


Koiran rodun ja ylipainon
arviointi mahdollisina
riskitekijöinä sairastua
diabetes mellitukseen



Helsingin Yliopisto
Eläinlääketieteellinen tiedekunta
Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto
Eläinlääketieteen lisensiaatin tutkielma
ELK Annika Kylliäinen
2016



Tiedekunta - Fakultet - Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto - Avdelning – Department Kliinisen hevosen - ja pieneläinlääketieteen osasto	
Tekijä - Författare - Author Annika Kylliäinen			
Työn nimi - Arbetets titel - Title Koiran rodun ja ylipainon arviointi mahdollisina riskitekijöinä sairastua diabetes mellitukseen			
Oppiaine - Läroämne - Subject Sisätautien oppiaine			
Työn laji - Arbetets art - Level Lisensiaatintutkielma	Aika - Datum - Month and year 04/2016	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 42	
Tiivistelmä - Referat – Abstract <p>Tutkielma koostuu kirjallisuuskatsauksesta sekä tutkimusosasta, jonka tavoitteena oli selvittää Yliopistollisessa eläinsairaalassa vuosina 2006-2015 käyneiden koirien rodun ja ylipainon merkitystä sairastua diabetes mellitukseen. Kirjallisuuskatsauksessa selvitettiin lisäksi sairauden etiologiaa, patogeneesiä ja hoitoa. Tutkimus suoritettiin retrospektiivisenä, deskriptiivisenä kohorttitutkimuksena.</p> <p>Koirien diabetes mellitus on yleinen endokrinologinen sairaus. Koiran diabetes muistuttaa ihmisen tyyppin 1 diabetestä. Lisäksi on havaittu insuliiniresistenssistä johtuvaa diabetestä sekä narttukoirilla jälkikiiman tai tiineyden aiheuttamaa diabetestä. Kirjallisuuskatsauksessa havaittiin rotualttiuden vaihtelevan eri maissa tehtyjen tutkimusten perusteella. Rotualttius on havaittu esimerkiksi australianterriereillä, samojedinkoirilla, cavalier kingcharlesinspanielilla, pohjoisilla pystykorvaroduilla, kuten suomenpystykorvalla ja jämtlanninpystykorvilla, sekä villakoirilla. Näiden lisäksi oli useita muita rotuja mainittu tutkimuksissa. Matalan riskin rotuja puolestaan ovat esimerkiksi saksanpaimenkoira, kultainennoutaja sekä bokseri. Lihavuuden aiheuttamaa insuliiniresistenssiä ja siitä aiheutuvaa diabetes mellitusta on todettu kissalla ja ihmisellä. Lihavuuden on todettu aiheuttavan insuliiniresistenssiä koirilla, mutta se ei kuitenkaan johda tyyppin 2 diabetekseen.</p> <p>Tutkimusosan aineistossa sairastuneita koiria oli kaikkiaan 145 kappaletta, jotka edustivat 50 eri rotua. Rodun ja kuntoluokan ohella tutkimuksessa huomioitiin useita eri tekijöitä kuten ikä ja samanaikaiset sairaudet. Rotujen riskejä sairastua arvioitiin käyttämällä suhteellista riskiä (RR).</p> <p>Tutkimuksessa todettiin 7 rotua, joiden riski sairastua oli tilastollisesti merkitsevä. Nämä olivat australianterrieri, bichon frisé, suomenlapinkoira, kääpiösnautseri, valkoinen länsiylämaanterrieri, cavalier kingcharlesinspanieli sekä sekarotuiset koirat. Suurimman riskin rotu oli australianterrieri 23,6-kertaisella riskillä sairastua diabetes mellitukseen muihin rotuihin nähden. Bichon friséllä riski sairastua oli 4,7-kertainen ja suomenlapinkoiralla 3,4-kertainen muihin rotuihin nähden. Muiden tutkimuksessa huomioitujen rotujen riskit sairastua olivat 2–3-kertaiset.</p> <p>Kuntoluokan ja ylipainon vaikutusta diabetes mellituksen syntyyn ei voitu tarkastella puutteellisen dokumentaation sekä potilasohjelman rajallisuuden vuoksi. Yliopistollisen eläinsairaalan potilastietojen dokumentaatiota tulisi yhtenäistää ja potilasohjelmaa kehittää siten, että se palvelisi jatkossa tutkimusten suorittamista. Tulevaisuudessa ehdottaisin jatkotutkimusena australianterriereillä tehtyä prospektiivista tutkimusta, jonka hypoteesina olisi, että australianterriereillä esiintyy merkitsevästi enemmän diabetes mellitusta kuin muilla roduilla.</p>			
Avainsanat - Nyckelord - Keywords diabetes mellitus, koira, rotualttius, australianterrieri, ylipaino, etiologia, patogeneesi			
Säilytyspaikka - Förvaringställe - Where deposited HELDA - Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) - Instruktör och ledare - Director and Supervisor(s) Johtaja ja ohjaaja professori Thomas Spillmann, ohjaaja Susanne Kilpinen			

SISÄLLYSLUETTELO

1 JOHDANTO	1
2 KIRJALLISUUSKATSAUS	2
2.1 Diabetes mellitus eli sokeritauti yleisesti.....	2
2.1.1 Oireet	3
2.1.2 Diabeettinen ketoasidoosi	4
2.2 Etiologia ja patogeneesi	5
2.3 Genetiikka	7
2.4 Histologia.....	8
2.5 Narttujen jälkikiiman ja tiineyden aikainen diabetes.....	8
2.6 Insuliiniresistenssi.....	10
2.7 Rotualttius	12
2.8 Lihavuus.....	13
2.9 Altistavat tekijät ja samanaikaiset sairaudet	15
2.9.1 Haiman sairaudet	15
2.9.2 Hyperadrenokortisismi eli Cushingin tauti	16
2.10 Diagnosointi.....	18
2.11 Ennuste.....	19
2.12 Hoito	20
2.12.1 Ruokinta ja liikunta.....	22
2.12.2 Insuliinihoidon komplikaatiot.....	23
3 AINEISTO JA MENETELMÄT	24
4 TULOKSET	25
5 POHDINTA	29

5.1 Rajoittavat tekijät tutkimuksessa	32
5.2 Ehdotuksia tuleville tutkimuksille	33
6 JOHTOPÄÄTÖKSET	34
7 KIITOKSET.....	34
8 LÄHDELUETTELO	35

1 JOHDANTO

Diabetes mellitus on yleinen endokrinologinen sairaus koirilla (Fall 2008b). Sairauden etiologian tiedetään olevan monitekijäinen (Catchpole ym. 2008) ja sairauden puhkeamiseen vaikuttavat geneettiset tekijät (Catchpole ym. 2013), rotu, sukupuoli (Fall ym. 2007) sekä muut samanaikaisesti esiintyvät sairaudet (Hess ym. 2000b).

Koiralla diabetes mellitus eli sokeritauti muistuttaa pääasiassa ihmisen tyypin 1 diabetesta (Nelson 2015), jossa insuliinia ei erity haimasta tarpeeksi normaalin sokeritasapainon säilyttämiseksi (Nelson & Reusch 2014). Lisäksi koirilla on todettu olevan insuliiniresistenssiä esimerkiksi narttukoirilla jälkikiimassa tai tiineydestä johtuen, mikä voi johtaa diabeteksen puhkeamiseen (Rand ym. 2004). Koirilla voi esiintyä insuliiniresistenssiä ylipainon seurauksena, mutta tämä ei kuitenkaan aiheuta niillä tyypin 2 diabetestä (Verkest ym. 2012).

Tutkielman kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on selvittää tämänhetkinen tietämys sairauden etiologiasta ja patogeneesistä sekä diagnosoinnista. Kirjallisuuskatsauksessa otetaan huomioon etiologian lisäksi sairaudelle altistavat tekijät, rotualttiudet sekä lihavuuden merkitys sairauden synnyssä. Lopuksi käsitellään lyhyesti koirien diabeteksen hoidon perusteita.

Tutkimusosioissa pyrittiin selvittämään Yliopistollisessa eläinsairaalassa vuosina 2006-2015 hoidettujen diabetes mellitusta sairastavien koirien rotualttius sekä kuntoluokka. Tutkimuksessa pyrittiin myös tarkastelemaan kriittisesti Yliopistollisen eläinsairaalan dokumentaatiota sekä pohtimaan mahdollisia parannuskeinoja, jotta jälkeempään tehtävät tutkimukset potilastietokantojen perusteella olisi helpompaa. Rotualttiuden selvitys auttaisi jatkossa esimerkiksi geenitutkimusten suunnittelua. Lihavilla ihmisillä epäiltyä kroonisen tulehduksen aiheuttamaa diabetesta (Oliver ym. 2010) ei ole koirilla liiemmin tutkittu. Tämän vuoksi tulehdusparametrit otettiin huomioon tutkimuksessa.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Diabetes mellitus eli sokeritauti yleisesti

Koiran diabetes mellitus on yleinen endokrinologinen eli hormoneja tuottavan elimen sairaus (Fall ym. 2008b) ja se on koirien ja kissojen yleisin endokriinisen eli umpieritteisen haiman häiriö (Nelson 2015). Haimassa on sekä eksokriininen eli avoeritteinen että endokriininen eli umpieritteinen osa. Eksoriininen haima tuottaa ja erittää mm. ruoansulatusentsyymeiden esiasteita ja haimanestettä (Washabau 2013). Endokriininen osa tuottaa ja erittää glukoosiaineenvaihduntaan liittyviä hormoneita insuliinia ja glukagonia sekä somatostatiinia, joka vaikuttaa ruoansulatuseritteiden eritykseen sekä estää kasvuhormonin eritystä (Washabau 2013).

Haiman endokriininen osa muodostuu Langerhansin saarekkeista (Nelson 2015). Langerhansin saarekkeista on tunnistettu morfologian sekä ominaisuuksien perusteella neljä eri solutyyppiä: α -soluja, jotka erittävät glukagonia, β -soluja, jotka erittävät insuliinia, deltasoluja, jotka erittävät somatostatiinia eli kasvuhormonin estäjähormonia, sekä haiman polypeptidisoluja, jotka erittävät polypeptidejä eli valkuaisaineita (Nelson 2015). β -solujen tuottama insuliinihormoni on tärkein hormoni elimistön hiilihydraatti-, aminohappo- ja rasva-aineenvaihdunnan säätelyssä (Sjaastad ym. 2010). Insuliini ehkäisee veren glukoosipitoisuuden nousua eri tavoin, insuliinin tehtävät ovat lueteltu taulukossa 1. (Sjaastad ym. 2010).

Taulukko 1. Insuliinin tehtävät elimistössä (Sjaastad ym. 2010).

- glukoosin soluun otto lisääntyy suurimmassa osassa kudoksista
- glykogeeni eli glukoosin varastomuodon synteesi lisääntyy ja sen hajottaminen vähenee
- glukoosin käyttö ATP-synteesissä eli solujen energiavarastojen tuotannossa lisääntyy
- glukoneogeenin eli glukoosin uudismuodostuksen hillitseminen

Glukoosin määrä verenkierrossa on siis riippuvainen insuliinin tehokkuudesta. Haiman lisäksi glukoosiaineenvaihduntaan liittyviä elimiä ovat lisämunuaiskuori ja aivolisäkkeen etulohko (Rastogi 2007).

Koirilla diabetes mellituksen yleisin muoto muistuttaa ihmisen tyypin 1 diabetesta (Nelson 2015). Toisin kuin ihmisillä, joilla 1 tyypin diabetes on nuorten ja lasten sairaus, koirilla diabetes mellitus puhkeaa tyypillisesti keski-ikäisenä tai vanhempana, yleisesti 5-12 vuoden iässä (Davison ym. 2005, Catchpole ym. 2008). Tyypin 1 diabeteksessa elimistössä vallitsee jatkuva hypoinsulinemia eli veren liian matala insuliinipitoisuus, eikä veren insuliinipitoisuus nouse, vaikka elimistöön annetaan insuliinin eritystä lisääviä aineita, kuten glukoosia ja glukagonia (Nelson 2015). Koirat eivät pysty tuottamaan ja erittämään liian korkean verensokerin vaatimia määriä insuliinia haiman β -soluista, koska ne ovat vaurioituneet liian korkean verensokerin seurauksena (Davison 2015).

Koiran diabetes mellituksen hoitona on insuliiniterapia (Cook 2007). Koiran diabetes mellituksessa elimistön ulkopuolinen, yleisimmin ihon alle pistetty insuliini on välttämätön normaalin glukoosipitoisuuden säilyttämisessä sekä diabeettisen ketoasidoosin välttämiseksi (Nelson & Reusch 2014). Koiran diabetesta voi aiheuttaa progesteronin laukaisema insuliiniresistenssi ja sitä mahdollisesti seuraava diabetes narttukoirilla, elimistön ulkopuolisten lääkkeiden, kuten glukokortikoidien laukaisema diabetes, hyperadrenokortismin laukaisema diabetes tai kasvuhormonin liiallisen määrän aiheuttama diabetes (Catchpole ym. 2005, Fall ym. 2007).

2.1.1 Oireet

Kliiniset oireet diabeteksessä ovat polydipsia eli runsas juominen, polyuria eli runsas pissaaminen sekä painon putoaminen yhdistettynä glukosuriaan eli glukoosin esiintymiseen virtsassa ja hyperglykemiaan eli korkeaan verensokeriin (Kennedy ym. 2006, NetMot Lääketiede 2.0a 2016). Lisäksi voi esiintyä polyfagiaa eli ylenmääräistä syömistä (Nelson 2015) tai vaihtoehtoisesti anoreksiaa eli syömättömyyttä (Greco 2001). Normaali glukoosipitoisuus veressä on 3,92- 6,72 mmol/l (70-120 mg/dl) (Nelson 2012). Hypoglykemialla tarkoitetaan normaalirajan alapuolella olevia arvoja ja hyperglykemialla normaalirajan yläpuolella olevia arvoja (Nelson 2012, NetMot

Lääketiede 2.0a 2016). Vaarallisen matala glukoosipitoisuus on alle 2,24 mmol/l (40 mg/dl), joka voi aiheuttaa kooman ja kouristuksia. Vastaavasti veren glukoosipitoisuuden noustessa yli 56 mmol/l (1 000 mg/dl) ilmenee hyperosmoottista keskushermoston toimintahäiriötä ja mahdollisesti koomaa (Nelson 2012).

