



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsovetenskap (BVF); Enheten för patologi

Felin hepatisk lipidos

Johanna Gripsborn

*Uppsala
2017*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2017:27

Felin hepatisk lipidos

Feline hepatic lipidosis

Johanna Gripsborn

Handledare: Karin Vargmar, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap (BVF); Enheten för patologi

Examinator: Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap (BVF); Enheten för parasitologi

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2017

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serie: 2017:27

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

Nyckelord: felin hepatisk lipidos, fettlever, katt, leversjukdom

Key words: feline hepatic lipidosis, fatty liver, cat, liver disease

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap (BVF); Enheten för patologi

Innehållsförteckning

SAMMANFATTNING.....	1
SUMMARY	2
INLEDNING.....	3
MATERIAL OCH METODER	3
LITTERATURÖVERSIKT	4
Kattens metabolism	4
<i>Protein</i>	4
<i>Essentiella aminosyror</i>	4
<i>Essentiella fettsyror</i>	4
<i>Vitaminer</i>	5
Förändringar vid felin hepatisk lipidosis	5
Patogenesen	6
<i>Mobilisering från perifer fettvävnad</i>	6
<i>Minskad betaoxidation av fettsyror</i>	7
<i>Minskad utsöndring av VLDL från levern</i>	8
<i>Nysyntes av fettsyror</i>	8
Behandling	8
DISKUSSION.....	10
LITTERATURFÖRTECKNING.....	12

SAMMANFATTNING

Felin hepatisk lipidos (FHL) är den vanligaste metaboliska leversjukdomen hos katt, och innan behandling med nutritionell support blev standard var sannolikheten för överlevnad låg (ca 5-20%). Sjukdomen innebär en ackumulering av triglycerider i levern vilken leder till minskad leverfunktion och i värsta fall död. Orsaken till att leverlipidos är så pass vanligt hos just katter tros vara att deras unika metabolism gör det svårt för dem att hantera längre perioder av svält. Patogenesen vid FHL är dock inte helt utredd, och syftet med denna litteraturstudie var att sammanfatta de teorier som finns inom området.

De övergripande teorier som finns angående patogenesen vid FHL omfattar en ökad inlagring av triglycerider i hepatocyterna till följd av en minskad betaoxidation i mitokondrier och peroxisomer, en minskad utsöndring av triglycerider i form av VLDL, en ökad nysyntes av fettsyror samt en ökad mobilisering av fett från perifer fettvävnad. Vilka mekanismer som är involverade är däremot föremål för debatt. Betaoxidationen av fettsyror har föreslagits minska vid FHL till följd av ett minskat antal av eller icke-funktionella mitokondrier och peroxisomer, vilket skulle kunna bero på en brist på taurin som behövs för stabiliteten i peroxisomernas membran respektive en brist på långkedjade fleromättade fettsyror (long chain polyunsaturated fatty acids eller LCPUFA's) som behövs i mitokondriernas membran. Problemet skulle också kunna orsakas av oxidativ stress. Vidare tros transporten av fettsyror in i mitokondrien för betaoxidation minska vid FHL på grund av en brist på L-karnitin. En minskad utsöndring av VLDL från levern tros inte ha någon större betydelse för utvecklingen av FHL då halten triglycerider i blodet är hög vid detta sjukdomstillstånd. Att en ökad mobilisering av fettsyror från perifer fettvävnad bidrar till ackumuleringen av triglycerider i levern stöds av studier som visat att lipidkompositionen i levern och perifer fettvävnad är mer lika hos katter med FHL än hos friska katter. Nysyntes av fettsyror som bidragande orsak till leverlipidosen kvarstår som teori men dess betydelse har inte kunnat fastslås i några studier.

Det finns en del som fortfarande är outrett angående patogenesen vid FHL. Exempelvis skulle ytterligare studier rörande insulinets betydelse för utvecklandet av FHL behövas, liksom studier där förhållandet mellan n3-LCPUFA's och n6-LCPUFA's vid FHL samt den eventuella betydelsen för betaoxidationen och triglyceridinlagringen undersöks. Effekten av vissa kosttillskott, som exempelvis L-karnitin och taurin, vid nutritionell support behöver undersökas för att behandlingen av katter med FHL ska kunna optimeras.

SUMMARY

Feline hepatic lipidosis (FHL) is the most common metabolic liver disease in cats, and before treatment using nutritional support was made standard the chance of survival was low (5-20%). The disease involves accumulation of triglycerides in the liver, which leads to decreased liver functionality and potentially death. The reason for hepatic lipidosis being so common in cats is believed to be their unique metabolism, which makes it hard for them to handle longer periods of starvation. The pathogenesis of FHL is not completely clear, and the purpose of this literature study was to summarize the theories that exist within this field of study.

