan terskelen for å oppsøke veterinær variere i ulike kulturer.

For å finne et mer gyldig svar på problemstillingen, hadde det vært interessant å gjennomføre en studie med et større studieutvalg og variasjon med hensyn til alder, rase og antall tidligere drektigheter. Samtidig kunne man vurdert å analysere urinprøver på flere tidspunkt i drektigheten for å øke sannsynligheten for å fange opp drektige tisper med glukosuri. I tillegg kunne man eksempelvis utvidet studieutvalget til også å inkludere tisper i metøstrus ettersom vi vet at hormonpåvirkningen i denne perioden ligner drektighet hos tisper.

Tatt i betraktning det vi vet om DM hos tisper, kan man som smådyrpraktiserende veterinær vurdere å innføre rutinemessig urinanalyse av drektige tisper. Dette kan for eksempel gjøres dersom den drektige tisper kommer inn for røntgenundersøkelse. En urinprøve er lite invasivt og innebærer ikke store kostnader for eier. På denne måten kan man kanskje fange opp de tilfellene med DM som ellers ville gått uoppdaget.

Dersom man finner tisper med glukosuri, kan man gå videre med blodprøver for å bekrefte diagnosen DM. Som vist i studien til Fall (2010) kan man øke sannsynligheten for remisjon

betraktelig ved å gjennomføre en OHE så tidlig i forløpet av DM som mulig. Det er derfor av betydning for prognosen til tisper at man fanger opp DM på et tidlig stadium. Dessuten får man da en bedre mulighet til å følge opp tisper og valpene for å forebygge komplikasjoner som dystoki.

## **Konklusjon**

Det ble ikke funnet glukosuri hos noen av de drektige tispene i studien vår. Dette indikerer at glukosuri ikke er veldig vanlig hos drektige tisper. Vi fant ingen tidligere studier som hadde undersøkt forekomst av glukosuri hos drektige tisper. Litteraturen viser allikevel at det er en aktuell problemstilling ettersom tisper er overrepresentert blant hunder med DM og drektige tisper har en økt tendens til insulinresistens. Tidlig diagnostisering av DM er av betydning for prognose ettersom man øker sannsynligheten for remisjon dersom man utfører en OHE så tidlig som mulig i forløpet. På grunn av lav validitet i vår studie som følge av et lite studieutvalg, hadde det vært interessant med en tilsvarende større studie.

## **Takk til bidragsytere**

Vi vil rette en stor takk til våre veiledere, Vibeke Rootwelt og Stein Istre Thoresen, for tett oppfølging og gode tilbakemeldinger. En stor takk rettes også til alle som har bidratt med deltakere til vår studie. Til slutt vil vi takke Universitetsbiblioteket Veterinærbygningen for god hjelp med spørsmål knyttet til referanselisten og EndNote.

## **Summary**

*Title:* Occurrence and Clinical Significance of Glucosuria in Pregnant Bitches

*Authors:* Anne Johnsgård and Helene Mordt Ousland

*Supervisors:* Vibeke Rootwelt, Institutt for sports- og familiedyrmedisin

Stein Istre Thoresen, Institutt for prekliniske fag og patologi

Studies have shown that around 70 % of dogs diagnosed with diabetes mellitus are female. Many of these get their diagnosis in metestrous. It is believed that this is due, in part, to the elevated levels of progesterone in metestrous in both pregnant and non-pregnant bitches, which can lead to insulin resistance. In some cases, this condition is transient, but there is a chance of relapse in a later pregnancy or metestrous. The chance of remission is a lot greater if an ovariohysterectomy is performed at an early stage. This also reduces the risk of relapse.

Gestational diabetes appears to be a rare condition in dogs. One can image that the prevalence is underreported since the early symptoms of diabetes mellitus can be confused with expected behavior in a pregnant bitch. In this paper we wanted to study the occurrence and clinical significance of glucosuria in pregnant bitches. We analyzed the urine of 17 pregnant bitches and did a systematic review of available literature. None of the bitches in our study was found to have glucosuria, and we found no previous studies that had examined this. We concluded that our study sample was too small and had too little variation regarding age and breed to be able to reach a conclusion. It would therefore be beneficial with a larger study on this topic.