Diabeetisessa ketoasidoosissa voidaan havaita diabetes mellituksen tavanomaisten oireiden lisäksi letargiaa eli horrosmaista tilaa, ruokahaluttomuutta tai syömättömyyttä ja oksentelua (Hess 2015).

2.1.2 Diabeettinen ketoasidoosi

Hoitamattomassa diabetes mellituksessa elimistö ei pysty hyödyntämään glukoosia, jolloin elimistö alkaa tuottaa ketoaineita (Nelson 2015). Diabeettinen ketoasidoosi on yleisin diabetes mellituksen komplikaatio, jossa ilmenee hyperglykemian ja glukosurian lisäksi myös ketonemiaa ja ketonuriaa, eli verenkierrossa ja virtsassa on ketoaineita (Walsh ym. 2016, DiFazio ym. 2016). Tämä voi johtaa ketoaineiden kertyessä elimistöön diabeettiseen ketoasidoosiin. Diabeettinen ketoasidoosi eli DKA on henkeäuhkaava tila, jossa elimistön happo-emästasapaino sekä nestetasapaino ovat järkkyneet (Nelson 2015). Diabeettisen ketoasidoosin kliinispatologisia löydöksiä voivat olla aiemmin mainittujen diabetes mellituksen löydösten lisäksi atsotemia (kohonneet munuaisarvot urea ja kreatiniini), hyponatremia, hyperkalemia, kohonnut amylaasi, kohonnut lipaasi, ketonemia, regeneratiivinen tai degeneratiivinen vasemmalle siirtymä, ketonuria, bakteriuria sekä hematuria eli verta virtsassa (Greco 2001).

Diabeettisen ketoasidoosin lisäksi on olemassa harvinaisempi diabetes mellituksen komplikaatio. Sitä kutsutaan nimellä nonketoottinen hyperglykeeminen hyperosmolalinen syndrooma (HHS), jossa veren glukoosipitoisuus on huomattavan korkea ollen >33,6 mmol/l ja seerumin osmolaalisuus yli 350 mOsm/kg (viiterajat 290-310 mOsm/kg). Virtsassa ei kuitenkaan havaita ketoaineita, kuten diabeetisessa ketoasidoosissa (König 2015). HHS on hyvin harvinainen ja siitä kärsii vain noin 5 % diabetesta sairastavista koirista (Trotman ym. 2013).

2.2 Etiologia ja patogeneesi

Koirien diabetes mellitus on etiologialtaan monitekijäinen endokrinopatia eli umpierityssairaus, joka voidaan jakaa karkeasti kahteen eri ryhmään. Ensimmäinen ryhmä on insuliinin puutoksesta johtuva diabetes mellitus (insulin deficiency diabetes IDD), jonka taustatekijöinä arvellaan olevan insuliinia tuottavien haiman β -solujen autoimmuuni tuhoutuminen, haimatulehdus tai insuliinin puutos johtuen kroonisesta hyperglykemiasta (Catchpole ym. 2008). Toinen ryhmä on insuliiniresistenssistä johtuva diabetes mellitus (insulin resistance diabetes, IRD), jonka taustatekijöinä voivat olla hormonaaliset häiriöt kuten hyperadrenokortisismi tai progesteronin indusoima akromegalia (Catchpole ym. 2005, Fall ym. 2007). On myös esitetty, että koirien diabetes vastaisi ihmisten aikuisiän latenttia eli piilevää autoimmuuni diabetes mellitusta (Latent autoimmune diabetes of adult eli LADA) (Catchpole ym. 2008). Latentti autoimmuuni diabetes mellitus aikuisilla ihmisillä muistuttaa tyypin 1 diabetesta, mutta ilmenee myöhemmin kuin perinteinen nuoruusiän, eli tyypin 1 diabetes, ja etenee hitaasti kohti ehdotonta insuliinin tarvetta (Cernea ym. 2009).

Diabetes mellituksen täsmällinen etiologia koirilla on vielä epävarma. Ihmisillä epäiltyä autoimmuunitaustaa ei ole koirilla täysin todistettu. Diabeteksen taustalla on sekä ihmisillä että koirilla geneettinen alttius ja ympäristön vaikutus (Davison ym. 2005). Geneettisen alttiuden lisäksi mahdollisia taustatekijöitä diabeteksen synnylle ovat immuunivälitteinen haimasaarekkeiden tulehdus, haimatulehdus, ylipaino, infektio samanaikainen hormonaalinen sairaus kuten lisämunuaiskuoren liikatoiminta tai kilpirauhasen vajaatoiminta, jälkitiineydestä tai tiineydestä johtuva kasvuhormonin ylimäärä, lääkkeet kuten kortisoni tai keltarauhashormonit, veren rasvojen runsaus, tai vaihtoehtoisesti samanaikainen muu sairaus kuten sydänsairaus tai munuaisten vajaatoiminta (Nelson 2015).

Monet tekijät yhdessä, kuten esimerkiksi geneettiset ja ympäristötekijät yhdessä autoimmuunimekanismien kanssa, aiheuttavat β -solujen toiminnan vajautta (Nelson & Reusch 2014). β -solujen heikentynyt toiminta aiheuttaa puolestaan hypoinsulinemiaa, glukoosin heikentynyttä kuljetusta soluihin, kiihtynyttä glukoosin uudismuodostusta elimistössä muista aineista kuin hiilihydraateista, elimistön varastohiilihydraatti glykogeenin pilkkoutumista glukoosiksi maksassa sekä hyperglykemian ja glukosurian

eli sokerivirtsaisuuden kehittymistä (Nelson & Reusch 2014). Perifeeristen kudosten heikentynyt kyky hyödyntää glukoosia lisää seerumin glukoosipitoisuutta, jolloin munaisten kynnsarvo glukoosin suodattamiselle ylittyy, mistä seuraa osmoottinen diureesi sekä tyypilliset diabeteksen oireet runsasvirtsaisuus ja runsas juominen (Greco 2001). Koirilla tyypin 1 diabeteksen β -solujen toimimattomuus on irreversiibeliä eli palautumatonta, jolloin elinikäinen insuliinihoito on välttämätön (Nelson & Reusch 2014).

Pitkään jatkunut veren hyperglykemia, jolloin veren glukoosipitoisuus on jatkuvasti yli 14 mmol/l, voi itsessään aiheuttaa pysyviä β -solujen toimintahäiriöitä (Catchpole ym. 2008). Jatkuvan hyperglykemian sekundaarisena seurauksena voi tapahtua haiman β -solujen katoa, mikä voi olla yhteydessä β -solujen uupumukseen (Catchpole ym. 2008). Lisäksi jatkuva hyperglykemia voi käynnistää koirilla vakavan insuliinista riippuvaisen diabeteksen, jota voidaan kutsua myös glukoositoksisuudeksi (Pöppl ym. 2012). Jatkuvasta hyperglykemiasta voi seurata insuliiniresistenssistä johtuvan diabeteksen (IRD) edistyminen insuliinista riippuvaiseksi diabetekseksi (IDD) (Catchpole ym. 2008). Myös aterianjälkeinen hyperglykemia voi vaurioittaa haiman β -soluja, mikä alentaa insuliinin eritystä (Verkest ym. 2012).

Diabetes mellituksen prevalenssi eli esiintyvyys vaihtelee eri maissa tehtyjen tutkimusten mukaan. Ruotsissa vakuutettujen koirien sairastuvuus oli 1,2% (Fall ym. 2007), Isossa-Britanniassa vakuutettujen koirien sairastuvuus 0,32 % (Davison ym. 2005), Yhdysvalloissa eläinsairaaloissa prevalenssi 0,64 % (Guptill ym. 2003) sekä Italiassa eläinsairaaloissa 1,33% (Fracassi ym. 2004). Vakuutusyhtiöiden tietokantoja tulkittaessa on otettava huomioon, että diagnoosien rekisteröinti ei ole välttämättä täsmällistä (Fall ym. 2007). Suomessa vakuutusyhtiöillä ei ole olemassa tietokantoja, joista ilmeni diabetesta sairastavien koirien osuus vakuutetuista koirista (Hakala, Ketve, Yrttiaho, henkilökohtainen tiedonanto). Suomessa vakuutusyhtiöillä ei eläinlääkinnässä ole käytössä koodistoa, jolla pystyttäisiin seuraamaan tiettyjen sairauksien täsmällistä esiintyvyyttä (Hakala, henkilökohtainen tiedonanto).

Koirilla on todettu olevan taipumusta tyypin 2 diabeteksen altistaviin tekijöihin kuten viskeraaliseen eli vatsaontelon elinten ympärille kertyneen rasvan aiheuttamaan sekä

lihavuuden laukaisemaan insuliiniresistenssiin, mutta näiden ei ole todettu johtavan tyyppin 2 diabeteksen syntyyn (Verkest ym. 2012).

2.3 Genetiikka

On todennäköistä, että koirien diabetes on monimutkainen geneettinen häiriö, jossa monet altistavat geenit lisäävät yleisesti geneettistä riskiä rotuspesifisesti (Catchpole ym. 2013).

Koirien diabetes mellitus on yhdistetty MHC-geenien (Major histocompatibility complex) luokan II geeneihin (dog leucocyte antigen eli DLA) (Catchpole ym. 2013). MHC-geenit tuottavat proteiineja, jotka ovat osallisena antigeenien esittelyssä solujen pinnalla (Niessen 2015). DLA eli koiran MHC-geeni, joka tunnetaan ihmisellä nimellä HLA (human leucocyte antigen), löytyy koiran kromosomista 12 (Debenham ym. 2005). MHC-geeneillä on todettu olevan tärkeä rooli ihmisten tyyppin 1 diabetes mellituksessa (Niessen 2015). Tiettyjä spesifisiä haplotyyppisiä ja MHC-geenityyppisiä tavataan diabetekselle alttiilla roduilla kuten samojedinkoira, cairnterrieri sekä tiibetinterrieri, mutta ne ovat harvinaisia diabetes-resistenteilla roduilla kuten kultainennoutaja, saksanpaimenkoira ja bokseri. Tämä geneettinen eroavuus saattaa selittää prevalenssierot diabeteksen esiintymisessä rotujen välillä (Catchpole ym. 2013, Niessen 2015).

Haplotyyppiä DLA-DRB1*009/DQA1*001/DQB1*008 esiintyy merkitsevästi enemmän diabetes mellitusta sairastavilla koirilla kuin kontrolliryhmään kuuluvilla koirilla (Kennedy ym. 2006). Haplotyyppi tarkoittaa lähekkäin samassa kromosomissa sijaitsevien geenien ryhmää, jotka yleensä periytyvät yhtenä kokonaisuutena (NetMOT lääketiede 2.0a, 2016). Lisäksi on löydetty kaksi muuta haplotyyppiä: DLA-DRB1*015/DQA1*006/DQB1*023 ja DLA-DRB1*002/DQA1*009/DQB1*001, joiden prevalenssin on todettu kasvaneen huomattavasti diabetesta sairastavien koirien populaatiossa. Toisaalta haplotyyppin DLA-DQA1*004/DQB1*013 esiintyvyys on todettu huomattavasti pienemmäksi diabeetikoilla verrattuna kontrolliryhmään ja näin ollen on mahdollista, että tämä olisi suojaava haplotyyppi. Ihmisillä samankaltainen suojaava haplotyyppi 1 tyyppin diabeteksessa on HLA-DR2 (Kennedy ym. 2006, Catchpole ym. 2013).

Ihmisillä on havaittu erilaisia etnisiä populaatioita, joissa diabetes mellituksen esiintyvyys on erityisen suuri, ja näiden taustalla on rajattu geenipooli (Zung ym. 2004). Samankaltaista korkeaa riskiä on havaittu myös koirapopulaatiossa tietyillä roduilla kuten samojedinkoirilla, cairnterrieriereillä sekä tiibetinterriereillä (Kennedy ym. 2006).

2.4 Histologia

Tyypin 1 diabeteksessa koirilla havaittiin histologisesti haiman Langerhansin saarekkeiden määrän vähentymistä, saarekkeiden β -solujen degeneraatiota eli rappeumaa sekä vakuolisaatiota (Nelson & Reusch 2014). Vakavimmissa tapauksissa nuorilla koirilla havaittiin täydellinen β -solujen puutos (Nelson & Reusch 2014) sekä haiman Langerhansin saarekkeiden vajaakehitystä ja puuttumista. Aikuisilla puolestaan on havaittu olevan tulehdussolujen infiltraatiota sekä saarekkeiden tuhoa (Guptill ym. 2003). Aikuisilla koirilla haiman saarekkeiden ja β -solujen lievemmät muutokset voivat olla seurausta ympäristötekijöistä kuten lääkkeitä, haimatulehduksesta tai insuliiniantagonistisista sairauksista eli sairauksista, jotka heikentävät insuliinin tehoa tai aiheuttavat insuliiniresistenssiä (Nelson & Reusch 2014).

Diabetes mellitusta sairastavien koirien haiman histologisissa tutkimuksissa on havaittu haiman Langerhansin saarekkeiden tulehdusta kolmasosalla koirista sekä kolmasosalla on havaittu olevan merkkejä yleistyneestä haiman tulehdustilasta (Kennedy ym. 2006). Keeshondeilla on havaittu olevan autosomaalisesti resessiivisesti periytyvää haiman saarekkeiden hypoplasiaa, jota ei ole tavattu muilla roduilla (Guptill ym. 2003).

2.5 Narttujen jälkikiiman ja tiineyden aikainen diabetes

Tiineyden ja jälkikiiman aikaisesta diabeteksesta on melko vähän tutkimuksia todennäköisesti sen vuoksi, että länsimaissa suurin osa nartuista steriloidaan eli munasarjat ja kohtu poistetaan leikkauksellisesti (Fall ym. 2010). Tiineyden ja valettiineyden aikana verenkierron progesteroni- sekä kasvuhormonipitoisuudet nousevat (Fall ym. 2008a). Veren korkea progesteronipitoisuus sekä maitorauhaskudoksesta verenkiertoon erittyvä kasvuhormonipitoisuus jälkikiiman aikana estävät insuliinin

toimintaa sekä voivat johtaa heikentyneeseen glukoosin sietoon (Catchpole ym. 2005). Nuorilla koirilla ilmiö on tyypillisesti subkliininen eli piileväoireinen, selviä oireita tavataan keski-ikäisillä sekä vanhemmilla koirilla (Catchpole ym. 2005).