The overarching theories that exist regarding the pathogenesis of FHL comprises an increased inclusion of triglycerides in the hepatocytes caused by a decreased betaoxidation in the mitochondria and peroxisomes, a decreased secretion of triglycerides in the form of VLDL, an increased synthesis of fatty acids and an increased mobilization of fat from the peripheral storages. Which mechanisms that are involved, however, is a matter of some debate. It has been suggested that the betaoxidation of fatty acids decreases in FHL because of a decreased number of, or decreased functionality in, mitochondria and peroxisomes. This could be caused by a lack of taurine, which is needed for the stability of the peroxisomes' membranes, or a lack of long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA's), which are needed in the membranes of the mitochondria. The problem could also be caused by oxidative stress. Furthermore, the transport of fatty acids into the mitochondria for betaoxidation is believed to decrease in FHL due to a lack of L-carnitine. A decreased secretion of VLDL from the liver is not believed to be of any importance in the development of FHL since the amount of triglycerides in blood is high in this disease. That an increased mobilization of fatty acids from peripheral storages contributes to the accumulation of triglycerides in the liver is supported by studies which show that the lipid composition in the two organs is more similar in cats with FHL than in healthy cats. The theory of synthesis of fatty acids as a contributing factor to liver lipidosis remains but its importance has not been proven in any studies.

There are some things that are still uninvestigated regarding the pathogenesis of FHL. For example, further studies regarding the importance of insulin for the development of FHL would be needed, as would studies where the ratio of n3-LCPUFA's and n6-LCPUFA's in FHL, as well as its possible effect on betaoxidation and the accumulation of triglycerides, are investigated. The effect of certain supplements, for example L-carnitine and taurine, in nutritional support needs to be investigated so that the treatment of FHL can be optimized.

INLEDNING

Felin hepatisk lipidosis (FHL) är den vanligaste metaboliska leversjukdomen som drabbar katter (Zoran, 2002). Som namnet antyder karaktäriseras sjukdomen av en kraftig fettackumulering i levern vilken kan leda till minskad leverfunktion och död (Hall *et al.*, 1997). Innan behandling med nutritionell support blev standard hade sjukdomen en överlevnadsstatistik på 5-20%, men den har sedan dess förbättrats till 50 – 60% (Brown *et al.*, 2000). Till skillnad från adipocyter är hepatocyterna inte anpassade för att lagra stora mängder triglycerider, varför deras funktion påverkas negativt (Clark & Hoenig, 2016). Katter utvecklar FHL efter en period av svält, antingen i samband med annan underliggande sjukdom (sekundär lipidosis) eller vid stress, byte till foder som katten ej vill äta, påtvingad viktförlust eller oavsiktlig foderbrist, så kallad primär lipidosis. Sjukdomar som ofta är associerade med utvecklingen av FHL är pankreatit, diabetes mellitus, inflammatorisk hepatobiliär sjukdom, gastrointestinal sjukdom, njursvikt samt neoplasier (Valtolina & Favier, 2016). Svältperioden innan sjukdomsutveckling kan vara allt från 2-7 dagar lång till flera veckor (Armstrong & Blanchard, 2009), och graden av näringsrestriktion som krävs är mellan 50-75% (Verbrugghe & Bakovic, 2013). Möjliga kliniska symptom omfattar gulsot, kräkningar, diarré eller förstoppning, dehydrering, överdriven salivering, dålig pälskvalitet, muskelsvaghet, ventroflexion av nacken samt ovannämnda anorexi och viktförlust (Valtolina & Favier, 2016). Den främsta riskfaktorn för FHL är fetma (Mazaki-Tovi, 2013) och en viss överrepresentation har ibland observerats bland medelålders katter och honkatter (Center *et al.*, 1993). Att hepatisk lipidosis är så vanligt hos katter tros bero på deras unika metabolism, vilken är kopplad till deras status som obligata karnivorer (Valtolina & Favier, 2016).

Syftet med denna litteraturstudie är att sammanfatta de olika teorier som finns kring hur patogenesis ser ut vid FHL, och varför sjukdomen är så vanlig hos just katter. Vilken betydelse har kattens unika metabolism för sjukdomsutvecklingen? Vad är forskarna mestadels överens om, och vad är föremål för debatt?

MATERIAL OCH METODER

Detta arbete är en litteraturstudie. Sökningar har gjorts i databaserna Web of Science, Pubmed samt Scopus. Sökorden som användes var följande: ("hepatic lipidosis" OR "fatty liver" AND cat OR cats OR feline).

