

# **Njurfunktion hos hypertyreoida katter**

*En jämförelse mellan serumkreatinin och serumcystatin C*

**Helena Sixtensdotter Sandberg**

**Handledare: Bernt Jones  
Inst. för kliniska vetenskaper  
Biträdande handledare: Birgitta Andréén  
Inst. för kliniska vetenskaper**

---

**Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och  
husdjursvetenskap  
Veterinärprogrammet**

**Examensarbete 2008:43  
ISSN 1652-8697  
Uppsala 2008**

Summary.....	1
Inledning.....	1
Litteraturoversikt.....	2
Etiologi .....	2
Klinik .....	5
Symtombild.....	5
Diagnos .....	7
Njurpåverkan.....	8
Hjärt- och kärlpåverkan .....	9
Behandling .....	10
Cystatin C.....	12
Material och metoder.....	14
Fallselektion .....	14
Utförande .....	14
Resultat .....	14
Diskussion.....	16
Sammanfattning .....	17
Litteraturförteckning .....	18

## Summary

Hyperthyroidism and chronic kidney failure (CKD) are common diseases in older cats. It can be difficult to evaluate kidney function in cats suffering from both conditions simultaneously. In the daily clinic serum creatinine is the analysis of choice when evaluating kidney function and secondary glomerular filtration rate (GFR). This marker does not, however, detect kidney damage until about 75 % of the function is lost. There are several other techniques available when investigating GFR but none are readily available for the small clinic. It would be of great interest if there was a marker that could be analyzed from a simple blood sample and that illustrates GFR better than serum creatinine.

Since several years there is such a marker available in human medicine, serum cystatin C (CysC) that has been claimed to be superior to serum creatinine. The present study was performed to evaluate kidney function in hyperthyroid cats and whether CysC is useful in cats also. Samples from 32 consecutive cats (8 euthyroid and 24 hyperthyroid) were selected and analyzed for serum creatinine and CysC. The hyperthyroid cats had all been treated with either methimazole or radioactive iodine. The results of this study indicate a correlation between serum creatinine and CysC in cats. The euthyroid cats had generally lower serum levels of both creatinine and cystatin C than cats in the hyperthyroid group. Noticeably cats in both groups seemed to have higher levels of CysC than humans.

Further studies are required before CysC can be an alternative to serum creatinine in daily practice considering kidney function in cats. There is also a need for establishing reference values in cats.

## Inledning

Hypertyreoidism och kronisk njursvikt är två av de vanligaste sjukdomarna hos medelålders till äldre katter. Det kan vara svårt att bedöma njurfunktionen med de analyser som används idag hos katter som har båda sjukdomarna parallellt. I kliniken analyseras vanligen S-kreatinin för att åskådliggöra njurens funktion. Även urindensitet och S-urea kan ge användbar information. Analys av S-kreatinin detekterar dock inte njurskada förrän cirka 75 % av njurfunktionen är borta. Detta får anses vara en mycket dålig sensitivitet för ett diagnostiskt test. Det har under senare år tagits fram en analys av serumcystatin C (S-cystatin C) för förbättrad njurfunktionsdiagnostik hos människa. S-cystatin C speglar den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) bättre än S-kreatinin.

Syftet med den här studien är att undersöka om S-cystatin C är en bättre markör för njurfunktion hos katt liksom hos människa och hund. Och i så fall hur njurvärdena ser ut hos katter med hypertyreos.

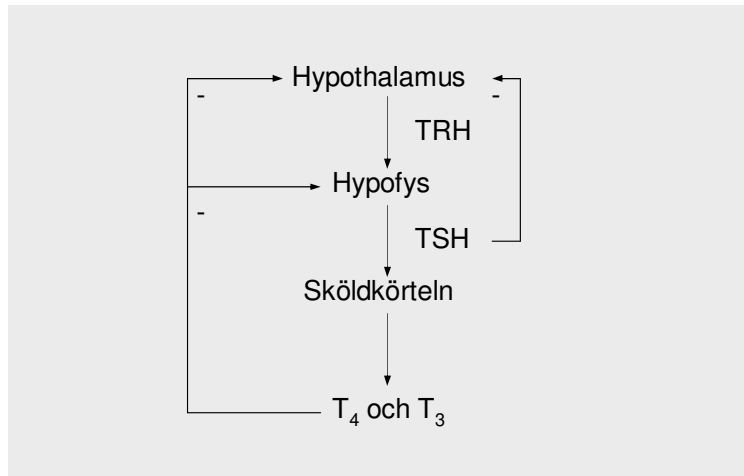
Tanken med studien var från början att analysera blodprover hos katter före och efter behandling mot hypertyreoidism med avseende på TT<sub>4</sub>, S-kreatinin och cystatin C. Jämförelse skulle göras för att se om och i så fall hur njurvärdena förändrades. Det visade sig dock att det inte fanns underlag för den ursprungliga planen varför inriktningen ändrades (se Material och Metoder, sid 14).