Koirien jälkikiiman ja tiineyden ajan diabetes muistuttaa ihmisen raskausajan diabetesta (Catchpole ym. 2005). Ihmisillä raskausajan diabetes mellitusta esiintyy 2-12 %:lla kaikista raskauksista ja monet ovat subkliinisiä ja ne havaitaan seuluntojen avulla (Hunt & Schuller 2007). Koirilla puolestaan seuluntoja ei ole, vaan tiineysajan tai jälkikiiman laukaisema diabetes havaitaan vasta kliinisten oireiden ilmennyttyä (Fall ym. 2008a).

Koirilla tiineysajan diabeteksestä kärsivät ennen kaikkea keski-ikäiset pohjoisten pystykorvarotujen edustajat tiineyden toisella puoliskolla (Fall 2008a). Vähentynyt insuliiniherkkyys ilmenee nartuilla tiineyden 30.–35. päivän kohdalla ja pahenee tiineyden edetessä (Rand ym. 2004). Neonataali kuolleisuus on todettu olevan diabetesta sairastavien narttujen pennuilla hiukan terveiden narttujen pentuja yleisempää (Fall ym. 2008a). Diabetesta sairastavilla nartuilla vastasyntyneiden kuolleisuus on ollut 27 %, kun taas terveiden narttujen vastasyntyneiden kuolleisuus on ollut 10–15 % (Fall ym. 2008a).

Osa nartuista jää sterilaation jälkeen riippuvaiseksi insuliinilääkityksestä johtuen β -solujen huomattavasta tuhoutumisesta ennen kliinisten oireiden ilmentymistä (Catchpole ym. 2005). Useilla koirilla tiineysajan diabetes mellitus johtuu mahdollisesti insuliiniresistenssistä ja on tämän vuoksi palautuva tila, kun tiineys tai jälkikiima päättyy, mikäli β -soluja on vielä toiminnassa. Palautuminen normaaliksi tapahtuu päivien-viikkojen sisällä tiineyden päättymisestä (Fall ym. 2008a).

Pyometraan eli märkäkohtuun sairastumisen ja diabeteksen puhkeamisen välillä on myös havaittu samanaikaisuutta (Fall ym. 2010). Oletetaan, että tulehdus pahentaa insuliiniresistenssiä (Park ym. 2009). Näin ollen koirilla, joilla on alttius sairastua diabetekseen, pyometra kiihdyttää diabeteksen puhkeamista (Fall ym. 2010).

Insuliinia erittyy elimistöön, mikäli haimassa on toimivia β -soluja. Mikäli sterilisaation jälkeen on vielä toimivia β -soluja ja havaitaan parannus insuliiniresistenssissä, on mahdollista, ettei koira tarvitse normoglykemian ylläpitoon insuliinilääkitystä. Mikäli insuliiniresistenssiä ei korjata ajoissa, on mahdollista, että β -solujen tuho etenee niin pitkälle, ettei hyperglykemiaa pystytä kontrolloimaan ilman elimistön ulkopuolista

insuliinia (Fall ym. 2010, Nelson & Reusch 2014). On siis mahdollista, joskin harvinaista, että koiran diabetes mellitus saavuttaisi remission eli taudin oireiden lievenemisen, varsinkin mikäli insuliiniresistenssi johtuu kiimakerrosta (Pöppl ym. 2012).

Harmaanorjanhirvikoirien on todettu olevan alttiimpia diabetes mellituksen puhkeamiseen kiimakierron keltarauhasvaiheessa (Fall ym. 2010). Tämä voi johtua geneettisistä tekijöistä, tietyistä iästä, puutteellisesta β -solujen toiminnasta, insuliiniresistenssistä, korkeasta kasvuhormonipitoisuudesta tai näiden tekijöiden yhdistelmistä (Fall ym. 2010).

Ennuste tiineyden laukaisemaan diabetes mellitukseen on hyvä, mikäli koiralla on vielä toimivia β -soluja ja hoidoksi valitaan tiineyden keskeyttäminen joko leikkauksella tai lääkinällisesti, eikä sen yhteydessä tapahdu komplikaatiota (Fall ym. 2008a). Pöppl ym. 2013 ovat todenneet kuuden narttukoiran saavuttaneen remission sen jälkeen, kun kiima on loppunut, tiineys on keskeytetty ovariohysterektomiolla, sterilisaatiosta jäljelle jäänyt munasarjakudos on poistettu tai pyometra on hoidettu, vaikka diabetes mellitus olisi edennyt jo diabeetikseksi ketoasidooksiksi tai vaikka diagnosoinnista olisi kulunut pidempi aika.

2.6 Insuliiniresistenssi

Insuliiniresistenssi voidaan jakaa kahteen ryhmään. Ensimmäisessä ryhmässä potilaan endogeeninen eli elimistön oma insuliini ei toimi riittävän tehokkaasti. Nämä potilaat eivät tarvitse eksogeenistä eli elimistön ulkopuolista insuliinia. Toinen ryhmä on diabeetikkoja, joilla eksogeeninen insuliini ei toimi odotetusti (Hess 2010). Insuliiniresistenssiksi lasketaan, jos eksogeenisen insuliinin annos on 1.0–1.5 U/kg/injektio, tai enemmän ja veren glukoosipitoisuus pysyy insuliinista huolimatta korkeana (Nelson 2015). Korkean glukoosikonsentraation toteamiseen ei riitä yksittäinen mittaus, vaan mittauksia tulee suorittaa 2 tunnin välein 10–12 tunnin ajan (Hess 2010). Mittaustuloksista tehdään verensokerikäyrä (Sako ym. 2011).

Eksogeenisen insuliinin toimimattomuus voi johtua insuliinin vääränlaisesta käsittelystä kuten insuliinipullon ravistelusta, väärästä annostelutavasta kuten esimerkiksi turkkiin annosteltu insuliini nahanalaisen annostelun sijaan, vääränlaisen insuliiniruiskun käytöstä

sekä vanhentuneen insuliinin käytöstä (Hess 2010). Lisäksi pistettävän insuliinin tehoamattomuutta voi esiintyä Somogyi-ilmiön vuoksi, puutteellisen annostelun vuoksi sekä mikäli insuliinin imeytyminen on huonontunut tai vereen on muodostunut insuliinia sitovia vasta-aineita (Nelson 2015). Somogyi-ilmiö selitetään tarkemmin luvussa 2.10.2 Insuliinihoidon komplikaatiot.

Kääpiösnautsereilla tehdyn tutkimuksen mukaan korkea triglyseridipitoisuus nosti paastoinsuliinin pitoisuutta veressä. Lisäksi hypertriglyseridemian on todettu altistavan insuliiniresistenssille (Xenoulis ym 2011).

Vakavat endokrinopatiat, kuten hyperadrenokortisismi voivat aiheuttaa vakavaa insuliiniresistenssiä ja yleisesti diabetes diagnosoidaan joko samanaikaisesti tai muutaman viikon sisällä hyperadrenokortisismien diagnosoinnista (Nelson & Reusch 2014). Lääkkeistä glukokortikoidit sekä keltarauhashormonit voivat aiheuttaa glukoosi-intoleranssia sekä diabeteksen ilmenemisen koirilla (Nelson & Reusch 2014). Hyperadreokortisismi ja akromegalia voivat johtaa insuliiniresistenssiin ja myös diabetes mellituksen syntyyn (Rand ym. 2004). Mikäli insuliiniresistenssin aiheuttava tekijä, kuten hyperadrenokortisismi, saadaan hallintaan, voi diabetes mellitus saavuttaa remission (Fall ym. 2008b).

Narttukoirilla progesteroni lisää nisäkudoksen kasvuhormonin tuotantoa, joka voi käynnistää insuliiniresistenssin (Rand ym. 2004). Hoitamaton insuliiniresistenssi voi aiheuttaa kroonisen hyperglykemian seurauksena insuliinin puutoksesta johtuvan diabeteksen, johtuen β -solujen sekundaarisesta tuhoutumisesta (Catchpole ym. 2005). Kuitenkaan kaikki koirat eivät kärsi hyperglykemiasta, vaikka niillä esiintyisi insuliiniresistenssiä. On mahdollista, että eritotuisilla koirilla on erilainen haiman β -solujen reservi ja näin ollen hyperglykemia kehittyy vain tilanteissa, joissa haiman β -solut ovat vaurioituneet aiemmin (Davison 2015).

On myös epäilty, että ihmisillä viskeraalinen eli sisäelinrasva olisi tärkeämpi tekijä insuliiniresistenssin ja hyperinsulinemian syntyyn kuin ihonalainen rasva tai yleinen lihavuus (Kil & Swanson 2010). Viskeraalisen rasvan aiheuttaman insuliiniresistenssin patofysiologia on vielä hyvin huonosti tunnettu (Lottati ym. 2009), eikä voida olla varmoja, päteekö tämä koiriin ja kissoihin (Kil & Swanson 2010).

On myös osoitettu, että interleukiini-6:n, TNF- α :n (Senn ym. 2002) ja CRP:n eli C-reaktiivisen proteiinin pitoisuuksien nousut verenkierrossa ovat ihmisillä yhteydessä insuliiniresistenssin syntyyn ja tyyppin 2 diabetes mellitukseen (German 2012).

2.7 Rotualttius

Tietyt rodut voivat olla alttiimpia niihin diabetes mellituksen tyyppeihin, jotka esiintyvät ensisijaisesti nartuilla. Rotuja, joilla diabetes mellitusta on tavattu lähes ainoastaan nartuilla, ovat jämtlanninpystykorva, harmaanorjanhirkko, beagle sekä bordercollie. Labradorinnoutajilla sekä valkoisilla länsiylämaanterriereillä ei ole havaittu eroa narttujen ja urosten sairastuvuuden välillä (Fall ym. 2007).

Italiassa vuonna 2004 tehdyn tutkimuksen mukaan korkeimman riskin rotuja sairastua diabetekseen olivat villakoira, yorkshirenterrieri sekä irlanninsetteri (Fracassi ym. 2004). Villakoirista riskiryhmään kuuluvat toyvillakoira sekä kääpiövillakoira (Hess ym. 2000a). Yhdysvalloissa sairaalatietokantojen avulla tehdyn tutkimuksen mukaan korkean sairastuvuusriskin rotuja ovat samojedinkoira, kääpiösnavtseri ja kääpiövillakoira (Hess ym. 2000a).

Näiden lisäksi on osoitettu pohjoisten pystykorvien sekä huskytyyppisten koirien olevan korkean riskin ryhmässä sairastua diabetekseen. Näitä ovat keeshond, siperianhusky, suomenpystykorva (Guptill ym. 2003), jämtlanninpystykorva ja ruotsinlapinkoira sekä suomenajokoira (Fall ym. 2007).

Edellä mainittujen rotujen lisäksi alttiutta sairastua on myös cairnterriereillä, mäyräkoirilla, skotlanninterriereillä, bordercolliella, borderterriereillä, bichon friseillä, cockerspanieleilla sekä cavalier kingcharlesinspanieleilla (Niessen 2015). Tilastollisesti myös australianterrieri on ollut yliedustettuna diabetestutkimuksissa (Guptill ym. 2003, Fall ym. 2007).

Kylmissä olosuhteissa elävät rodut ovat sopeutuakseen voineet muuttaa glukoosimetaboliaansa selvitäkseen ilmastosta ja näin ollen ne ovat mahdollisesti herkempiä diabeteksen kehittymiselle (Moalem ym. 2004). Lisäksi on mahdollista, että

pohjoisille roduille on kehittynyt aineenvaihdunnallinen mekanismi ylläpitämään normoglykemiaa silloin, kun ravinnon saanti on ollut hyvin niukkaa (Guptill ym. 2003).

Matalan diabetesriskin rotuja ovat bokseri, saksanpaimenkoira, dobermanni (Fracassi ym. 2004), kultainennoutaja, amerikanpitbullterrieri (Hess ym. 2000a) papillon ja tiibetinspanieli (Fall ym. 2007). Lisäksi rottweilereilla sekä jackrussellinterriereillä sairautta on vähän (Niessen 2015).

Yleisimmin diabetekseen sairastuneet koirat ovat keski-ikäisiä tai vanhempia (Davison ym. 2005), mutta labradorinnoutajilla sekä kultaisillanoutajilla on havaittu olevan nuoruusiän diabetestä jo alle 12 kuukauden ikäisenä sekä keeshondeilla neonataalia diabetes mellitusta perinnöllisenä β -solujen atrofian seurauksena (Catchpole ym. 2013). Lisäksi keeshondeilla on havaittu perinnöllisenä haiman β -solujen atrofiaa, mikä on luokiteltu aikaisen vaiheen diabetekseksi (Catchpole ym 2005).

2.8 Lihavuus

Yhdysvalloissa tehdyn tutkimuksen mukaan 35- 40 % koirista on ylipainoisia tai lihavia (Lund ym. 2006). Lihavuus on siis hyvin tavallista lemmikkikoirapopulaatiossa, mutta tyyppin 2 diabeteksestä ei ole todisteita koirilla (Kennedy ym. 2006). Puhdasrotuisista koirista kultaisilla noutajilla, rottweilereilla, shetlanninlammaskoirilla, mäyräkoirilla ja cockerspanieleilla on suurempi riski lihavuuteen kuin muilla rotukoirilla (Lund ym. 1999). Englannissa tehdyn tutkimuksen mukaan ylipaino oli yleistä diabetes mellitusta sairastavilla koirilla (Mattin ym. 2014).

Kissoilla ja ihmisillä todettuja etiopatogeneettisiä mekanismeja ei esiinny koirilla diabeteksen synnyssä (Nelson & Reusch 2014). Lihavuuden aiheuttamaa insuliiniresistenssiä on havaittu sekä koirilla, kissoilla että ihmisillä, mutta yhteys insuliinin erityksen puutteeseen on todettu olevan kissoilla ja ihmisillä, muttei koirilla (Verkest ym. 2011a). Ylipainoiset koirat kehittävät insuliiniresistenssin sekä hyperinsulinemian, mikä voi parantua koiran laihtuessa ja näin ollen insuliinikonsentraatiot pienenevät ja herkkyys insuliinille lisääntyy (Kil & Swanson 2010). Ihmisillä ylipaino aiheuttaa kroonisen matalan tason tulehduksellisen tilan

elimistössä, jolloin tulehtunut rasvakudos erittää enenevässä määrin makrofageja, jotka taas tuottavat insuliiniherkkyyttä suoraan laskevia sytokiineja kuten TNF α :a (Oliver ym. 2010).