LITTERATURÖVERSIKT

Kattens metabolism

Protein

Katter är obligata karnivor. Till skillnad från exempelvis den omnivoriska hunden fyller de i vilt tillstånd hela sitt näringsbehov genom intag av animaliska vävnader. Deras metabolism är därför anpassad efter en diet rik på protein och fett men fattig på kolhydrater, och de har en begränsad förmåga att kompensera för ett lågt proteinintag genom att utnyttja kolhydrater (Zoran, 2002). De har också svårt att effektivt nedreglera sina aminotransferaser och enzymer i ureacykeln för att spara på kroppens proteinreserver (Center, 2005). Denna anpassning av metabolismen gör katter extra sårbara för sjukdom, skada och svält, eftersom de då får svårt att upprätthålla homeostas i kroppen (Chan, 2009). Även katter vilka hålls som husdjur har behov av ett högre proteininnehåll i sin föda än herbivor och omnivor, vilka bättre kan anpassa sin metabolism till varierande mängder protein i kosten (Verbrugghe & Bakovic, 2013). Vuxna katter har ett proteinbehov som är två till tre gånger högre än vuxna omnivor (Zoran, 2002). Trots detta saknar katten inte helt förmågan att anpassa sin metabolism efter ett varierande proteinintag, förutsatt att intaget hålls över en relativt hög miniminivå. Anledningen till detta grundläggande höga proteinbehov skulle kunna vara att katter har en relativt stor hjärna, och därför ett stort behov av glukos som måste fyllas genom aminosyrbaserad glukoneogenes (Verbrugghe & Bakovic, 2013).

Essentiella aminosyror

Katten har även ett stort behov av vissa essentiella aminosyror. Detta särskilda behov omfattar arginin samt de svavelinnehållande aminosyrorna metionin, taurin och cystein. Troligtvis saknar katten förmågan att syntetisera dessa aminosyror då de finns i stora mängder i kattens naturliga diet (Zoran, 2002). En snabb metabol förbrukning av aminosyrorna samt en oförmåga att spara dem i kroppen medför behov av stora mängder i födan (Center, 2005). Metionin är särskilt viktigt då det är en komponent i coenzymet S-adenosylmethionin (SAME) vilket fungerar som donator av metylgrupper i en mängd metaboliska reaktioner, bland annat vid bildandet av fosfolipider och L-karnitin. Metionin har även ett kolskelett som kan användas för att generera energi genom glukoneogenes (Verbrugghe & Bakovic, 2013). Taurin kan syntetiseras från bland annat metionin och cystein, men de inblandade enzymerna är bara låggradigt aktiva hos katten (Zoran, 2002). Katten är beroende av taurin för konjugering av gallsalter, men taurin fyller även ett flertal andra viktiga funktioner som till exempel membranstabiliserare och antioxidant (Verbrugghe & Bakovic, 2013). Det är därför möjligt att taurin har en effekt på membranet hos hepatocyterna och deras organeller (Brown *et al*, 2000). Cystein fungerar som en prekursor vid syntes av taurin och är en essentiell thioldonator vid syntes av antioxidanten glutation. Arginin är ett nödvändigt substrat i ureacykeln, en komponent i apolipoprotein samt kan användas vid glukoneogenes (Verbrugghe & Bakovic, 2013).

Essentiella fettsyror

Till skillnad från de flesta andra djur har katter svårt att syntetisera vissa långkedjade fleromättade fettsyror (long chain polyunsaturated fatty acids eller LCPUFA's), exempelvis

arakidonsyra, från fettsyror i födan. Detta troddes till en början bero på en avsaknad av de för processen essentiella enzymerna delta5-desaturas och delta6-desaturas hos katter. Båda enzymerna har dock senare påvisats i levern hos katter, men tycks inte vara tillräckligt aktiva för att upprätthålla förråden av perifer fettvävnad utan tillförsel av färdiga LCPUFA's från födan (Verbrugghe & Bakovic, 2013). Återigen beror dessa brister i syntesen av för katten viktiga molekyler troligtvis på den rikliga förekomsten av dem i kattens naturliga diet (Zoran, 2002). I en studie där överviktiga katter fick genomgå en snabb viktning med olika dieter visade sig proteininnehållet i dieten ha stor betydelse för mängden LCPUFA's i kroppens fettförråd. Detta skulle kunna innebära att funktionen hos delta5-desaturas och delta6-desaturas är beroende av kattens intag av högkvalitativa proteiner (Szabo *et al.*).