## Litteraturöversikt

### Etiologi

Hypertyreoidism beskrevs första gången på katt i slutet på 70-talet (13) och är idag den vanligaste endokrina rubbningen hos äldre katter (1, 16). Det är en multisystemisk sjukdom och de kliniska symtom som kan observeras orsakas av förhöjda serumkoncentrationer av de två aktiva tyroideahormonerna, tyroxin (T<sub>4</sub>) och trijodotyronin (T<sub>3</sub>), och den effekt de har på olika organsystem (1). Sjukdomen beror så gott som alltid på inre, kronisk patologi i sköldkörteln (23). Den vanligaste förändring som observerats histologiskt är nodulär adenomatös hyperplasi liknande de förändringar som ses hos människa med giftstruma. Neoplasier är mindre vanligt men förekommer i form av tyroideaadenom alternativt –carcinom.

Hos cirka 20 % av katterna är endast den ena tyroidealoben affekterad (12, 23) medan det hos övriga ses patologi i båda loberna. Om förändringarna är unilaterala atrofierar den icke-affekterade loben på grund av negativ feedback från den höga koncentrationen av cirkulerande tyroideahormon.



Figur 1. Endokrina reglermekanismer för sköldkörteln.

Sköldkörtelloberna är vanligen assymetriskt förstörade hos katter med bilateral tyroideahyperplasi (12, 23). Tyroidea är inte alltid palperbar även om den är större än normalt då den hyperaktiva sköldkörtelvävnaden hos 3-5% av katterna återfinns i kraniala mediastinum. Det är inte klarlagt om det rör sig om ektopisk tyroideavävnad eller om det är en normalt placerad men förstörad tyroidea som förflyttat sig nedåt med hjälp av gravitation.

Det finns ett antal föreslagna teorier gällande patogenesen för denna ”nya” sjukdom. En tänkbar förklaring till att allt fler katter får hypertyreos är ökad ålder, katter lever längre idag än för 30-40 år sedan och ”hinner” därmed få sjukdomen. Ökad medvetenhet skulle också kunna anföras som orsak. Edinboro och medarbetare publicerade en studie 2004 som visar att hög ålder hos katterna eller en ökad medvetenhet inte ensamt kan förklara den ökade prevalensen (12). Det måste finnas flera bakomliggande faktorer.

Ferguson tog upp tänkbara etiologier till hypertyreoidism hos katt vid ECVIM-kongressen i Amsterdam 2006 (13) enligt nedan:

Möjliga endogena faktorer:

- Autoimmunitet: hos hypertyreoida katter har man letat efter tyreoidastimulerande immunoglobuliner (TSI) och tillväxtstimulerande immunoglobuliner (TGI) för att se om det finns en autoimmun bakgrund liknande den vid Graves' sjukdom. Detta är den vanligaste formen av hypertyreoidism hos människa och karakteriseras av diffus hyperplasi av sköldkörteln (23). I dagsläget har man inte hittat några övertygande bevis på att den formen skulle förekomma hos katter (13). Om tyreoidavävnad transplanteras från katter med hypertyreos till nakenmöss fortsätter vävnaden att växa och vara hyperaktiv. Den ser histologiskt ut som hos donatorn. Detta beteende har tyreoidavävnad från människor med giftstruma men inte hos människor med Graves' sjukdom där vävnaden återfår normal funktion efter transplantation då värden saknar tyreoidastimulerande autoantikroppar.
- Mutation i G-protein och/eller överuttryck: tyreoidacellerna har TSH-receptorer på cellytan. När dessa aktiveras triggas guanosintrifostatbindande protein (G-protein) som i sin tur reglerar cAMP i cellerna (27). Ökat intracellulärt cAMP leder till tillväxt och differentiering av tyreoidacellerna och därmed ökad sekretion av tyreoidahormoner. Blir det något fel i detta signalsystem kan det ske en okontrollerad tillväxt och, som en följd av detta, hypertyreos. Denna mekanism finns beskriven hos människa med hypertyreoidism. G-protein delas in i familjer, två av dessa är inhibitoriska G-protein ( $G_i$ ) och stimulatoriska G-protein ( $G_s$ ). Ward och medarbetare (27) jämförde tyreoida från hypertyreoida katter med eutyreoida för att se om det var någon skillnad i  $G_{i1-3}$  hos grupperna. De kunde då observera att framför allt  $G_{i2}$  var signifikant lägre i hyperaktiva sköldkörtlar än i eutyreoida och som en följd av detta relativt sett ökat  $G_s$ . Hos de övriga inhibitoriska G-proteinerna iaktogs inga signifikanta skillnader mellan grupperna. Resultaten i studien tyder på att felaktigheter i signalsystem kan vara en del i patogenesen för hypertyreos hos katt.
- Eutyreoid struma: 90 % av humana patienter med hyperfunktionell tyreoidavävnad har eutyreoid struma innan de blir hypertyreoida (13). I en studie av 40 äldre katter som blivit diagnostiserade med struma under en vanlig hälsoundersökning trots att de hade normalt totalt  $T_4$  ( $TT_4$ ) eller fritt  $T_4$  ( $fT_4$ ) hade samtliga någon patologi i sköldkörteln och då framförallt adenomatös hyperplasi.