Osalla lihavista koirista on havaittu olevan huomattavasti korkeammat glukoosipitoisuudet veressä ruokailun jälkeen kuin laihoilla verrokkikoirilla (Verkest ym. 2012). Lihavilla koirilla glukoosipitoisuus voi pysyä yli viiterajojen jopa 9 tunnin ajan, kun koiria ruokitaan 12 tunnin välein (Verkest ym. 2012).

Lihavuus on riskitekijänä haimatulehduksen syntymiselle, mikä puolestaan altistaa diabetes mellituksen puhkeamiselle, joten välillisesti lihavuuskin voi altistaa diabeteksen syntyyn (Rand ym. 2004). Lisäksi jatkuvasti korkea glukoosipitoisuus varsinkin yhdistettynä verenkierrassa oleviin lipideihin, voi aiheuttaa haiman β -solujen vaurioita ja glukoositoksisuutta (Verkest ym. 2012).

Lihavuuteen vaikuttavat positiivisen energiatasapainon lisäksi myös hormonaaliset tekijät (Kil & Swanson 2010). Adipokiinit ovat rasvakudoksen erittämiä hormoneita, joilla on sekä systeemisiä että paikallisia vaikutuksia ja niillä on tärkeä rooli lihavuuden patofysiologiassa ihmisillä (Radin ym. 2009). Lihavuuteen liittyviä adipokiineja ovat mm. leptiini ja adiponektiini (Radin ym. 2009). Toistaiseksi koirilla ei ole riittävästi tutkimusaineistoa siitä, että voitaisiin todistaa yhteys adipokiinien ja diabetes mellituksen patogeenisiin välillä (Kim ym. 2015).

Leptiini on hormoni, joka vähentää ruokahalua, stimuloi energian käyttöä sekä muokkaa glukoosi- ja rasva-aineenvaihduntaa (Serisier ym. 2008, Kil & Swanson 2010). Kohonneet leptiinipitoisuudet edistävät insuliiniresistenssin syntyä heikentämällä insuliinin eritystä haimasta (Houseknecht ym. 1998). Leptiinipitoisuudet ovat terveillä koirilla ja diabeetikkoirilla todettu olevan samaa tasoa pois lukien tilanteet, jossa diabetesta sairastavalla koiralla on samanaikaisesti joku muu sairaus, jolloin leptiinipitoisuudet ovat korkeammat diabetesta sairastavalla koiralla kuin terveellä koiralla (Kim ym. 2015).

Adiponektiinia eritetään rasvakudoksesta adiposyyteistä (Verkest & Bjornvad 2012). Adiponektiinillä on sekä anti-inflammatorisia eli tulehdusta ehkäiseviä sekä insuliinille herkistäviä ominaisuuksia (German 2012). Vähentynyt adiponektiinipitoisuus on

yhdistetty ylipainoon, joka on liitetty insuliiniresistenssiin sekä lisääntyneeseen tulehdusherkkyyteen (German 2012). Adiponektiinin määrä on pienempi ylipainoisilla ja lihavilla koirilla kuin normaalipainoisilla tai hoikilla koirilla (Park ym. 2014). Toisin kuin muilla lajeilla, koirilla ei ole todistettu adiponektiinin olevan yhteydessä ylipainosta johtuvan insuliiniherkkyyden patofysiologiaan (Verkest ym. 2011b).

2.9 Altistavat tekijät ja samanaikaiset sairaudet

Nartut ovat alttiimpia diabeteksen puhkeamiselle kuin urokset (Guptill ym. 2003, Nelson 2015). Lisäksi kastroiduilla uroksilla on havaittu olevan korkeampi riski sairastua diabetekseen kuin kastroimattomilla, mikä voi johtua mahdollisesta urosten sukupuolihormonien suojaavasta vaikutuksesta (Guptill ym. 2003, Mattin ym. 2014). Altistavia tai samanaikaisia sairauksia voi olla useita, joista yleisimmät ovat hyperadrenokortisismi eli lisämunuaiskuoren liikatoiminta, akuutti haimatulehdus, dermatiitit eli ihotulehdukset, virtsatieinfektiot, korvatulehdukset, kasvaimet sekä kilpirauhasen vajaatoiminta (Hess ym. 2000b). Lisäksi on havaittu, että koirat, jotka painavat alle 22,7 kg ovat alttiimpia sairastumaan diabetekseen kuin yli 22,7 kg painavat koirat (Guptill ym. 2003). Ympäristötekijöistä myös vähäisellä liikunnan määrällä ja epätasapainoisella ruokavaliolla on havaittu olevan ylipainon kanssa yhteyttä diabeteksen lisääntyneeseen esiintyvyyteen (Klickenberg ym. 2006). Seuraavassa käsitellään tarkemmin haiman sairauksien sekä hyperadrenokortismin eli Cushingin taudin vaikutuksia diabetes mellituksen syntyyn.

2.9.1 Haiman sairaudet

Diabetes voi ilmetä sekundäärisenä eksokriinisen haiman häiriön seurauksena tai minkä tahansa diffuusisti haimaa vaurioittavan prosessin seurauksena. Haimatulehdus on näistä prosesseista huomattavin (Nelson & Reusch 2014). Haiman laaja vaurio, joka voi johtua esimerkiksi kroonisesta haimatulehduksesta, on taustatekijänä 28 %:lla koirista, jotka sairastavat diabetes mellitusta (Rand ym. 2004).

Toisaalta diabetes mellituksen on todettu olevan riskitekijä akuutin haimatulehduksen kehittymiselle (Hess ym. 2000b). On myös todettu, että 41 % DKA-potilaista kärsii

samanaikaisesti akuutista haimatulehduksesta, mikä on todennettu kliinisten oireiden ja histopatologisen tutkimuksen tai ultraäänitutkimuksen perusteella (Hume ym. 2006). Mekanismi diabeteksen ja haimatulehduksen välillä on vielä tuntematon (Hess ym. 2006), mutta diabeteksessa esiintyvä hypertriglyseridemia voi olla riskitekijänä haimatulehduksen synnylle (Nelson & Couto 2014).

Bostrom ym. (2012) totesivat tutkimuksessaan, että kroonista haimatulehdusta sairastavat koirat sairastuvat myös diabetes mellitukseen referenssi- eli verrokkipopulaatiota todennäköisemmin. On edelleen epäselvää, altistaako krooninen haimatulehdus diabetes mellitukselle, vai altistavatko endokriiniset sairaudet suoraan kroonisen haimatulehduksen syntyyn (Bostrom ym. 2012). On mahdollista, että krooninen haimatulehdus on altistava tekijä diabetes mellituksen sekä haiman vajaatoiminnan syntyyn, mutta lievien oireiden ja monissa tapauksissa haimasairaushistorian puuttuessa sitä ei osata epäillä taustatekijäksi (Watson ym. 2010).

Diabetes mellitusta sairastavilla koirilla on todettu vasta-aineita haiman β -soluja vastaan (Hess ym. 2000b). Vakava haimatulehdus voi aiheuttaa laajaa kudostuhhoa haimassa ja vaurioittaa haimasaarekkeita sekä aiheuttaa β -solujen katoa (Nelson & Reusch 2014). On myös havaittu, että vanhemmat ja keski-ikäiset koirat voivat sairastaa kroonisen haimatulehduksen autoimmuunimuotoa ja 50 % näistä koirista kehittää myös diabetes mellituksen, haiman vajaatoiminnan tai molemmat kroonisen autoimmuunihaimatulehduksen rinnalle (Nelson & Couto 2014).

2.9.2 Hyperadrenokortisismi eli Cushingin tauti

Lisämunuaisen kuori on endokriininen elin, joka tuottaa steroidihormoneja kolmessa kuorikerroksessa: mineralokortikoideja, jotka säätelevät ionitasapainoa, glukokortikoideja, jotka säätelevät glukoosiainenvaihduntaa sekä kolmanneksi sukupuolihormoneja (Sjaastad 2013). Mikäli elimistössä on liikaa glukokortikoideja, pääasiassa kortisolia, syntyy hyperadrenokortisismi eli Cushingin tauti (Sjaastad 2013). Cushingin taudin taustalla voivat olla joko lisämunuaiskuorta säätelevän hormonin liikatuotanto aivolisäkkeessä, lisämunuaiskuoressa oleva kasvain tai liiallinen kortikosteroidien saaminen elimistön ulkopuolelta (Behrend 2015). Glukoosiainenvaihduntaan kortisoli vaikuttaa kiihdyttämällä glukoosin

uudismuodostusta, vähentämällä kudosten glukoosin hyödyntämistä muissa kudoksissa paitsi aivoissa sekä lisäksi kortisolia tarvitaan verenkierrassa, jotta glukagoni- hormoni reagoisi riittävästi matalaan verensokeriin (Sjaastad ym. 2013). Cushingin taudissa plasman kortisolitasot nousevat, jolloin myös plasman glukoosikonsentraatio nousee. Kohonnut glukoosipitoisuus verenkierrassa aiheuttaa mahdollisesti insuliiniresistenssi-vaikutuksen kohdesoluissa (Fall ym. 2007). Cushingin taudin mahdollisuus tulee huomioida, mikäli laboratoriotuloksissa on runsaasti koholla oleva AFOS (alkalinen fosfataasi, maksaentsyymi) sekä virtsanäytteessä virtsan ominaispaino on alle 1.020 ja se ilmenee yhdessä glukosurian sekä runsaan juomisen ja pissaamisen kanssa (Nelson 2015).

Cushingin taudin ja diabetes mellituksen esiintyminen samanaikaisesti on tavallista koirilla (Nelson 2015). Hyperadrenokortismin diagnosointi diabetes mellitusta sairastavilla koirilla voi olla hyvin haastavaa samanlaisten kliinisten oireiden, kuten lisääntyneen juomisen ja pissaamisen sekä samankaltaisten laboratoriolöydösten vuoksi, etenkin kohonneiden maksa-arvojen osalta (Hess ym. 2000b). Tällöin hyperadrenokortisimia ei yleensä testata, vaan oireet ja löydökset liitetään yksistään diabetekseen (Hess ym. 2000b). Hyperadrenokortisimia tulisi epäillä diabeteksen lisäksi varsinkin silloin, kun eläimellä esiintyy hyperadrenokortisimille tyypillisiä oireita kuten symmetristä bilateraalista alopesiaa eli symmetrisesti vartalon molemmilla puolilla olevaa karvojen lähtöä tai calsinosis cutista eli ihon kalkkeutumista (Behrend 2015).

Cushingin tautia samanaikaisesti sairastava diabeetikko saavuttaa harvoin hoitotasapainon helposti (Nelson 2015). Lisäksi epätasapainossa oleva diabetes haittaa hyperadrenokortisimin testausta ja voi aiheuttaa vääriä tuloksia (Behrend 2015). Hoidossa on otettava aluksi huomioon näiden sairauksien vaikutus toisiinsa ja tavoitteena on estää vakavan hyperglykemian sekä diabeettisen ketoasidoosin synty (Nelson 2015). Kun hyperadrenokortisimi on saatu hallintaan, insuliiniresistenssi helpottaa ja kudosten insuliiniherkkyys paranee. Tämä täytyy ottaa huomioon insuliinin annostelussa, jotta vältetään hypoglykemia (Nelson 2015).

Mikäli samanaikainen sairaus, esimerkiksi ihosairaus vaatii glukokortikoidien syöttämistä koiralle, tulee annoksen olla mahdollisimman pieni ja annostelun tulisi

tapahtua niin harvoin kuin mahdollista, jotta glukokortikoidien aiheuttama insuliiniresistenssi pystyttäisiin välttämään (Nelson 2015).

2.10 Diagnosointi

Oireilu alkaa tyypillisesti hyperglykemian saavuttaessa tason, jolloin ilmenee glukosuriaa. Tyypillisesti glukoosikonsentraatio veressä on glukosurian ilmetessä 180-220mg/dl eli 10-12 mmol/l (Nelson & Reusch 2014). Toisinaan voidaan havaita ensioireena äkillistä sokeutumista harmaakaihin aiheuttamien muutosten vuoksi. Tällöin diabeteksen tavanomaisia kliinisiä oireita ei ole havaittu tai niitä ei ole pidetty merkitsevinä (Nelson 2015).

Sairastuessaan koirat ovat keski-ikäisiä tai vanhoja, iältään 5-12 vuotiaita oireiden ilmentyessä (Davison ym. 2005). On epätavallista, että diabetesta ilmenisi alle 3-vuotiailla koirilla (Catchpole ym. 2005).

Diagnosointiin vaaditaan kliinisten oireiden lisäksi jatkuva hyperglykemia sekä glukosuria (Catchpole ym. 2005). Kohonnut seerumin fruktosamiinipitoisuus tukee diagnosoinnissa hyperglykemian olevan jatkuvaa (Nelson 2015). Seerumin fruktosamiini kertoo veren keksimääräisen glukoosipitoisuuden edellisen 1–3 viikon ajalta. Fruktosamiini termi viittaa glykolysoituneisiin plasman proteiineihin, esimerkiksi albumiiniin, joihin glukoosimolekyylit on kiinnittynyt ei-entsymaattisesti (Loste & Marca 1998). Mikäli oireilu on kestänyt vasta lyhyen ajan, on otettava huomioon, ettei fruktosamiinipitoisuus välttämättä ole noussut viiterajojen yläpuolelle (Nelson 2015).

Korkean paastosokerin ja hyperglykemian lisäksi muita laboratoriolöydöksiä voivat olla hyperkolesterolemia, kohonnut maksa-entsyymiarvot AFOS ja ALAT, neutrofiilinen leukosytoosi sekä virtsan kohonnut ominaispaino (Greco 2001).

Mikäli koiraa tutkitaan runsaan juomisen ja pissamisen vuoksi ja koiralla on lievä hyperglykemia, tulisi diabetes mellitus ottaa huomioon (Nelson 2015). Lievää hyperglykemiaa esiintyy aikaisen vaiheen diabetes mellituksen eli subkliininen diabeteksen lisäksi aggressiivisilla, hyperaktiivisilla, erittäin hermostuneilla tai

stressaantuneilla koirilla, runsaasti hiilihydraatteja sisältäneen aterian jälkeen sekä insuliiniresistenssiä aiheuttavien sairauksien ja lääkitysten yhteydessä (Nelson 2015).