## Referanser

- Armenise, A., Pastorelli, G., Palmisano, A., Sontas, H. B. & Romagnoli, S. (2011). Gestational diabetes mellitus with diabetic ketoacidosis in a Yorkshire terrier bitch. *J Am Anim Hosp Assoc*, 47 (4): s. 285-9. doi: 10.5326/jaaha-ms-5668.
- Connolly, C. C., Aglione, L. N., Smith, M. S., Lacy, D. B. & Moore, M. C. (2004). Insulin action during late pregnancy in the conscious dog. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 286 (6): E909-15. doi: 10.1152/ajpendo.00143.2003.
- Dahm, K. T., Flodgren, G. M., Straumann, G. H., Dalsbø, T. K. & Vist, G. E. (2019). *Effekten av å screene alle gravide sammenlignet med å screene gravide med risikofaktorer for å avdekke svangerskapsdiabetes*. Rapport. Oslo: Folkehelseinstituttet.
- Dominici, F. P., Argentino, D. P., Muñoz, M. C., Miquet, J. G., Sotelo, A. I. & Turyn, D. (2005). Influence of the crosstalk between growth hormone and insulin signalling on the modulation of insulin sensitivity. *Growth Horm IGF Res*, 15 (5): 324-36. doi: 10.1016/j.ghir.2005.07.001.
- Ettinger, S. J., Feldman, E. C. & Côté, E. (red.). (2017). *Textbook of Veterinary Internal Medicine: diseases of the dog and the cat*. 8. utg., b. 2. St. Louis, Missouri: Elsevier.
- European Society of Veterinary Endocrinology. (2021a). *Diabetes mellitus*. Tilgjengelig fra: <https://www.esve.org/alive/search.aspx> (lest 26.10.2021).
- European Society of Veterinary Endocrinology. (2021b). *Etiologic classification of diabetes mellitus*. Tilgjengelig fra: <https://www.esve.org/alive/search.aspx> (lest 26.10.2021).
- Fall, T., Hamlin, H. H., Hedhammar, A., Kämpe, O. & Egenvall, A. (2007). Diabetes mellitus in a population of 180,000 insured dogs: incidence, survival, and breed distribution. *J Vet Intern Med*, 21 (6): 1209-16. doi: 10.1892/07-021.1.
- Fall, T., Johansson Kreuger, S., Juberget, A., Bergström, A. & Hedhammar, A. (2008). Gestational diabetes mellitus in 13 dogs. *J Vet Intern Med*, 22 (6): s. 1296-300. doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0199.x.
- Fall, T. (2009). *Characterisation of Diabetes Mellitus in Dogs*. Doktoravhandling. Uppsala: Swedish University of Agricultural Sciences.