Vitaminer

Katter har behov av ett flertal vitaminer i kosten, däribland vitamin A, B och E (Zoran, 2002). Vitamin A och E fungerar som antioxidanter (Webb & Twedt, 2008). Kobalamin (B12) är involverat i syntesen av metionin från homocystein, en viktig reaktionsväg när metioninintaget i födan minskar (Center, 2005). Folat (B9) agerar donator eller acceptor för enkolsgrupper i metylmetabolismen. Pyridoxin (B6) är involverat i produktionen av cystein från metionin. Kolin är metyldonator i metioninmetabolismen och krävs även vid syntes av fosfatidylkolin, en komponent i VLDL (Verbrugghe & Bakovic, 2013). Eftersom ingen av dessa B-vitaminer undantaget kobalamin lagras i kattens kropp krävs en ständig tillförsel genom födan (Zoran, 2002).

Förändringar vid felin hepatisk lipidosis

Vid FHL ackumuleras onormalt stora mängder triglycerider i mer än 80% av hepatocyterna, vilket leder till en nedsatt leverfunktion och intrahepatisk kolestas (Valtolina & Favier, 2016). Histologiskt kan man se en mikroversikulär eller makroversikulär lipidosis (Armstrong & Blanchard, 2009), och den intrahepatiska kolestasen kan ofta ses som ansamlingar av galla i kanalikuli mellan hepatocyterna (Grant Maxie, 2016). Med hjälp av elektronmikroskopi kan även en eliminering och förflyttning av organellerna i hepatocyterna ses (Center *et al.*, 1993). Då inga nekroinflammatoriska lesioner uppstår i levern vid FHL är det främst en eventuell underliggande sjukdom, vätske- och elektrolytförluster, kolestasen orsakad av triglyceridackumuleringen samt det katabola tillståndet som bidrar till symtombilden (Center, 2005). Utöver förändringar i själva levern kan en rad andra tecken på sjukdom observeras, såsom en ökad koncentration av bilirubin i serum, ökad aktivitet hos leverenzymerna alkalisk fosfat (ALP) och alanin aminotransferas (ALT), hypoalbuminemi, minskade halter urea i blodet, brist på kalium, magnesium och fosfat, ökade halter beta-hydroxysmörtsyra i serum, ökad blödningsbenägenhet, minskad koagulationsförmåga, fynd av Heinzkroppar i blodutstryk samt eventuellt en mild icke-regenerativ anemi och leukocytos. Diagnos ställs baserat på patientens bakgrund och kliniska symptom, patologiska fynd samt en ultrasonografisk bild av levern. Oftast krävs en cytologisk bedömning av ett aspirat tagen med en fin nål eller en leverbiopsi för att en definitiv diagnos ska kunna ställas (Valtolina & Favier, 2016).

Patogenesen

Den exakta patogenesen vid FHL är inte klarlagd, men de flesta forskare är överens om att kattens unika fett –och proteinmetabolism är involverad. Ackumuleringen av fett orsakas troligtvis av en obalans mellan mobilisering av fett från perifer fettvävnad, utnyttjande av fettsyror för energi, utsöndring av fettsyror från levern som VLDL samt nysyntes av fettsyror (Verbrugge & Bakovic, 2013). Det finns en rad olika teorier kring hur dessa processer påverkas, vilket presenteras nedan.

Mobilisering från perifer fettvävnad

Katter med FHL har ofta förhöjda koncentrationer av icke esterifierade fettsyror (non esterified fatty acids eller NEFA's) i serum. Denna ökning anses bero på en ökad lipolys av perifera fettvävnader, och inlagring av dessa fettsyror i levern har föreslagits vara en bidragande faktor till FHL (Center, 2005). Studier av fettsyra-kompositionen i den perifera fettvävnaden och i levern hos katter har visat att kompositionen i de olika organen är mycket mer lika hos katter med FHL än hos kontroldjur. Detta stödjer hypotesen att överflödet av triglycerider i levern vid FHL har sitt ursprung i fettsyror från den perifera fettvävnaden (Hall, 1997). Lipolys av triglycerider som lagrats i fettvävnaden styrs av hormonkänsligt lipas, vars aktivitet hämmas av insulin och främjas av katekolaminer, glukokortikoider, glukagon, thyroxin och tillväxthormon (Brown *et al.*, 2000). Insulinbrist har därför föreslagits vara en bidragande orsak till att katter utvecklar FHL, om än inte en primär orsak (Valtolina & Favier, 2016). En del studier har visat låga insulinnivåer hos katter med FHL, andra har inte sett någon skillnad. I de studier där insulinnivåerna varit låga har katter med andra leversjukdomar än FHL haft ännu lägre halter av insulin, vilket skulle kunna förklaras med insulinresistens kopplad till fetma hos katterna med FHL (Mazaki-Tovi, 2013). Vid svält stimuleras lipolys av perifer fettvävnad av katekolaminerna adrenalin och noradrenalin (Verbrugge & Bakovic, 2013). Utsöndring av adrenerga substanser vid sjukdom eller stress skulle också kunna bidra till ökad lipolys (Brown *et al.*, 2000).