Diabetes mellitusta sairastavilla koirilla ei ole olemassa tiettyjä tyypillisiä löydöksiä kliinisessä yleistutkimuksessa. Tutkimuksissa voidaan havaita koiran olevan dehydroitunut eli kuivunut, hoikka, lihasköyhä tai lihava, koiralla voi olla hepatomegalia eli suurentunut maksa sekä kaihimuutoksia silmissä (Greco 2001). Diabeettisessa ketoasidoosissa yleistutkimuksessa voidaan havaita edellä mainittujen lisäksi vatsaontelon kipua, sivuääni sydämessä, hengitysvaikeuksia, yskimistä, epänormaaleja keuhkoääniä sekä alentunutta vireystilaa (Hess 2015). Diagnoosin aikaan leikkaamattomien narttukoirien verestä tulisi määrittää progesteronipitoisuus huolimatta kiimakierron vaiheesta (Nelson 2015).

2.11 Ennuste

Diabeteksen diagnoosin jälkeen eliniänennuste koirilla riippuu omistajan sitoutumisesta sairauden hoitoon, kuinka helppoa sokeritasapainon ylläpito on, samanaikaisten sairauksien esiintyvyydestä ja niiden parantumisesta, kroonisten komplikaatioiden välttämistä sekä siitä, miten hoitojen vaativuuden vaikutuksia omistajan elämän laatuun voidaan minimoida (Nelson 2015).

Keskimääräinen elinajan ennuste koirilla, jotka saavat diabetes mellitus -diagnoosin, on 17,3 kuukautta. Mikäli koiralla on ollut samanaikaisesti diagnosoitu haimatulehdus, sillä on suurempi riski kuolla diabetekseen diagnoosin jälkeen ja mikäli koira on steriloitu tai kastroidu, on riski ollut pienempi (Mattin ym. 2014). Mikäli koira selviää ensimmäisestä päivästä diagnoosin jälkeen, se selviää keskimäärin 2 vuotta diagnoosista (Fall ym. 2007). Elinajan ennusteeseen vaikuttaa koiran usein korkea ikä sairauden toteamishetkellä sekä useasti samanaikaisesti esiintyvät henkeä uhkaavat sairaudet nostavat kuolleisuutta ensimmäisten 6 kuukauden aikana sairauden diagnoosinnista (Nelson 2015).

Mikäli koira selviää ensimmäiset 6 kuukautta diagnoosinnista, on havaittu koiran pystyvän elämään hyvänlaatuista elämää jopa 5 vuotta, mikäli omistaja on sitoutunut hoitoihin ja koira käytetään säännöllisesti eläinlääkärin tarkastuksissa ja että omistajalla

ja eläinlääkärillä on toimiva asiakassuhde (Nelson 2015). On myös todettu, että jämtlanninpystykorvilla ja dreevereillä on lyhyempi eliniän ennuste, johtuen joko omistajien haluttomuudesta hoitaa metsästyskoiria tai muista ehkä rotuun liittyvistä tekijöistä (Fall ym. 2007).

Diabeettiseen ketoasidoosiin kuolleisuus on noin 30 % (Hume ym. 2006). Mikäli koira kärsii hyperglykeemisestä hyperosmoottisesta syndroomasta, on ennuste heikko, ja ainoastaan 62% koirista selviytyy eli kuolleisuus on 38 %. Ennusteeseen eivät vaikuta taustalla olevat sairaudet, ikä tai laboratoriolöydökset vaan koiran vireystila ja laskimoveren pH (Trotman ym. 2013).

2.12 Hoito

Koirien diabeteksen hoidon perustana on insuliiniterapia yhdistettynä oikeanlaiseen ruokintaan (Niessen 2015). Hoidon päätavoitteena on eliminoida diabeteksen kliiniset oireet sekä estää komplikaatioiden, kuten diabeettisen ketoasidoosin ja hypoglykemian, syntyminen (Nelson 2015). Hoidon tavoitteena ei siis ole normoglykemia, vaan kliinisten oireiden poistaminen. Usein potilaat ovatkin lievästi tai kohtalaisesti hyperglykemisia hyvästä hoitotasapainosta huolimatta (Rinkinen 2013). Lisäksi tavoitellaan koiralle hyvää normaalia elämänlaatua ja tavanomaista aktiivisuustasoa (Fleeman & Rand 2001). Oikean insuliiniannoksen löytymiseen voi kulua viikkoja (Cook 2007). Tämän vuoksi insuliinin aloituksen aikaan on suositeltavaa tehdä sokerikäyrä, jossa insuliinin annon jälkeen veren glukoosipitoisuuksia seurataan 2 tunnin välein, jotta saadaan selville insuliinin toimivuuden kesto ja vaikutuksen maksimiteho (Sako ym. 2011).

Komplisoimatonta diabetes mellitusta hoidetaan yleisesti keskipitkään vaikuttavalla insuliinilla 0.5 KY/kg kaksi kertaa päivässä annosteltuna ihonalaisesti (Petrie 2004). Insuliineja on eri tyyppisiä, keskipitkään vaikuttavia ja pitkävaikutteisia insuliineja, jotka ovat joko ihmisinsuliineja tai porsaan insuliinia sisältäviä valmisteita (Nelson & Couto 2014). Erityyppisiä insuliineja ovat puhdistettu porsaan insuliinin sinkkisuspensio eli lente-insuliini, kuten kauppanimiltään Vetinsulin ja Caninsulin, ihmisten isofaani- eli NPH-yhdistelmäinsuliini esimerkiksi kauppanimellä Novolin N ja Humulin N, ihmisten protamiini-insuliini yhdistelmä sekä synteettiset insuliinianalogit glargininsuliini

kauppanimeltään esimerkiksi Lantus sekä detemirininsuliini esimerkiksi Levemir (Fracassi ym. 2015, Nelson 2015).

Yleisesti käytössä on lente-tyyppinen sian insuliini, mikä on keskipitkävaikutteinen insuliini (Rinkinen 2013). Lente-insuliini on suositelluin insuliini koiran diabeteksen kotihoidossa (Nelson 2015). Sian insuliinilla on samankaltainen aminohappokoostumus koiran oman insuliinin kanssa, mikä auttaa sietämään insuliinia paremmin pidempiaikaisessa käytössä (Fleeman & Rand 2001). Caninsulin koostuu nopeasti vaikuttavasta amorfisesta insuliinista, jota on 30 % seoksesta, yhdistettynä pitkävaikutteiseen kiteiseen sinkki-insuliiniin, jota on 70 % seoksesta (Rinkinen 2013). NPH-insuliinit ovat myös yleisesti käytössä, mutta voivat aiheuttaa ongelmia lyhyen vaikutuksensa vuoksi (Nelson 2015). NPH-insuliini on myös lente-insuliinia tehokkaampi (Rinkinen 2013). Keskimääräinen annos lente- ja NPH-insuliineilla on 0.5 KY/kg, annoksen vaihteluväli on 0.2–1.0 KY/kg (Nelson 2015). Aloituserä 0.25 KY/kg on keskimääräistä annosta matalampi. Tällä pyritään välttämään kotona ilmenevää hypoglykemiaa insuliinilääkitystä aloitettaessa (Nelson 2015).

Glargininsuliini ja NPH-insuliini ovat ihmispuolella paljon diabetes mellituksen hoidossa käytettäviä insuliineja (Mori ym. 2008). NPH-insuliini on keskipitkävaikutteinen insuliini (Nelson 2015). Glargininsuliinit ja detemirininsuliinit puolestaan ovat pitkävaikutteisia insuliineja, jotka imeytyvät hitaasti ihonalaisesta kudoksesta elimistöön (Nelson 2015). Glargininsuliinilla ei ole havaittu koirilla olevan huippuvaikutusta, mikä tarkoittaa tasaista sokerikäyrää eli minimi- ja maksimiglukoosipitoisuudet ovat annostelun jälkeen samalla tasolla (Hess ym. 2013). Yleisimmin glargininsuliinia käytetäänkin kissojen diabetes mellituksen hoidossa (Nelson 2015). Detemirininsuliinin käytössä on otettava huomioon sen voimakas vaikutus ja annostuksen tulee olla huomattavasti muita insuliineja matalampi (Fracassi ym. 2015). Detemirininsuliini on pitkävaikutteinen insuliini ihmisten lisäksi myös koirilla, maksimivaikutus havaitaan 8–10 tunnin aikana pistoksesta (Sako ym. 2011). Fracassi ym. (2015) käyttivät tutkimuksessaan jopa niinkin pieniä kuin 0.02- 0.13 KY/kg annoksia 12 tunnin välein.

2.12.1 Ruokinta ja liikunta

Ruokinta tulee ajoittaa insuliinipistosten yhteyteen, yleisesti ruokaa ja pistoksia annetaan kaksi kertaa päivässä (Niessen 2015). Ruoan tulee olla ravitsemuksellisesti tasapainoista sekä hyvin maistuvaa (Fleeman & Rand 2001). Ruokinnassa tulee huomioida koiran paino, samanaikaisesti esiintyvät sairaudet sekä omistajan ja koiran mieltymykset (Nelson 2015). Esimerkiksi, jos koiralla on samanaikaisesti haimatulehdus, tulee ruoan olla lisäksi vähärasvaista (Nelson 2015). Huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes mellitus vähentää eläimen kykyä hyödyntää ruoansulatuskanavasta imeytyviä ravintoaineita sekä lisää glukoosin menetystä virtsaan, minkä vuoksi huonossa hoitotasapainossa olevat koirat tarvitsevat enemmän kaloreita kuin terveet koirat (Fleeman & Rand 2001).

Ylipainon korjaaminen on tärkeä osa diabeteksen hoidossa ja tämä tulee ottaa huomioon ruokinnassa (Nelson & Couto 2014). Yleisesti ottaen ylipainoisilla koirilla esiintyvä insuliiniresistenssi paranee painon pudotuksen myötä (Nelson 2015). Ylipainoisille diabetesta sairastaville koirille runsaskuituiset, vähähiilihydraattiset ja vähärasvaiset ruoat ovat hyviä laihdutuksen tueksi (Fleeman ym. 2009).

Normaalipainoiselle hyvässä hoitotasapainossa olevalle diabetesta sairastavalle koiralle ei ole syytä syöttää korkeakuituista, kohtalaisesti rasvaa ja hiilihydraatteja sisältävää ruokaa, vaan ravinnoksi riittää kohtuullisesti kuitua, vähän hiilihydraatteja ja runsaasti rasvaa sisältävä normaalin aikuisen koiran ylläpitoruoka (Fleeman ym. 2009).

Liikunta on tärkeä pitää osana diabetesta sairastavan koiran elämää (Nelson 2015). Liikunnalla on glukoosipitoisuutta madaltava vaikutus, koska se lisää insuliinin imeytymistä pistopaikalta lisäämällä verenkiertoa ja imunesteiden kiertoa elimistössä (Nelson 2015). Lisäksi olisi tärkeää, että liikuntaa olisi tasaisesti joka päivä samaan aikaan sekä liikunta ei olisi liian rasittava, jotta välttyttäisiin hypoglykemialta (Nelson 2015).

2.12.2 Insuliinihoidon komplikaatiot

Insuliinihoidon komplikaatioina ovat liian suuresta insuliiniannoksesta johtuva hypoglykemia (Fleeman & Rand 2001) tai liian pienestä insuliiniannoksesta tai insuliinin tehottomuudesta johtuvasta diabeettinen ketoasidoosi (Nelson 2015). Lisäksi insuliinihoidon aloituksen viivästyminen voi aiheuttaa kaihia koirilla (Mori ym. 2008).

Insuliinin yliannostelua esiintyy herkemmin koirilla, jotka saavat insuliinia vain kerran päivässä kahden pistoskerran sijaan (Fleeman & Rand 2001). Liiallisesta annostelusta voi aiheuta niin sanottu Somogyi-ilmiö (Nelson 2015). Somogyi-ilmiössä liian suuri insuliiniannos aiheuttaa nopean verensokerin laskun ja elimistö vastaa hypoglykemiaan valmistamalla glukoosia (Nelson 2015). Glukoosia tuotetaan runsaasti maksan toimesta ja tämä aiheuttaa hyperglykemian ja esimerkiksi virtsaan erittyy sokeria tästä johtuen (Cook 2012, Nelson 2015). Tämä ilmiö voi saada aikaan käsityksen, ettei insuliini toimi kunnolla, vaikka sitä tosiasiassa annostellaan liikaa (Mori ym. 2008, Nelson 2015).

Insuliinihoidossa on otettava huomioon sairaudet, jotka vaikuttavat insuliinin tehoon. Näitä ovat jo mainitut Cushingin tauti tai glukokortikoidilääkkeet, vakava ylipaino, jälkikiima ja krooninen haimatulehdus sekä näiden lisäksi suontelon sairaudet, krooninen munuaisten vajaatoiminta, IBD eli inflammatorinen suolistosairaus ja infektiot virtsateissä (Nelson 2015).

3 AINEISTO JA MENETELMÄT

Aineistona tutkimuksessa on käytetty Yliopistollisen pieneläinsairaalan ja tuotantoeläinsairaalan yksiköiden yhteistä potilastietokantaa vuosilta 2006–2015. Tutkimus suoritettiin retrospektiivisenä deskriptiivisenä kohorttitutkimuksena. ProvetNet-potilasohjelman tietokannasta haettiin ne koirat, joiden yhteenvedossa on mainittu sanat ”sokeritauti” tai ”diabetes mellitus”. Koiria oli yhteensä 247, joista 145 koiralla oli diagnosoitu diabetes mellitus. Aineistoon otettiin mukaan sekä Yliopistollisessa eläinsairaalassa diagnoosin saaneet, että muualla diagnosoidut koirat. Aineistossa huomioitiin myös arkistoidut eläimet eli jo kuolleet tai lopetetut koirat. Diagnoosiin vaadittiin sekä kohonnut veren, että virtsan glukoosipitoisuus sekä tyypilliset oireet. Aineistossa huomioitiin koirien ikä, sukupuoli, onko koira kastroidu tai steriloitu, paino ja kuntoluokka (asteikolla 1-5, jossa 1 on vaikeasti alipainoinen ja 5 on vaikeasti ylipainoinen), sekä sairaushistoriassa ilmenevä tai samanaikainen haimatulehdus, Cushingin tauti sekä diabeettinen ketoasidoosi. Lisäksi globuliini, veren valkosolut sekä C-reaktiivinen proteiini CRP huomioitiin tilastoinnissa. Aineisto kerättiin Excel- taulukkoon ja tämän taulukon pohjalta laskettiin rotujakauman prosenttiosuudet sekä todennäköisyydet.