- Fall, T., Hedhammar, A., 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. *J Vet Intern Med*, 24 (6): 1322-8. doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0630.x.
- Feldman, E. C., Nelson, R. W., Reusch, C. E., Scott-Moncrieff, J. C. R. & Behrend, E. N. (red.). (2015). *Canine and feline endocrinology*. 4. utg. St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Ferrier, D. (2017). *Lippincott Illustrated Reviews: Biochemistry*. 7. utg. Philadelphia: Lippincott Williams And Wilkins.
- Guptill, L., Glickman, L. & Glickman, N. (2003). Time trends and risk factors for diabetes mellitus in dogs: analysis of veterinary medical data base records (1970-1999). *Vet J*, 165 (3): 240-7. doi: 10.1016/s1090-0233(02)00242-3.
- Johnson, C. A. (2008). Glucose homeostasis during canine pregnancy: Insulin resistance, ketosis, and hypoglycemia. *Theriogenology*, 70 (9): 1418-23. doi: 10.1016/j.theriogenology.2008.09.008.
- Kirwan, J. P., Hauguel-De Mouzon, S., Lepercq, J., Challier, J. C., Huston-Presley, L., Friedman, J. E., Kalhan, S. C. & Catalano, P. M. (2002). TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes*, 51 (7): 2207-13. doi: 10.2337/diabetes.51.7.2207.
- König, H. E. & Liebich, H.-G. (red.). (2009). *Veterinary Anatomy of Domestic Mammals: Textbook and Colour Atlas*. 4. utg. Stuttgart: Schattauer.
- Marmor, M., Willeberg, P., Glickman, L. T., Priester, W. A., Cypess, R. H. & Hurvitz, A. I. (1982). Epizootiologic patterns of diabetes mellitus in dogs. *Am J Vet Res*, 43 (3): 465-70.
- Marrable, S. (2017). *Utviklingstrend i prevalens av diabetes blant gravide, og preeklampsi blant gravide med diabetes ved Universitetssykehuset Nord-Norge og Nordlandssykehuset i 2004-2015*. Masteroppgave. Tromsø: UiT Norges arktiske universitet.
- Moreli, J. B., Corrêa-Silva, S., Damasceno, D. C., Sinzato, Y. K., Lorenzon-Ojea, A. R., Borbely, A. U., Rudge, M. V., Bevilacqua, E. & Calderon, I. M. (2015). Changes in the TNF-alpha/IL-10 ratio in hyperglycemia-associated pregnancies. *Diabetes Res Clin Pract*, 107 (3): 362-9. doi: 10.1016/j.diabres.2015.01.005.

- Nelson, R. W. & Couto, C. G. (red.). (2014). *Small Animal Internal Medicine*. 5. utg. St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Noakes, D. E., Parkinson, T. J. & England, G. C. W. (red.). (2001). *Arthur's Veterinary Reproduction and Obstetrics*. 8. utg. London: Elsevier Limited.
- Norman, E. J., Wolsky, K. J. & MacKay, G. A. (2006). Pregnancy-related diabetes mellitus in two dogs. *NZ Vet J*, 54 (6): 360-4. doi: 10.1080/00480169.2006.36725.
- Plows, J. F., Stanley, J. L., Baker, P. N., Reynolds, C. M. & Vickers, M. H. (2018). The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*, 19 (11). doi: 10.3390/ijms19113342.
- Pöppl, A. G., Mottin, T. S. & González, F. H. (2013). Diabetes mellitus remission after resolution of inflammatory and progesterone-related conditions in bitches. *Res Vet Sci*, 94 (3): 471-3. doi: 10.1016/j.rvsc.2012.10.008.
- Ryan, E. A. & Enns, L. (1988). Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 67 (2): 341-7. doi: 10.1210/jcem-67-2-341.
- Seely, E. W. & Zera, C. (2021). *Gestational diabetes mellitus*. Database. London: BMJ Publishing Group (lest 15. mars).
- Sjaastad, Ø. V., Sand, O. & Hove, K. (2016). *Physiology of Domestic Animals*. 3. utg. Oslo: Scandinavian Veterinary Press.
- Svardal, F. (2019). *Bekreftelsestendens*. Tilgjengelig fra: <https://snl.no/bekreftelsestendens> (lest 11.11.2011).
- Villiers, E. & Ristić, J. (red.). (2016). *BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology*. 3 utg. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Willson, C. J., Chandra, S. A., Kimbrough, C. L. & Jordan, H. L. (2012). Effect of estrous cycle phase on clinical pathology values in beagle dogs. *Vet Clin Pathol*, 41 (1): 71-6. doi: 10.1111/j.1939-165X.2011.00392.x.
- Winkler, G., Cseh, K., Baranyi, E., Melczer, Z., Speer, G., Hajós, P., Salamon, F., Turi, Z., Kovács, M., Vargha, P., et al. (2002). Tumor necrosis factor system in insulin resistance in gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 56 (2): 93-9. doi: 10.1016/s0168-8227(01)00355-2.
- World Health Organization. (2021). *Diabetes*. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (lest 26.10.2021).