Fettvävnaden är inte enbart en lagringsplats för fett, utan utsöndrar aktivt ett antal cytokiner som kallas adipokiner. Dessa kan påverka lipidmetabolismen både direkt och indirekt, dels genom att påverka vävnadens känslighet för insulin och dels genom att påverka fettinnehållet i andra vävnader än fettväv (Mazaki-Tovi, 2013). Vid FHL sker en ökning av halten leptin, en av dessa adipokiner, vilket inte sker vid andra leversjukdomar (Valtolina & Favier, 2016). Feta katter har förhöjda nivåer av leptin, vilket tyder på en viss leptinresistens. Ökningen av leptinhalten hos katter med FHL skulle kunna tyda på ett förvärrande av den leptinresistens som redan finns hos feta katter, och detta skulle kunna bidra till FHL. Fetma anses allmänt vara en av de främsta riskfaktorerna för FHL. Detta skulle kunna bero på den större mängden lagrat fett som kan mobiliseras vid svält, men även på en viss insulinresistens kopplad till övervikt eller ett större fettinnehåll i levern till att börja med (Mazaki-Tovi *et al.*, 2013). Efter att fettsyrorna nått levern kan de genomgå tre olika processer: betaoxidation, lagring i vakuoler eller esterifiering till triglycerider och utsöndring som VLDL (Clark & Hoenig, 2016).

Minskad betaoxidation av fettsyror

Betaoxidationen av fettsyror kan ske i mitokondrierna eller peroxisomerna i levern. Antalet peroxisomer minskar hos katter med FHL, och minskningen i antal är relaterad till hur länge katten får i sig suboptimala mängder näring (Ibrahim *et al.*, 2000). Taurinbrist har föreslagits vara en bidragande orsak till FHL, och en möjlig mekanism skulle kunna vara försvagade peroxisommembran då taurin är involverat i membranfunktion och stabilitet. Peroxisomerna skulle även kunna skadas av oxidativ stress (Brown *et al.*, 2000), vilket katter är predisponerade för (Center, 2005). Oxidativ stress är definierat som en obalans mellan antalet oxiderande föreningar och antalet antioxidanter i kroppen. Glutation är den antioxidant som det forskats mest kring på smådjurssidan (Webb & Twedt, 2008). Hepatocyterna producerar stora mängder glutation, vilket är nödvändigt då levern är extra utsatt för oxidativ skada vid detoxifiering av olika ämnen och vid kolestatiska sjukdomar som resulterar i lipidperoxidering (Center *et al.*, 2002). I en studie gjord av Center *et al.* (2002) hade tre av fyra katter med hepatisk lipidosis sänkta halter av glutation. Hos andra djur har ett förvärrande av oxidativ stress i mitokondrierna observerats vid svält när vävnaden redan är utsatt för annan skada, vilket skulle kunna vara relevant vid FHL som ofta föregås av annan sjukdom (Center 2005).

Den essentiella aminosyran metionin och dess coenzym SAME kan fungera som prekursorer för L-karnitin, en nödvändig komponent vid transport av fettsyror in i mitokondrien. En brist på L-karnitin vid minskat födointag har föreslagits vara en bidragande orsak till ackumuleringen av fettsyror i levern (Valtolina & Favier, 2016). Studier där halten L-karnitin i olika vävnader hos katter med FHL uppmätts stödjer dock inte denna hypotes (Armstrong & Blanchard, 2009). Det är emellertid oklart om den befintliga mängden är tillräcklig för att hantera de metaboliska omständigheterna, och en ökad överlevnad har rapporterats hos katter med FHL som administrerats L-karnitin under behandlingen (Center, 2005). I en studie av Ibrahim *et al.* (2003) observerades en snabbare viktnedgång hos katter som tillfördes karnitin under behandlingen, men dess effekt var inte tillräcklig för att korrigera obalansen i fettsyrametabolismen. Förutom ett suboptimalt intag av färdigt L-karnitin och metionin vid svält kan även B-vitaminbrist bidra till minskade halter L-karnitin (Center, 2005).