Rotujakaumien laskentaan ja todennäköisyyksiin käytettiin IBM SPSS 23.0 tilastointiohjelmaa, jolla laskettiin ristitulohde OR, riskisuhde RR sekä näiden 95 % luottamusvälit sekä sekarotuisille koirille että puhdasrotuisille koirille, jotka ovat olleet diabetes mellituksen vuoksi potilaina Yliopistollisessa eläinsairaalassa. Alkuperäisenä tutkimuksen tarkoituksena oli tehdä retrospektiivinen tutkimus, jossa käsitellään koirien ylipainon ja diabetes mellituksen yhteyttä. Koirien kuntoluokitus oli puutteellista ja tietoa rajoitettu määrä, analyysin tyyppi vaihdettiin retrospektiiviseksi deskriptiiviseksi eli kuvaavaksi tutkimukseksi.

4 TULOKSET

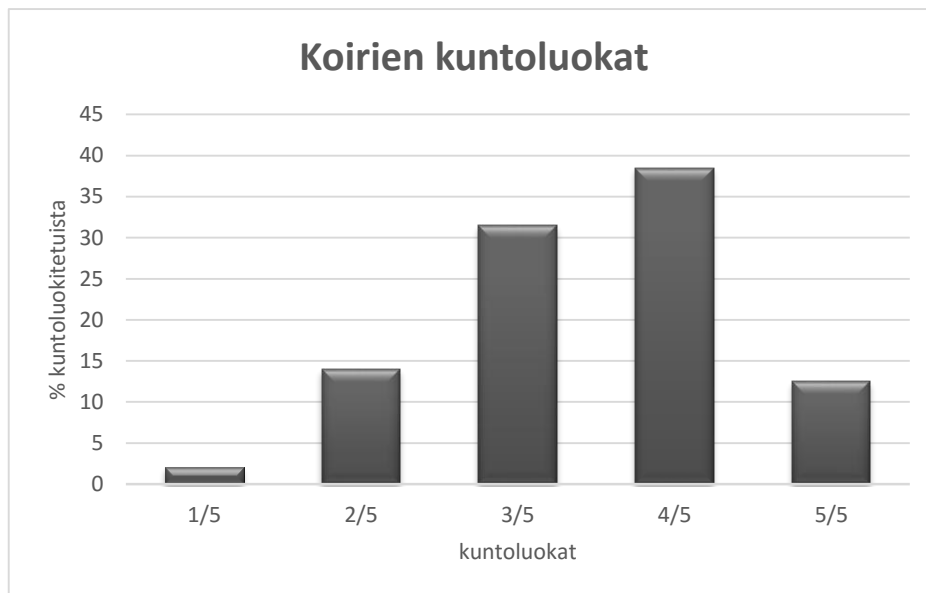
Rotujakauma Yliopistollisen eläinsairaalan potilasmateriaalissa oli laaja. Kaiken kaikkiaan rotuja, joilla esiintyi diabetes mellitusta Yliopistollisessa eläinsairaalassa, oli 50 eri rotua. Todennäköisyyslaskennassa on otettu huomioon rodut, joissa sairastuneita on yli 4 kappaletta. Alle 4 sairastunutta rotua kohden ei ole tilastollisesti merkitsevä, joten nämä rodut suljettiin tutkimuksen ulkopuolelle. Tutkimukseen soveltuvia rotuja olivat sekarotuiset koirat, australianterrieri, bichon frise, kääpiösnautseri, suomenlapinkoira, cavalier kingcharlesinspanieli sekä valkoinen länsiylämaanterrieri. Näiden rotujen prosenttijakaumat, ristitulosuhte sekä suhteellinen riski ja näiden luottamusvälit on esitetty taulukossa 2. Tilastoissa on huomioitu Yliopistollisessa eläinsairaalassa käyneiden koirien kokonaismäärä, mikä on yhteensä 55256 koiraa, mukaan lukien arkistoidut eläimet. Diabetesta sairastavia koiria oli kokonaismäärästä 145 kappaletta, jolloin diabeteksen osalta terveitä koiria oli 55111. Diabeteksen esiintyvyys kaikista koirista oli 0,26 %. Taulukossa esitetty rodut korkeimmasta riskistä pienimpään ristitulosuhteen (OR) ja suhteellisen riskin (RR) mukaan.

Huomattavan korkea riski sairastua diabetes mellitukseen on australianterriereillä, riski on 23,6-kertainen muihin rotuihin nähden (CI 95% RR 13.8-40.39). Pienin riski tästä ryhmästä on sekarotuisilla, joilla riski sairastua diabetes mellitukseen on 1,99-kertainen muihin rotuihin nähden (CI 95 % RR 1,36-2,92). Kaikkien tässä tutkimuksessa huomioon otettujen rotujen riskit ovat huomattavasti suurentuneet verrattuna muihin rotuihin: suhteellinen riski vaihteli sekarotuisten 1,99- ja australianterriereiden 23,6-kertaisen välillä.

Taulukko 2: Rotujakauma diabetes mellitusta sairastavista koirista ja sairauden esiintyvyys kyseisellä rodulla prosentteina kaikista koirista ja saman rotuisista koirista, jotka ovat käyneet Yliopistollisessa eläinsairaalassa (YES) vuosina 2006-2015, OR sekä RR diabetes mellituksen sairastuvuuteen, sekä näiden luottamusvälit

Rotu	kpl	% kaikista YES :ssa 2006- 2015 käyneistä koirista	% saman rotuisista YES :ssa 2006- 2015 käyneistä koirista	OR	RR	OR 95 % luottamusväli	RR 95 % luottamusväli
Australianterrieri	14	0,025	5,60 %	24,956	23,609	14,17-43,94	13,8-40,39
Bichon frise	8	0,014	1,19 %	4,788	4,743	2,34-9,81	2,34-9,37
Suomenlapinkoira Valkoinen	6	0,011	0,86 %	3,43	3,409	1,51-7,79	1,51-7,69
länsiylämaanterrieri	5	0,009	0,77 %	3,006	2,991	1,23-7,36	1,23-7,27
Kääpiösnautseri Cavalier	7	0,012	0,72 %	2,867	2,854	1,39-6,14	1,34-6,08
kingcharlesinspanieli	5	0,005	0,65 %	2,52	2,511	1,03-6,17	1,3-6,11
Sekarotuinen	34	0,06	0,45 %	1,994	1,989	1,35-2,93	1,36-2,92

Kuntoluokka oli mainittu 39 %:lla koirista (57/145). Kuntoluokitetuista koirista vaikeasti alipainoisia eli kuntoluokkaa 1/5 oli 3,5 % (2 kpl) ja lievästi alipainoisia, kuntoluokkaa 2/5 oli 14 % (8 kpl). Normaali-painoisia, kuntoluokkaa 3/5 oli 31,5 % (18 kpl), lievästi ylipainoisia, kuntoluokkaa 4/5 oli 38,5 % (22 kpl) ja vaikeasti ylipainoisia, kuntoluokkaa 5/5 oli 12,5 % (7 kpl). Ylipainoisia oli siis yhteensä 51 % kuntoluokitetuista koirista. Kuntoluokitukset ovat esitetty taulukossa 3.



Taulukko 3. Diabetes mellitusta sairastavien koirien (145 kpl) kuntoluokkiin jakautuminen prosenttiosuuksittain Yliopistollisessa eläinsairaalassa vuosina 2006-2015

Narttuja tutkimuspopulaatiossa oli 64,8 % (94/145), joista steriloituja 31 % (29 kpl) ja intakteja eli sterilioimattomia 67 % nartuista (63 kappaletta), tieto puuttui 2 %:lta (2 kpl). Uroksia oli siis 35,2 % (51 kappaletta), joista kastroiduista 39 % (20 kpl) ja intakteja 59 % (30 kpl), tieto puuttui 2 %:lta (1 kpl).

Tutkimuspotilaiden ikähaarukka oli 6 kk - 15 vuotta, keski-ikä oli 9,3 vuotta. Tieto koiran iästä puuttui 30 koiralta. Mediaani sairastuneilla koirilla oli 10 vuotta.

Tilastoitavista samanaikaisista sairauksista todettiin, diabeettinen ketoasidoosi 39 %:lla koirista (57/145), joten se oli yleisin samanaikainen sairaus diabeteksen diagnosoinnin yhteydessä. Koirista 61 % eivät sairastaneet diagnosoimishetkellä diabeettista ketoasidoosia. Muista tilastoitavista samanaikaisista sairauksista todettiin 23 %:lla koirista haimatulehdus (34/145) jolloin 77 % olivat terveitä haimatulehduksen osalta diagnosoimishetkellä. Cushingin tauti eli hyperadrenokortisismi oli diagnosoitu 5,5 %:lla (8/145) jolloin 94,5 % eivät sairastaneet hyperadrenokortisismia diabeteksen toteamisen hetkellä tai Cushingin tautia epäiltäessä diabeteksen diagnosoinnin yhteydessä sitä ei ole dokumentaation mukaan todettu myöhemmissä tutkimuksissa. Osalla koirista ei ollut tietoa, onko yhtäaikaista sairauksia tai diabeettista ketoasidoosia havaittu tai diagnosoitu.

Samanaikaisesti haimatulehdusta ja diabeettista ketoasidoosia sairasti 16% eli 23/145 koiraa tutkimuspopulaatiosta. Haimatulehdusta ja Cushingin tautia ei todettu samanaikaisesti kuin yhdellä koiralla. Tällä koiralla oli lisäksi myös diabeettinen ketoasidoosi. Cushingin tautia sairastavista koirista jopa 50 % (4/8 kpl) sairasti samanaikaisesti diabeettista ketoasidoosia. Näin ollen diabeettista ketoasidoosia sairastaneista 57 koirasta 26:lla oli samanaikaisesti joko haimatulehdus tai Cushingin tauti, tai yhdellä tapauksella molemmat.

Ylipainoisista 26 koirasta (kuntoluokka 4/5 tai 5/5) haimatulehdusta sairasti 42,3 % (11 kpl), Cushingin tautia 7,7 % (2 kpl) ja diabeettista ketoasidoosia 50 % (13 kpl). Ylipainoisista koirista yhtäaikaan diabeettista ketoasidoosia ja haimatulehdusta sairasti 27 % potilaista. Näistä koirista ainoastaan yhdellä oli samanaikaisesti diabeettinen ketoasidoosi ja Cushingin tauti.

Kaikkiaan 145 koirasta valkosolujen kokonaismäärä oli laskettu 54 % koiralta, (78 kpl), joista 38 %:lla lasketuista (30 koiralla) arvo oli yli viiterajojen, ollen välillä $17,53-82,3 \times 10^9/l$. Viiterajat yliopistollisessa pieneläinsairaalassa $5,4-17,4 \times 10^9/l$. C-reaktiivinen proteiini (CRP) oli mitattu 9,6 %:lta (14 koiraa) diabetes- potilaista, joilla kaikilla arvo oli viiterajan yläpuolella vaihdellen $14-226 \text{ mg/ml}$ välillä, viiteraja $<10 \text{ mg/ml}$. Näistä koirista 78 %:lla oli samanaikaisesti haimatulehdus, 65 %: lla diabeettinen ketoasidoosi ja 57 %:lla koirista oli sekä haimatulehdus että diabeettinen ketoasidoosi.

Alipainoisilla koirilla ei havaittu olevan taustalla esimerkiksi kroonista haimatulehdusta, haiman vajaatoimintaa tai imeytymishäiriötä. Nämä tarkistettiin potilastietokannasta potilaiden laboratoriotuloksia sekä vatsaontelon ultraäänitutkimusten perusteella. Laboratoriotuloksissa huomioitiin haimatulehduksesta kertova koiran haimaspesifinen haimalipaasi cPLI sekä haiman vajaatoimintaa kuvaava cTLI (trypsin- like immunoreactivity). Kolmella 12 alipainoisesta koirasta oli diagnoosin aikaan haimatulehdusmuutoksia, mutta kroonistumisesta ei ollut merkkejä.

5 POHDINTA

Tämän potilasmateriaalin perusteella australianterriereillä on merkitsevän suuri riski sairastua diabetes mellitukseen. Myös bichon frisén 4,7-kertainen riski sekä suomenlapinkoiran 3,4-kertainen riski on huomattava. Kaikki tutkimuksessa esiin tulevat rodut olivat merkitsevässä riskissä sairastua diabetes mellitukseen. Fall ym. (2007) sekä Guptill ym. (2003) ovat todenneet myös australianterriereiden olevan korkean riskin rotu sairauden puhkeamisessa.

Kirjallisuuskatsauksen tutkimusartikkeleissa tulivat esiin kaikki muut tässä tutkimuksessa korkean riskin rodut paitsi suomenlapinkoira. Tämä todennäköisesti johtuu siitä, että suomenlapinkoiria on harvinaisempi rotu muualla maailmassa kuin Suomessa ja muut tutkimukset oli tehty mm. Ruotsissa (Fall ym.2007), Italiassa (Fracassi ym. 2004) ja Yhdysvalloissa (Hess ym. 2000a). Pohjoiset pystykorvarodut, mukaan lukien ruotsinlapinkoira, esiintyivät kohonneen riskin ryhmissä Ruotsissa tehdyn tutkimuksen mukaan (Fall ym. 2007). Tutkimustuloksissa on kuitenkin otettava huomioon otannan pienuus ja sairastuneiden koirien vähäinen määrä. Lisäksi erilaiset tutkimusprojektit tuovat sairaalaan paljon saman rotuisia koiria, joilla havaitaan tutkimusprojektin ohella myös muita sairauksia. Tästä esimerkkinä valkoisten länsiylämaanterriereiden keuhkofibroositutkimus Yliopistollisessa eläinsairaalassa.