Möjliga miljö- eller nutritionella faktorer:

- Dietärt jod: i amerikanska studier har man upptäckt att flertalet kattfoder har högt jodinhåll (13). Detta påverkar serumkoncentrationen av fritt T4 negativt. Det är dock mindre troligt att det skulle orsaka de adenomatösa förändringar som iaktas i tyreoidea vid hypertyreos.
- Epidemiologiska studier: i olika undersökningar har flera riskfaktorer identifierats när det gäller utvecklande av hypertyreoidism hos katt såsom återkommande behandlingar med loppmedel och exponering för olika bekämpningsmedel. Katter som vistas inomhus, är av icke siamesbesläktad ras samt utfodrats med burkmat har också större risk att drabbas av sjukdomen. Senare studier har specificerat att det är de kattmatsburkar med ”pop-top” som ger störst risk för att utveckla hypertyreoidism och då specifikt de mjukgörare, så kallade ftalater, som används i plastfilmen på insidan av burkarna. Honkatter som utfodrats med burkmat löper större risk än hankatter på samma foderstat (12).



Bild 1.

Burkmat är en riskfaktor för att utveckla hypertyreos hos katt.

Foto: Millenium Images/Millenium.

I augusti 2007 kom en rapport från US Environmental Protection Agency baserad på en studie där flamskyddsmedel utpekades som en orsak till signifikant ökad frekvens av tyroideasjukdom hos katter i USA (11). Flamskyddsmedel innehåller ofta polybromerade dietylenrar (PBDE) som kan härma tyreoideahormon i kroppen. Substanserna finns i allt från mattor och möbler till kattmat på burk. Bakgrunden till att just katterna drabbas skulle vara att de håller sig närmare golvet än människor och därmed blir mer utsatta för PBDE som bland annat återfinns i damm. PBDE började användas i de amerikanska hemmen för runt 30 år sedan för att minska risken för brand vilket sammanfaller med tidpunkten då sjukdomen började rapporteras på katt.

Det finns flera substanser som faller under det gemensamma namnet PBDE. De som är inkluderade i den amerikanska studien har aldrig varit tillåtna i Sverige (Bernt Jones, personligt meddelande, 2007) och kan därför inte förklara sjukdomen hos svenska katter.

## Klinik

### Symtombild

Den typiska hypertyreoida patienten som presenteras för veterinären är en äldre katt (4 till 22 år, medeltal runt 12-13 år ) som magrar av trots god aptit (12). Hypertyreoidism liksom kronisk njursvikt är vanliga sjukdomar hos äldre katter. Avmagring och därmed minskad muskelmassa kan leda till sänkt koncentration av S-kreatinin vilket kan försvåra en eventuellt diagnos av underliggande njursjukdom (10).



Bild 2.

Avmagring ses vanligen hos den hypertyreoida katten.

Foto: Jan Rietz/Tiofoto.

Färre än 5 % är yngre än 8 år (23). Djurägaren kan också ha observerat att katten blivit piggare och leker mer än vanligt. Vid intervju kan andra symtom förekomma enligt tabell nedan.

Tabell 1 . Förekommande symtom hos hypertyreoida katter. Efter Peterson et al (1989).