Ytterligare en möjlig mekanism för minskad betaoxidation är en brist på LCPUFA's som bland annat behövs vid syntesen av mitokondriernas membran. Då aktiviteten hos framförallt delta6-desaturas är låg hos katter har de en begränsad förmåga att kompensera för ett lågt intag av LCPUFA's i födan. Icke funktionella mitokondrier skulle då bidra till en minskad betaoxidation (Ibrahim *et al.*, 2000). LCPUFA's är dock även inblandade i en rad andra processer. Både n3-LCPUFA's och n6-LCPUFA's kan ha en inverkan på fettsyraoxidation och lagring av triglycerider genom att påverka olika transkriptionsfaktorer. n-3 LCPUFA's tenderar dock att i högre grad än n6-LCPUFA's öka fettsyraoxidationen mer än lagringen av triglycerider (Valtolina & Favier, 2016). Vid FHL är halterna låga av båda typerna av LCPUFA (Ibrahim *et al.*, 2000). Vid hepatisk lipidosis hos andra obligata karnivorer (amerikansk mink och europeisk iller) har dock en ökning av halten n6-LCPUFA's i förhållande till n3-LCPUFA's observerats, vilket har föreslagits ligga bakom en minskad fettsyraoxidation samt en ökad syntes av triglycerider och fettsyror. Huruvida samma

förändring i förhållandet mellan de olika LCPUFA's förekommer även hos katt har inte undersökts, men det tros vara möjligt (Valtolina & Favier, 2016).

Minskad utsöndring av VLDL från levern

Utsöndringen av VLDL från levern kräver apolipoprotein, varför en minskad utsöndring till följd av proteinbrist vid svält har föreslagits som en mekanism vid fettackumulering i levern (Armstrong & Blanchard, 2009). En annan möjlig mekanism för minskad utsöndring skulle kunna vara ett minskat antal av de organeller som sköter utsöndringen då hepatocyterna expanderar till följd av en ökad inlagring av triglycerider (Center, 2005). Denna hypotes är dock minde sannolik då halten triglycerider, VLDL och LDL ökar i plasma vid FHL, vilket snarare tyder på en ökad utsöndring från levern (Blanchard *et al.*, 2004). Det är emellertid oklart om denna ökade utsöndring är tillräcklig för att kompensera för den ökade ackumuleringen av fettsyror (Ibrahim *et al.*, 2003). Hastigheten med vilken VLDL bildas och utsöndras kan inte ökas hur mycket som helst, men esterifieringen av fettsyror till triglycerider som lagras i levern har ingen sådan begränsning (Brown *et al.*, 2000). Den ökade halten VLDL i plasma kan även delvis bero på att nedbrytningen av lipoproteiner minskar då en brist på insulin nedreglerar lipoproteinlipas och en förändrad miljö i levern minskar aktiviteten hos hepatiskt lipas (Mazaki-Tovi, 2013). Ett annat förslag är en minskad funktionalitet hos LDL-receptorn som leder till minskad katabolism av LDL och VLDL (Blanchard *et al.*, 2004).

Nysyntes av fettsyror

Det har föreslagits att nybildning av fettsyran palmitat från acetat, en restprodukt vid ofullständig betaoxidation, bidrar till fettackumuleringen vid FHL. Hos friska katter finns palmitat bara i fettvävnaden vilket skulle kunna tyda på en omvandling av hepatocyterna mot en mer fettvävslignande karaktär (Valtolina & Favier, 2016). En ökad mängd palmitat vid FHL skulle kunna stödja hypotesen om en ökad fettsyrasyntes (Hall *et al.*, 1997). I en studie av Ibrahim *et al.* (2000) fann man dock att det inte sker någon betydande ökning av nysyntesen av palmitat vid FHL.

Behandling

Behandlingen av FHL baseras främst på nutritionell support, men även på korrigerande av vätske- och elektrolytförluster samt hantering av en eventuell underliggande sjukdom som orsakade FHL från början (Armstrong & Blanchard, 2009). En rubbad elektrolytbalans har stor inverkan på morbiditet och mortalitet hos patienterna. Låga halter fosfat och kalium bidrar till hemolys av blodceller, muskelsvaghet, enterisk atoni, kräkningar och ventroflexion av nacken, samt kan ge neurologiska symptom vilka lätt blandas ihop med hepatisk encefalopati (Center, 2005). Minskade halter av kalium och fosfat bör korrigeras innan nutritionell support påbörjas, då ökade halter insulin kan sänka halterna av dessa elektrolyter ytterligare (Valtolina & Favier, 2016). Den nutritionella supporten ska vara rik på protein, ha ett medelhögt fettinnehåll men vara fattig på kolhydrater och tillförs oftast genom en NE (nasoesophageal tube), esofagostomi eller ett perkutant gastrostomirör. Det kan även vara fördelaktigt att administrera antiemetika för att få bukt med kräkningarna. Kobalaminbrist kan, om den är allvarlig nog, ge neuromuskulära symptom och bör korrigeras genom