Tutkimuksessa käytettiin riskisuhdetta (RR) sekä ristitulosuhdetta (OR), joissa oli pieniä eroja niiden laskennallisten eroavaisuuksien vuoksi. RR kertoo riskin suuruudesta tarkemmin, kun taas OR :ssa on helpompi ottaa huomioon sekoittavia tekijöitä. Tässä tutkimuksessa ei ollut sekoittavia tekijöitä, kun kuntoluokitus sekä tulehdusarvot jätettiin pois pienen otannan vuoksi, vaan tuloksia tarkasteltiin puhtaasti rotualttiuden perusteella. Sekä OR :ssa että RR :ssa merkitsevinä pidetään lukuja, jotka ovat >1 . Lisäksi tilastollisen merkitsevyyden varmistamiseksi lasketaan 95 % luottamusväli. Mikäli luottamusväli on kaiken kaikkiaan >1 on tulos 95 % tasolla merkitsevä (Korkeala & Höman 2007). Erona näissä kahdessa tilastointimenetelmässä on, että riskisuhde käsittelee yleensä kohorttitutkimuksissa altistumista tietylle tekijälle, kun taas ristitulosuhde käsittelee tapaus-verrokkitutkimuksessa riskiä lopputuloksen (Korkeala & Höman 2007), eli tässä tapauksessa sairastumisen diabetes mellitukseen, perusteella. Tässä tutkimuksessa

kaikkien rotujen sekä OR että RR ja näiden luottamusvälit olivat >1 , jolloin kaikkia tuloksia voidaan pitää merkitsevinä. Tutkimuksen riskinarvioinnissa käytettiin suhteellista riskiä (RR), vaikka erot OR ja RR välillä olivatkin pienet.

Yliopistollisen eläinsairaalan koirapopulaatio ei todennäköisesti vastaa rotujakaumaa koko Suomessa. Kaupunkiympäristöstä otanta on todennäköisesti suuntaa antava. Mikäli Suomessa esimerkiksi vakuutusyhtiöillä olisi olemassa tietokannat erirotuisten koirien sairauksien diagnooseista ja niiden esiintyvyydestä, olisi tutkimuksia rotuallistuksista tiettyjen sairauksien osalta kattavampi suorittaa. Tällöin saataisiin tietoa koko Suomen koirista ja sairauksien todellisista esiintyvyyksistä monipuolisemmin kuin pelkästään Yliopistollisen eläinsairaalan tietokannan perusteella. Sairauden esiintyvyys muissa maissa tehdyissä tutkimuksissa vaihteli 0,32 %- 1,33 % välillä (Guptill ym. 2003, Davison ym. 2005, Fracassi ym. 2004, Fall ym. 2007). Tässä tutkimuksessa sairauden esiintyvyys koko populaatiossa oli 0,26 %, mikä on samassa linjassa muiden maiden tutkimustulosten kanssa. Kuitenkin otannan ollessa koko Suomen mittakaavassa kovin pieni, ei tulosta suoraan voi verrata muiden maiden tutkimustuloksiin.

Yliopistollisen eläinsairaalan potilasmateriaalin kirjaamistavat vaihtelevat suuresti. Kaikista diabetesta sairastavista koirista kuntoluokka oli kirjattu vain 39 %:lla koirista. Koirien kuntoluokitus olisi ensisijaisen tärkeä kirjata yleistutkimuslöydöksiin sekä koiran perustietoihin. Kuntoluokitus varsinkin pitkäaikaissairailla auttaa niin potilaan seurannassa kuin potilastietokantojen perusteella tehtävissä tutkimuksissakin. Painon sekä kuntoluokan (BCS eli body condition score) lisäksi potilaan seurannassa voi käyttää lihaskuntoluokitusta (MCS eli muscle condition score) (Freeman ym. 2011). Tällöin rasvan osuuden lisäksi arvioitaisiin potilaan lihasmassan määrää (Freeman ym. 2011).

Tällä hetkellä Yliopistollisessa eläinsairaalassa kuntoluokituksessa käytetään asteikkoa 1-5, joka merkitään vaihtelevalla menestyksellä joko koiran statukseen, kliiniseen yleistutkimuskaavakkeeseen tai vaihtoehtoisesti hoitosuunnitelmaan. Huomattavasti selkeämpi ja parempi tapa kuntoluokittaa potilaat olisi asteikolla 1-9, jossa saadaan tarkempi kuva koiran kuntoluokasta (Freeman ym. 2011). Kuntoluokka olisi hyödyllistä tulla ilmi koiran perustiedoissa potilaskortilla ja olla koko ajan näkyvillä, yhtä lailla kuin potilaan nimi, omistaja, ikä, sukupuoli ja paino. Mieluiten kuntoluokitus olisi näkyvillä

potilasohjelmassa (ProvetNet) yläpalkissa heti painon vieressä. Kuntoluokka on yhtä lailla tärkeä tieto kuin esimerkiksi sydän- ja hengitysfrekvenssi sekä ruumiinlämpö.

Tutkimuksessa ei pystytty vertailemaan diabetes mellitusta sairastavien koirien kuntoluokitusta muihin Yliopistollisen eläinsairaalan potilaisiin, koska ProvetNet-potilastietokannassa ei ole mahdollista saada kaikkien potilaiden kuntoluokitusta vertailuun. Lisäksi kuntoluokitus on todennäköisesti yhtä lailla puutteellista muillakin potilailla, kuin diabetes mellitusta sairastavilla koirilla. Ylipainon merkitystä sairauden puhkeamiseen ei pystytty siis todentamaan tämän tutkimuksen perusteella. Provet-potilasohjelmaan olisi mahdollisuuksien mukaan hyvä saada toiminto, jossa pystyy vertailemaan kaikkien potilaiden kuntoluokituksia. Mikäli kuntoluokitus olisi perustiedoissa omana kohtanaan potilasohjelmassa, pystyisi sitä helpommin hyödyntämään tutkimuksissa.

Kirjallisuuskatsauksessa esiin tullut sairastumisikä 5-12 vuotta (Davison ym. 2005) vastasi tämän tutkimuksen tuloksia. Sairastumisen mediaani oli 10 vuotta, joten vanhemmat koirat ovat tämän mukaan alttiimpia diabetes mellituksen puhkeamiselle. Tässä tutkimuksessa narttukoiria oli uroskoiria enemmän ja lisäksi narttukoirista sterilioimattomia oli 67 %. Tämä viittaa steriloitujen narttukoirien olevan korkeammassa riskissä sairastua diabetes mellitukseen kuin uroskoirat tai jo steriloidut nartut. Narttujen lisääntynyt alttius sairastua ilmeni myös kirjallisuuskatsauksessa (Guptill ym. 2003, Nelson 2015). Lisäksi kirjallisuuskatsauksessa tuli ilmi, että sterilioimattomilla narttukoirilla on suurentunut riski sairastua jälkikiiman tai tiineyden aiheuttamaan diabetes mellitukseen (Fall ym. 2010).

Taustasairauksien tarkastelussa Yliopistollisessa eläinsairaalassa vaikeuttaa huomattavasti päivystysluontoisten potilaiden kertaluontoiset käynnit. Myös lähetesairaalana on potilaat usein monimutkaisempia ja yhtäaikaisia sairauksia saattaa olla useampi. Monesti, varsinkin lähetepotilailla, jatkotutkimukset ja sairauden seuranta tehdään omalla eläinlääkärillä, jolloin tiedot esimerkiksi kroonisesta haimatulehduksesta jäävät todentamatta Yliopistollisessa pieneläinsairaalassa. Lisäksi tiedot voivat olla hyvin puutteellisesti dokumentoitu, varsinkin jos on päädytty eutanasiaan huonon ennusteen, tehohoidon kustannusten tai diabetes mellituksen hoidon seurannan ja vaativuuden

vuoksi. Päivystysaika voi olla kiireellinen, ja kunnollista dokumentaatiota hätätapauksista ei ehditä tekemään.

Diabeettinen ketoasidoosi oli hyvin yleinen löydös tutkimuspopulaatiossa, sitä sairasti huomattava osa (39 %) potilaista. Tämä johtuu todennäköisesti siitä, että diabeettista ketoasidoosia sairastavat potilaat vaativat sairaalahoitoa ja Yliopistollinen eläinsairaala on yleisesti lähetepotilaita vastaanottava sairaala. Lisäksi tämä kertoo osittain diabeteksen hoitotasapainon saavuttamisen haastavuudesta tai siitä, ettei sairautta havaita, koska oireita ei pidetä merkityksellisinä (Nelson 2015).

Tässä tutkimuksessa havaitsimme, että varsinkin haimatulehduspotilailta sekä osalla diabeettista ketoasidoosia sairastavilla potilailta tulehdusarvoista valkosolujen kokonaismäärä sekä CRP olivat koholla. CRP oli mitattu hyvin harvalta tässä potilasmateriaalissa, joten johtopäätöksiä ei tämän tutkimuksen tuloksista voi vetää. Lihavilla ihmisillä on epäilty olevan ylipainosta johtuen tulehduksellisia tekijöitä, jotka lisäävät riskiä sairastua diabetekseen (Oliver ym. 2010). Koirilla tästä aiheesta olevia tutkimuksia on hyvin vähän. On kuitenkin todettu, että tyypin 1 diabetesta sairastavilla ihmisillä ja koirilla on enemmän tulehduksia kuin terveillä yksilöillä (DeClue ym. 2012).

5.1 Rajoittavat tekijät tutkimuksessa

Retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa tarkkaillaan rajattua joukkoa, tässä tapauksessa tietyn rotuisia koiria, ja pyritään löytämään eroja, miksi osa joukosta on sairastunut ja osa ei (Korkeala & Höman 2007). Retrospektiivisessä tutkimuksessa käsitellään jo tapahtunutta, eikä siinä oteta huomioon tulevia tapauksia. Lisäksi retrospektiivinen tutkimus ei ole parhain mahdollinen, kun on kyse harvinaisesta sairaudesta. Diabetes mellitus ei ole harvinainen sairaus, mutta otanta oli tässä tutkimuksessa hyvin pieni kokonaispopulaatioon nähden. Koska kuntoluokituksia ei pystytty tässä tutkimuksessa ohjelmistojen rajallisuuden vuoksi vertailemaan, sekä diabetes mellitusta sairastavilla koirilla, että terveillä koirilla, ei tutkimusta voitu viedä loppuun puhtaasti retrospektiivisenä. Ylipainon ja diabeteksen mahdollista yhteyttä ei tämän tutkimuksen perusteella pystytty siis selvittämään.

Deskriptiivisessa tutkimuksessa tyydytään ainoastaan kuvailemaan tilastoitua ja havaittua dataa. Tässä tutkimuksessa rotualttius pystyttiin suuntaa-antavasti laskemaan, vaikka sairauden esiintyvyys koko tutkimuspopulaatiossa oli suhteellisen matala.

Tutkimuksessa oli rajoittavia tekijöitä, jotka estivät mm. ylipainon riskinarvioinnin sairauden puhkeamiseen yhdessä rotualttiuden kanssa. Kuntoluokkien puutteellinen dokumentointi aiheuttaa sen, ettei kunnollista tilastotieteellistä riskinarviointia pystytä suorittamaan. Tämän vuoksi ylipainon arviointi riskitekijänä ei voitu suorittaa vaan tutkimuksessa keskityttiin ainoastaan rotualttiuden vaikutukseen riskinä sairastua diabetes mellitukseen.

5.2 Ehdotuksia tuleville tutkimuksille

Rotualttiuden tutkimista tulisi jatkaa laajemmalla otannalla, jotta todellinen rotualttius havaittaisiin. Yhteistyö korkean riskin rotujen kasvattajien kanssa sairastuneiden ja terveiden yksilöiden seurannassa prospektiivisena tutkimuksena voisi antaa paljon tietoa sairaudesta. Lisäksi geenitutkimus olisi hyödyllinen ja mielenkiintoinen osa diabetes mellituksen tutkimista, varsinkin jo tiedetyillä riskiroduilla. Geenialttiuksia ja toisaalta suojaavia geenejä on löydetty aiemmissa tutkimuksissa (Kennedy ym. 2006, Catchpole ym. 2013), jolloin pohja geenitutkimukselle olisi valmiiksi.

Tulevaisuudessa tulisi Yliopistollisessa eläinsairaalassa kiinnittää huomiota potilaiden perustietojen dokumentointiin yhtenäisesti. Tutkimuksissa käytettävissä oleva materiaali on rajallinen, joten vähäinkin potilasmateriaali tulisi olla mahdollisimman hyvin dokumentoitu, jotta näitä pystyttäisiin tutkimuksessa hyödyntämään. Kuntoluokitus voisi olla potilasohjelmissa perustiedoissa, jolloin sen merkitseminen tulisi automaattiseksi yhtä lailla kuin painon merkitseminen. Tutkimusten laajentaminen koko Suomea kattavaksi auttaisi esimerkiksi jo mainittujen vakuutusyhtiöiden tietokantojen parantamisen myötä. Lisäksi mahdollinen yhteistyö suurien klinikkaketjujen potilastietokantojen käyttämisessä tutkimukseen antaisi kattavamman kuvan koko Suomen koirapopulaation tilanteesta niin vakuutettujen kuin vakuuttamattomienkin koirien osalta.

Tutkimuksia kroonisten tulehdusten kuten kroonisen haimatulehduksen vaikutuksesta diabetes mellituksen syntyyn koirilla olisi tarpeen tehdä lisää. Samoin kuin lihavuuden aiheuttaman elimistön tulehduksellisen tilan vaikutukset elimistöön esimerkiksi insuliinin herkkyyttä vähentämällä vaatii lisätutkimuksia koirilla.

6 JOHTOPÄÄTÖKSET

Australianterrieri on tämän otannan perusteella korkeassa riskissä sairastua diabetes mellitukseen. Lisäksi korkean riskin rotuja ovat bichon firsé, kääpiösnautseri, suomenlapinkoira sekä valkoinen länsiylämaanterrieri. Lisätutkimuksia vaaditaan kuitenkin laajemmalla potilasmateriaalilla, jotta todelliset riskirodut saadaan esiin.

Yliopistollisen eläinsairaalan dokumentaatiotapoja varsinkin kuntoluokituksen osalta tulisi yhdistää ja potilasohjelmaa tulisi kehittää, jotta tulevaisuudessa retrospektiiviset tutkimukset laajemmilla potilasmateriaaleilla olisi mahdollista. Tämä auttaisi myös selvittämään ylipainon riskejä paremmin. Kuntoluokitusten merkitseminen tulisi olla rutiinia kaikilla osastoilla eläinsairaalassa ja tähän auttaisi perustiedoissa oleva oma kohtansa kuntoluokalle.