Kliniska fynd	Andel katter i procent
Avmagring	95-98
Hyperaktivitet	68-81
Polyfagi	65-75
Takykardi	57-65
Polyuri/polydipsi	45-55
Blåsljud vid hjärtauskultation	10-54
Kräkning	33-50
Diarré	30-45
Ökad fecesvolym	13-28
Minskad aptit	19-28
Letargi	15-25
Flämtande andning	13-28
Muskelsvaghet	15-20
Muskeltremor	15-30
Hjärtsvikt	10-15
Dyspné	10-15

De symtom som observeras är resultat av tyreoidhormonernas påverkan på olika organsystem (23). Tyreoidhormonerna reglerar metaboliska processer, från värmeproduktion till kolhydrat-, protein- och fettmetabolism, i så gott som alla organsystem i kroppen (12). Ökad energimetabolism och värmeproduktion orsakar den ökade aptiten, viktnedgång, muskelförlust, svaghet, värmeintolerans och lindrigt ökad kroppstemperatur. Tyroxin och trijodotyronin interagerar även med CNS; ökat sympatikuspåslag leder till hyperaktivitet eller nervositet, beteendeförändringar, muskeltremor och takykardi. Symtomen kan vara lindriga till kraftiga och modifieras med durationen av hypertyreoidismen, förekomst av åtföljande abnormiteter i olika organsystem samt kroppens förmåga att svara på överskottet av tyreoidhormon. På grund av den multisystemiska effekten ses vanligen symtom från flera organsystem. Eftersom symtomen varierar kan inte en säker diagnos ställas enbart baserat på dessa. Det händer att katter blir feldiagnosticerade då hypertyreos delar kliniska symtom med flera andra sjukdomar.

Hypertyreoida katter har i 90 % av fallen palperbar förstorad sköldkörtel (12, 23). Detta är dock inte patognomoniskt för sjukdomen då detta fynd kan göras även på i övrigt symtomfria katter. Ibland misstas också andra förstorade anatomiska strukturer för tyreoida. Tyreoida sitter löst mot trakea och tillåts därför glida nedåt när den blir tyngre, det är ej ovanligt att den hittas i kraniala bröstapperturen. För att palpera tyreoida sträcks halsen genom att föra huvudet något bakåt. Tumme och pekfinger förs ventralt på vardera sidan om trakea från larynx till kraniala bröstapperturen. Om sköldkörteln ej är palperbar kan detta bero på att den glidit in i främre mediastinum (12).



## *Diagnos*

Misstanke om hypertyreoidism fattas vanligen efter anamnes och klinisk undersökning. Diagnosen verifieras i kliniken med blodprov. Analys av  $TT_4$  ger oftast ett säkert svar på om hypertyreos föreligger eller ej. Det har dock visat sig att nivån kan fluktuera i blodet och därför kan katter med lindrig hypertyreoidism ligga inom referensintervallet (5). Analys av  $T_3$  görs inte i rutindiagnostiken, 25 % av hypertyreoida katter har ett S-trijodotyronin inom referensvärdet (22). Detta jämfört med de upp till 10 % drabbade katter med både  $TT_4$  och  $T_3$  normalt. Runt 2 % av katter med hypertyreos har konstant normalt  $TT_4$  (5). I sådana fall kan det behöva göras ett  $T_3$ -suppressionstest eller tyrotropinfrisättande hormon (TRH)-stimulering för diagnos. Båda testerna har dock nackdelar (22). Det förstnämnda tar 3 dagar att utföra under vilka  $T_3$  skall tillföras oralt flera gånger. TRH-stimulering tar inte lika lång tid, "bara" 4 timmar, men det är stor risk för biverkningar efter administration av TRH. Det är inte ovanligt att katten saliverar, kräks, defekerar och får takypné vilket visserligen inte är livshotande men kan upplevas obehagligt för både katt och vårdare. Av dessa skäl skulle det vara av vikt med enklare, mer lätthanterliga test.

Så gott som allt cirkulerande tyroxin är bundet till bärarprotein i en reversibel jämvikt med endast en liten del obundet, dvs fritt, hormon (22). De flesta kommersiellt tillgängliga test mäter totalt  $T_4$  vilket innebär både fritt och proteinbundet tyroxin. Endast den obundna fraktionen kan diffundera över cellmembran och utöva metabolisk effekt. Därför borde analys av  $fT_4$  ge en bättre bild av tyreoidens funktion.

Den fria fraktionen påverkas inte heller av icke sköldkörtelrelaterade sjukdomar eller administrering av läkemedel som kan ge falskt lågt  $TT_4$ . Med dessa faktorer i åtanke är analys av  $fT_4$  ett mer sensitivt diagnostiskt test än bestämning av  $TT_4$  hos katter med lindrig hypertyreoidism eller med annan parallell sjukdom. I en studie på katt har man dock iakttagit att det är relativt stor risk för falskt positiva diagnoser om enbart fritt tyroxin analyseras. Det går därför inte att ställa diagnos baserat enbart på ett högt  $fT_4$ .