parenteral injektion. Tillförsel av vitamin K kan vara nödvändigt för att förbättra koagulationsförmågan, och ett positivt svar på denna behandling indikerar att en försämrad koagulationsförmåga hos katter med FHL beror på ett minskat intag av vitamin K i födan snarare än minskad produktion av koagulationsfaktorer vid försämrad leverfunktion. Vidare har administrering av en rad andra näringsämnen som exempelvis L-karnitin föreslagits vara fördelaktigt för behandlingen av FHL, men ännu finns inga bevis för att detta skulle ha en betydande effekt (Armstrong & Blanchard, 2009).

DISKUSSION

Trots att patogenesen vid FHL ännu inte är klarlagd råder det ingen brist på teorier inom området. Att fettackumuleringen i levern orsakas av en obalans mellan mobilisering av fettsyror från perifer fettvävnad, nysyntes och betaoxidation av fettsyror samt utsöndringen av lipoproteiner från levern tycks vara accepterat av de flesta, men de bakomliggande mekanismerna är desto mer omstridda.

Att triglyceriderna som lagras i levern har sitt ursprung i den perifera fettvävnaden har bevisats genom studier av lipidkompositionen i de båda vävnaderna (Hall, 1997), och tycks allmänt accepteras som ett faktum. Det råder dock en viss osäkerhet kring betydelsen av insulin för mobiliseringen av fettsyror från perifer fettvävnad. Då insulin hämmar aktiviteten hos hormonkänsligt lipas, enzymet som styr nedbrytningen av lagrade triglycerider till fria fettsyror (Brown *et al.*, 2000), skulle en brist på insulin teoretiskt sett kunna bidra till en ökad frisättning av fria fettsyror till blodet och därmed en ökad inlagring av fett i levern. Studier av insulinhalterna hos katter med FHL har dock inte gett några enhetliga resultat (Mazaki-Tovi, 2013).

En minskning av betaoxidationen av fettsyror förefaller vara den föreslagna patogenicitetsmekanism som får mest uppmärksamhet. Många forskare tycks vara ense om att en minskad betaoxidation troligtvis har en roll i utvecklingen av FHL, men antalet sätt på vilka denna nedsättning kan uppkomma är flera. Betaoxidationen kan ske antingen i mitokondrierna eller peroxisomerna (Ibrahim *et al.*, 2000), och en minskad funktionalitet hos dessa har föreslagits bidra till patogenesen vid FHL. Brist på LCPUFA's som behövs i mitokondriernas membran (Ibrahim *et al.*, 2000) eller brist på taurin som bidrar till membranstabiliteten i peroxisomerna skulle kunna vara bidragande orsaker, liksom oxidativ skada på båda organellerna (Brown *et al.*, 2000) vid en minskad halt av glutation (Center *et al.*, 2000). Vidare har felaktigheter i själva transporten av fettsyror in i mitokondrierna föreslagits vara orsaken till en minskad betaoxidation, och den mest troliga anledningen till detta är en brist på det för processen essentiella ämnet L-karnitin (Valtolina & Favier, 2016). Studier har visat att L-karnitin kan bidra till en snabbare viktnedgång om det administreras till överviktiga katter, men det är ännu inte fastställt huruvida behandling med L-karnitin i fodret bidrar till tillfrisknandet hos katter med FHL (Ibrahim *et al.*, 2003). Bristen på L-karnitin skulle kunna bero både på ett minskat intag av själva ämnet och på ett minskat intag av dess prekursorer metionin och SAMe. En minskad betaoxidation och ökad inlagring av triglycerider i hepatocyterna tros även kunna orsakas av en ökning av halten n6-LCPUFA's i förhållande till n3-LCPUFA's, men det har inte fastställts om detta förändrade förhållande förekommer hos katter med FHL (Valtolina & Favier, 2016). Sammanfattningsvis finns det alltså en lång rad möjligheter att beakta inom detta område. Möjligen är en nedsatt betaoxidation vid FHL resultatet av en kombination av flera eller alla dessa föreslagna mekanismer.