7 KIITOKSET

Haluaisin kiittää ohjaajaani ja projektin johtajaa Thomas Spillmannia kärsivällisestä ohjauksesta sekä ajoittain hämmentävän nopeista vastauksista sähköposteihin. Kiitokset myös Susanne Kilpiselle hyvistä neuvoista ja työn arvioimisesta. Lisäksi haluan kiittää erittäin kärsivällisiä ja kannustavia kurssikavereita, jotka ovat auttaneet mieltä askarruttaneissa kysymyksissä useaan kertaan.

8 LÄHDELUETTELO

Behrend EN. Canine Hyperadrenocorticism. Teoksessa, Canine and Feline Endocrinology. Feldman EC, Nelson RW, Reusch C, Scott-Moncrieff JC 4. p Missouri 2015: 213-25

Bostrom BM, Xenoulis PG, Neimann ST, Pool RR, Fosgate GT & Steiner JM. Chronic pancreatitis in dogs: a retrospective study of clinical, clinicopathological, and histopathological findings in 61 cases. The Veterinary Journal 2013, 195: 73-79

Catchpole B, Ristic JM, Fleeman LM, Davison LJ. Canine diabetes mellitus, can old dogs teach us new tricks? Diabetologia 2005 48: 1948-1956

Catchpole B, Kennedy LJ, Davison LJ, Ollier WER. Canine diabetes mellitus: From phenotype to genotype. Journal of Small Animal Practice 2008 49: 4-10

Catchpole B, Adams JP, Holder AL, Short AD, Ollier WER, Kennedy LJ. Genetics of canine diabetes mellitus: Are the diabetes susceptibility genes identified in humans involved in breed susceptibility to diabetes mellitus in dogs? The Veterinary Journal 2013 195: 139-147

Cernea S, Buzzetti R, Pozzilli P. β -Cell Protection and Therapy for Latent Autoimmune Diabetes in Adults. Diabetes Care 2009 32: S246-S252

Cook AK. The latest management recommendations for cats and dogs with nonketotic diabetes mellitus. Veterinary Medicine 2007 102: 600-618

Cook AK. Monitoring Methods for Dogs and Cats with Diabetes Mellitus. Journal of Diabetes Science and Technology 2012 6: 491-495

Davison LJ, Herrtage ME, Catchpole B. Study of 253 dogs in the United Kingdom with diabetes mellitus. Veterinary Record 2005 156: 467-471

Davison LJ. Diabetes mellitus and pancreatitis – cause or effect? Journal of Small Animal Practice 2015 56: 50-59

DeClue AE, Nickell J, Chang C-H, Honaker A. Upregulation of Proinflammatory Cytokine Production in Response to Bacterial Pathogen-Associated Molecular Patterns in Dogs with Diabetes Mellitus Undergoing Insulin Therapy. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2012 6: 496-502

DiFazio J, Fletcher DJ. Retrospective comparison of early- versus late-insulin therapy regarding effect on time to resolution of diabetic ketosis and ketoacidosis in dogs and cats: 60 cases (2003- 2013). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2016 26: 108-115

Debenham S, Hart EA, Ashurst JL, Howe KL, Quail MA, Ollier WER, Binns MM. Genomic sequence of the class II region of the canine MHC: comparison with the MHC of other mammalian species *Genomics* 2005 85: 48-59

Fall T, Hamlin HH, Hedhammar Å, Kämpe O & Egenvall A. Diabetes Mellitus in a Population of 180,000 insured Dogs: Incidence, Survival, and Breed Distribution. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2007 21: 1209-1216

Fall T, Johansson KS, Jubergert A, Bergström A & Hedhammar A. Gestational diabetes mellitus in 13 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2008a 22: 1296-1300

Fall T, Holm B, Karlsson A, Ahlgren KM, Kämpe O, von Fuler H. Glucagon stimulation test for estimating endogenous insulin secretion in dogs. *Veterinary Record* 2008b 163: 266-270

Fall T, Hedhammar A, Wallberg A, Fall N, Ahlgren KM, Hamlin HH, Lindblad-Toh K, Andersson G, Kämpe O. Diabetes mellitus in Elkhounds is associated with diestrus and pregnancy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2010 24: 1322-1328

Fleeman LM, & Rand JS. Management of canine diabetes. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice* 2001 31: 855-880

Fleeman LM, Rand JS, Markwell PJ. Lack of advantage of high-fibre, moderate-carbohydrate diets in dogs with stabilised diabetes. *Journal of Small Animal Practice* 2009 50: 604-614

Freeman L, Becravova I, Cave N, MacKay C, Nguyen P, Rama B. Nutritional assessment guidelines. *Journal of Small Animal Practice* 2011 52: 385-96

Fracassi F, Pietra M, Boari A, Aste G, Giunti M, Famigli-Bergamini P. Breed distribution of canine diabetes mellitus in Italy. *Veterinary Research Communications* 2004 28: 339-342

Fracassi F, Coradini S, Hafner M, Borretti FS, Sieber- Ruckstuhl NS, Reusch CE. Detemir insulin for the treatment of diabetes mellitus in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2015 247: 73-78

German AJ. Barking up the wrong tree: What's the deal with obesity, adiponectin and inflammation in dogs? *The Veterinary Journal* 2012 194: 272-273

Greco DS. Diagnosis of diabetes mellitus in cats and dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 2001 31: 0195-5616

Guptill L, Glickman L, Glickman N. Time trends and risk factors for diabetes mellitus in dogs: Analysis of veterinary medical data base records (1970-1999). *The Veterinary Journal* 2003 165: 240-247

Hess RS, Kass PH, Ward CR. Breed distribution of dogs with diabetes mellitus admitted to a tertiary care facility. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2000a 216: 1414-1417

Hess RS, Saunders HM, Van Winkle TJ, Ward CR. Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2000b 217: 1166-1173

Hess RS. Insulin resistance in dogs. Teoksessa Graves TK, *Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practise: Obesity, Diabetes, and Adrenal Disorders Philadelphia* 2010 40: 309-316

Hess RS. Diabetic Ketoacidosis. Teoksessa *Small animal critical care medicine. Silverstein DC & Hopper K. 2p Missouri* 2015

Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, Spurlock ME. The Biology of leptin: A review. *Journal of Animal Science* 1998 76: 1405-1420

Hume DZ, Krobotz KJ, Hess RS. Outcome of dogs with diabetic ketoacidosis: 127 dogs (1993-2003) *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2006 20: 547-555

Hunt KJ, Schuller KL. Obstetrics and Gynecology. *Clinics of North America* 2007 34: 173-199

Kennedy LJ, Davison LJ, Barnes A, Short AD, Fretwell N, Jones CA, Lee AC, Ollier WER, Catchpole B. Identification of susceptibility and protective major histocompatibility complex haplotypes in canine diabetes mellitus. *Tissue Antigens* 2006 68: 467-476

Kil DY & Swanson KS. Endocrinology of obesity. Teoksessa Graves TK, *Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practise: Obesity, Diabetes, and Adrenal Disorders Philadelphia* 2010 40: 205-219

Kim AY, Kim, H-S, Kang J-H, Yang M-P. Serum adipokine concentrations in dogs with diabetes mellitus: a pilot study. *Journal of Veterinary Science* 2015 16: 333-340

Klinkenberg H, Sallander MH, Hedhammar Å. Feeding, Exercise, and Weight Identified as Risk Factors in Canine Diabetes Mellitus. *Journal of Nutrition* 2006 136: 1985S-1987S

Korkeala H & Höman A. Epidemiologinen tutkimus ja ruokamyrkytykset Teoksessa: Elintarvikehygieniä, ympäristöhygieniä, elintarvike- ja ympäristötoksikologia. Korkeala H. Helsinki 2007

König A. Hyperglycemic hyperosmolar syndrome. Teoksessa *Small animal critical medicine*, Silverstein DC & Hopper K. 2. p Missouri 2015

Loste A & Marca MC. Diabetes mellitus in dogs: a study of the critical difference for canine serum fructosamine. *Veterinary Record* 1998 142: 547-548

Lottati M, Kolka CM, Stefanovski D, Kirkman EL, Bergman RN. Greater omentectomy improves insulin sensitivity in nonobese dogs. *Obesity* 2009 17: 674-680

Lund ME, Armstrong PJ, Kirk CA, Kolar LM, Klausner JS. Health status and population characteristics of dogs and cats examined at private veterinary practices in the United States. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1999 214: 1336-1341

Lund ME, Armstrong PJ, Kirk CA, Klausner JS. Prevalence and Risk Factors for Obesity in Adult Dogs from Private US Veterinary Practices. *The International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine* 2006 2: 177-187

Mattin M, O'Neill D, Church D, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt. An epidemiological study of diabetes mellitus in dogs attending first opinion practice in the UK. *Veterinary Record* 2014 174: 349

Moalem S, Storey KB, Percy ME, Peros MC, Perl DP. The sweet thing about Type 1 diabetes: A cryoprotective evolutionary adaptation. *Medical Hypotheses* 2005 65: 8-16

Mori A, Sako T, Lee P, Motoike T, Iwase K, Kanaya Y, Fukuta H, Mizutani H, Arai T. Comparison of time-action profiles of insulin Glargine and NPH insulin in normal and diabetic dogs. *Veterinary Research Communications* 2008 32: 563-573

Nelson RW. Endocrine, metabolic, and lipid disorders. *Teoksessa: Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory methods*. Willard MD & Tvedten H. 5. p, Missouri 2012

Nelson RW & Reusch CE. Classification and etiology of diabetes in dogs and cats. *Journal of Endocrinology* 2014 222: T1-T9

Nelson RW, Couto G. *Small animal internal medicine* 5.p Missouri 2014

Nelson RW. Canine diabetes mellitus. *Teoksessa, Canine and Feline Endocrinology*. Feldman EC, Nelson RW, Reusch C, Scott-Moncrieff JC 4. p Missouri 2015: 213-25

NetMot Lääketieteen sanakirja 2.0a, haettu 11.3.2016

Niessen S. Canine diabetes mellitus: what is new? *Companion animal* 2015 20: 442-446

Oliver E, McGillicuddy F, Phillips C, Toomey S, Rochel HM. The role of inflammation and macrophage accumulation in the development of obesity-induced type 2 diabetes

mellitus and the possible therapeutic effects of long-chain n-3 PUFA. The Proceedings of the Nutrition Society 2010 69: 232-243

Park K, Steffes M, Lee D-H, Himes JH, Jacobs DR. Association of inflammation with worsening HOMA-insulin resistance. Diabetologia 2009 52: 2337-2344

Park HJ, Lee S-E, Oh J-H, Seo KW, Song K-H. Leptin, adiponectin and serotonin levels in lean and obese dogs. BMC Veterinary Research 2014 10: 1-16

Petrie G. Monitoring the diabetic dog 1. Clinical signs, goals of therapy and techniques. In Practise 2004 26: 411-418

Pöpl AG, Mottin TS, González FHD. Diabetes mellitus remission after resolution of inflammatory and progesterone-related conditions in bitches. Research in Veterinary Science 2013 94: 471- 473

Radin MJ, Sharkey LC, Holycross BJ. Adipokines: a review of biological and analytical principles and an update in dogs, cats, and horses. Veterinary clinical pathology 2009 38: 136-156

Rand JS, Fleeman L, Farrow HA, Appleton DJ, Lederer R. Canine diabetes mellitus, nature or nurture? The Journal of Nutrition 2004 134: p2072S-2080S

Rastogi RS. Essentials of Animal Physiology 4.p New Delhi 2007

Rinkinen M, Koiran ja kissan diabeteksen hoito. Sic! 2013 4: 35-37

Sako T, Mori A, Lee P, Oda H, Saeki K, Miki Y, Kurishima M, Mimura K, Nozawa S, Mizutani H, Makino Y, Ishioka K, Arai, T. Time-action profiles of insulin detemir in normal and diabetic dogs. Research in Veterinary Science 2011 90: 396-403

Sjaastad ØV, Sand O, Hove K. Physiology of domestic animals 2p. Oslo 2010

Senn JJ, Kolver PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 Induces Cellular Insulin Resistance in Hepatocytes. Diabetes 2002 51: 3391-3399'

Serisier S, Gayet C, Leray V, Le Bloc'hl J, Ouguerram K, Magot T, Nguyen P. Hypertriglyceridaemic insulin-resistant obese dog model: effects of high-fat diet depending on age. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 2008 92: 419-425

Trotman TK, Drobatz KJ, Hess RS. Retrospective evaluation of hyperosmolar hyperglycemia in 66 dogs (1993-2008). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2013 25: 557-564

Verkest KR, Fleeman LM, Rand JS, Morton JM. Evaluation of beta-cell sensitivity to glucose and first-phase insulin secretion in obese dogs. *American Journal of Veterinary Research* 2011a 72: 357-366

Verkest KR, Fleeman LM, Morton JM, Ishioka K, Rand JS. Compensation of obesity-induced insulin resistance in dogs: assessments of the effects of leptin, adiponectin, and glucagon-like peptid-1-using path analysis. *Domestic Animal Endocrinology* 2011b 41: 24-34

Verkest KR, Rand JS, Fleeman LM, Morton JM, Herrtage ME. Spontaneously obese dogs exhibit greater postprandial glucose, triglyceride, and insulin concentrations than lean dogs. *Domestic Animal Endocrinology* 2012 42: 103-112

Verkest KR & Bjornvad CR. Understanding adiponectin in dogs and cats: A work in progress. *The Veterinary Journal* 2012 193: 4-5

Walsh ES, Drobatz KJ, Hess RS. Use of intravenous insulin aspart for treatment of naturally occurring diabetic ketoacidosis in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2016 26: 101-107

Watson PJ, Archer J, Roulois AJ, Scase TJ & Herrtage ME. Observational study of 14 cases of chronic pancreatitis in dogs. *Veterinary Record* 2010 167: 968-976

Washabau RJ. *Biology of the Gastrointestinal Tract, Pancreas, and Liver*. Teoksessa, *Canine and feline gastroenterology* Washabau RJ & Day MJ Missouri 2013: 1-31

Xenoulis PG, Levinski MD, Suchodolski JS, Steiner JM. Association of hypertriglyceridemia with insulin resistance in healthy Miniature Schnauzers. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2011 238: 1011-1016

Zung A, Elizur M, Weintrob N, Bistritzer T, Hanukoglu A, Zadik Z, Phillip M, Miller K, Koren I, Brautbar C, Israel S. Type 1 Diabetes in Jewish Ethiopian Immigrants in Israel: HLA Class II Immunogenetics and Contribution of New Environment. *Human Immunology* 2004 65: 1463-1468