Zachary, J. F. (red.). (2016). *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 6 utg. St Louis, Missouri: Elsevier.

## Vedlegg

### Vedlegg 1: Informasjonsskriv med spørsmål og samtykkeerklæring

#### Samtykkeerklæring:

#### Urinundersøkelse av drektige tisper for mulig tidlig påvisning av diabetes

##### Bakgrunn

Vi er to veterinærstudenter ved NMBU som arbeider med en fordypningsoppgave om diabetes hos drektige tisper. Det er vist at noen tisper utvikler diabetes i forbindelse med drektighet. Dette avdekkes ved bl.a. å påvise sukker i urinen. For god prognose, er det viktig å fange opp disse tidlig. Forekomsten av sukker i urinen hos drektige tisper er ikke undersøkt, noe som er formålet med denne studien.

Vi tilbyr gratis urinundersøkelse av din hund hvis du samtykker i at vi kan få tilgang til en urinprøve av hunden din tatt minst 35 dager etter siste paring. Dersom denne prøven inneholder glukose, tilbyr vi kostnadsfritt videre diagnostikk for å stille sikker diagnose. All informasjon som samles inn, blir anonymisert før dataene brukes i fordypningsoppgaven.

Dersom hunden din allerede har diabetes, kan den ikke delta i undersøkelsen.

##### Hvis du kan bidra til denne studien, ber vi deg svare på følgende:

Hundens alder: \_\_\_\_\_ Rase: \_\_\_\_\_

Dato for siste paring: \_\_\_\_\_ Antall tidligere kull: \_\_\_\_\_

Har du observert endringer i hvor mye hun drikker og/eller urinerer i drektigheten?

Hvis ja, utdyp på hvilken måte: \_\_\_\_\_

##### Hvordan tar jeg urinprøven?

Urinprøven samles i en ren beholder og overføres til en ren beholder med lokk. Hvis du trenger hjelp til anskaffelse av plastbekken og/eller beholder, ta kontakt. Unngå forurensning av prøven så godt det lar seg gjøre. Prøven kan tas når som helst på døgnet, men det må ha gått minst 35 dager siden siste paring.

##### Hva gjør jeg med urinprøven?

Den oppbevarer du i kjøleskap, gjerne i en plastpose som kan knytes helt igjen. Dette av hygieniske grunner. Vi henter urinprøven hjemme hos deg.

**Blir jeg kontaktet med prøvesvaret?**

Vi kontakter deg dersom vi finner glukose i urinen til hunden din. Da vil vi be deg om å ta en ny urinprøve etter at hunden har valpet.

**Har du mulighet til å delta? Ta kontakt for mer informasjon.**

Veterinærstudent Helene Mordt Ousland, tlf. 950 62 360

Veterinærstudent Anne Johnsgård, tlf. 951 46 993

Veileder, 1. amanuensis, DiplECAR Vibeke Rootwelt, tlf. 915 52 091

Veileder, professor Stein I. Thoresen, tlf. 952 46 766

Eiers navn: \_\_\_\_\_

Eiers tlf.nr.: \_\_\_\_\_

***Jeg samtykker til å delta i undersøkelsen:***

**Dato:** \_\_\_\_\_ **Underskrift:** \_\_\_\_\_

*Urinprøven er tatt:*

Dato: \_\_\_\_\_ Klokken: \_\_\_\_\_

Hjertelig takk for at du bidrar til dette! Av de som deltar, trekkes det ut 20 vinnere av en valpe-/fôrvekt fra Royal Canin.



Norges miljø- og  
biovitenskapelige  
universitet

Postboks 5003  
NO-1432 Ås  
67 23 00 00  
[www.nmbu.no](http://www.nmbu.no)