En minskad utsöndring av VLDL från levern till följd av proteinbrist har flera gånger föreslagits vara en orsak till fettackumuleringen i hepatocyterna, men denna hypotes har sedan dess förkastats av många forskare då halten triglycerider i blodet bevisligen stiger snarare än

sjunker vid FHL (Blanchard *et al.*, 2004). Det har dock föreslagits att den ökade halten triglycerider i blodet delvis beror på en minskad aktivitet hos de enzymer som bryter ned lipoproteinerna (Mazaki-Tovi *et al.*, 2013) vilket möjligen skulle kunna ge en falsk bild av hur stor utsöndringen från levern faktiskt är. Även en minskad funktionalitet hos LDL-receptorn skulle kunna ge en minskad katabolism av lipoproteinerna i blodet (Blanchard *et al.*, 2004).

Sammanfattningsvis finns det en lång rad möjliga patogenicitetsmekanismer vid FHL, och mycket som fortfarande behöver undersökas. Att kattens unika metabolism spelar en stor roll för dess oförmåga att hantera längre perioder av svält verkar mycket troligt med stöd av de många föreslagna patogenicitetsmekanismer som omfattar brist på olika näringsämnen. I syfte att förbättra behandlingen och öka överlevnaden vid FHL krävs ytterligare studier kring nyttan med olika kosttillskott vid nutritionell support, exempelvis taurin och L-karnitin. Även betydelsen av insulin och förhållandet mellan n6-LCPUFA's och n3-LCPUFA's för utvecklingen av FHL skulle behöva utredas ytterligare.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Armstrong, JP., Blanchard, G. (2009). Hepatic Lipidosis in Cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 39: 599-616.
- Blanchard, G., Paragon, M., Sérougne, C., Férézou, J., Milliat, F., Lutton, C. (2004). Plasma lipids, lipoprotein composition and profile during induction and treatment of hepatic lipidosis in cats and the metabolic effect of one daily meal in healthy cats. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 88: 73-87.
- Brown, B., Mauldin, GE., Armstrong, J., Moroff, SD., Mauldin, GN. (2002). Metabolic and Hormonal Alterations in Cats With Hepatic Lipidosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14: 20-26.
- Center, SA. (2005). Feline Hepatic Lipidosis. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 35: 225-269.
- Center, SA., Warner, KL., Hollis N. (2002). Liver glutathione concentrations in dogs and cats with naturally occurring liver disease. *American Journal of Veterinary Research*, 63: 1187-1197.
- Center, SA., Crawford, MA., Guida, L., Hollis, N., King, J. (1993). A Retrospective Study of 77 Cats With Severe Hepatic Lipidosis: 1975-1990 . *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7: 349-359.
- Chan, D. (2009). THE INAPPETENT HOSPITALIZED CAT: Clinical approach to maximizing nutritional support. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11: 925-933.
- Clark, M., Hoenig, M. (2016). Metabolic Effects of Obesity and Its Interaction with Endocrine Diseases. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 46: 797-515.
- Grant Maxie, M. (2016). *Jubb, Kennedy and Palmer's Physiology of Domestic Animals*, 6:e upplagan. St. Louis, Missouri. Elsevier.
- Hall, JA., Barstad, LA., Connor, WE. (1997). Lipid Composition of Hepatic and Adipose Tissues From Normal Cats and From Cats With Idiopathic Hepatic Lipidosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11: 238-242.
- Ibrahim, WH., Bailey, N., Sunvold, GD., Bruckner, GG. (2003). Effects of carnitine and taurine on fatty acid metabolism and lipid accumulation in the liver of cats during weight gain and weight loss. *American Journal of Veterinary Research*, 64: 1265-1277.
- Ibrahim, WH., Szabo, J., Sunvold, GD., Kelleher, JK., Buckner, GG. (2000). Effect of dietary protein quality and fatty acid composition on plasma lipoprotein concentrations and hepatic triglyceride fatty acid synthesis in obese cats undergoing rapid weight loss. *American Journal of Veterinary Research*, 61: 566-572.
- Makazaki-Tovi, M., Abood, SK., Segev, G., Schenck, PA. (2013). Alterations in Adipokines in Feline Hepatic Lipidosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27: 242-249.
- Szabo, J., Ibrahim, HW., Sunvold, GD., Bruckner, GG. (2003). Effect of dietary protein quality and essential fatty acids on fatty acid composition in the liver and adipose tissue after rapid weight loss in overweight cats. *American Journal of Veterinary Research*, 64: 310-315.
- Valtolina, C., Favier, RP. (2016). Feline hepatic lipidosis. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.11.014>
- Verbrugge, A., Bakovic, M. (2013). Peculiarities of One-Carbon Metabolism in the Strict Carnivorous Cat and the Role in Feline Hepatic Lipidosis. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute*, 5: 2811-2835.
- Webb, C., Twedt, D. (2008). Oxidative Stress and Liver Disease. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 38: 125-135.

Zoran, DL. (2002). The carnivore connection to nutrition in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221: 1559-1567.