Det finns ett klart samband mellan högt alaninaminotransferas (ALAT), alkaliskt fosfatase (ALP), aspartataminotransferas (ASAT) och höga koncentrationer av tyreoidhormoner i blodet (5). Dessa biokemiska förändringar är sensitiva men inte särskilt specifika indikatorer på hypertyreoidism. Det är oklart vad enzymstegringarna beror på, histologiskt ses endast lindriga och ospecifika förändringar i levern (23). ALAT är det enda leverspecifika av dessa enzymer hos katt, troligen bidrar andra enzymsystem till koncentrationsökningarna.

Hypertyreoida katter har ofta stressleukogram med leukocytos och eosinopeni (23). Lindrig till måttlig erythrocytos är vanligt och förklaras med direkt påverkan av tyreoidhormonerna på den röda benmärgen samt ökad produktion av erythropoietin.

Urinprov är bra att ha med i rutindiagnostiken för katter med symtom på hypertyreos. Tyreoidhormon har en diuretikaliknande effekt varför hypertyreoida katter kan ha låg U-densitet och polydipsi (15).

Scintigrafi är en bilddiagnostisk metod som kan vara till hjälp vid diagnostisering av hypertyreos hos katter med normalt TT<sub>4</sub> och/eller icke palperbar tyreoidea (21). Det ger en bra bild av storlek och lokalisation på sköldkörteln samt om ektopisk vävnad finns. Metoden innebär intravenös tillförsel av en radionuklid som koncentreras i tyreoidea, vanligen används perteknetat (<sup>99m</sup>Tc).

### *Njurpåverkan*

En viktig differentialdiagnos till hypertyreos hos äldre katter är njursvikt som ofta visar sig i samma ålder och kan ge liknande symtom (1, 9, 16). Båda sjukdomarna kan även förekomma hos samma katt och symtomen kan överlappa vilket gör det svårt att bedöma njurvårderna. I en studie på 167 katter hade 14 % samtidig njursjukdom (9). Runt 30 % hade azotemi efter behandling mot hypertyreoidism. Avmagring ger mindre muskelmassa vilket leder till minskad produktion av kreatinin och det bidrar till sänkt S-kreatinin hos den obehandlade hypertyreoida katten (9, 10). Ett tillstånd som hypertyreos kan bidra till att kronisk njursvikt utvecklas eller försämras (9).

Glomerulär filtrationshastighet (GFR) är allmänt accepterad som den bästa indikatorn på njurfunktion (7). De så kallade ”golden standard”-metoderna när det gäller att mäta GFR går ut på att mäta plasma clearance av olika substanser som <sup>51</sup>Cr-EDTA, iothalamate eller iohexol. Dessa analyser kräver dock injektion av ett exogent ämne och är tidskrävande, dyra och/eller opraktiska att utföra kliniskt, speciellt inom veterinärmedicinen (4, 7).

Serumkreatinin har därför länge använts som ett grovt mått på GFR i den dagliga klinikverksamheten (7). Det är enkelt att analysera men påverkas av många faktorer som inte är relaterade till njurarnas funktion t.ex. ålder, kön, muskelmassa, diet, ras och hydreringsgrad. Den tubulära kreatininsekretion får också betydelse då GFR är sänkt.

Njurfunktionen påverkas av tyroideastatus (9). Genom ino- och kronotropa effekter kan överskott av tyreoideahormon leda till ökad cardiac output (CO). Vidare minskar den vaskulära resistansen pga arteriell dilatation i perifera kärl. Detta leder till att renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) stimuleras vilket ytterligare bidrar till ökad CO. Som följd av dessa processer kan ett ökat renalt blodflöde (RBF) observeras och även förhöjd GFR. Det sistnämnda tros vara ett resultat av ökat CO och intrarenal vasodilatation och leder till en sänkning av S-urea- och -kreatininkoncentrationen. Det sker även en påverkan på elektrolytpumpar, den tubulära absorptions- och sekretionsförmågan och njurens struktur. Hos råttor och människa leder hypertyreos till ökad natrium- och klorid-reabsorption i proximala tubuli samt Henles slynga. Njuren har stor kapacitet att klara hemodynamiska förändringar med hjälp av autoregulatoriska mekanismer (14). I studier på människa har det dock observerats en förlust av dessa mekanismer och ökad GFR vid tyreotoxikos. Orsaken till detta är oklar men det kan bero på förändringar i kloridbelastningen i distala tubuli och förlust av den tubuloglomerulära feedbacken via macula densa (15).

Hypertyreoidism kan maskera samtidig njursjukdom genom att höja RBF och GFR (4). Becker och medarbetare (4) såg i en studie signifikant högre GFR (52,2 % i medeltal) hos obehandlade hypertyreoida katter jämfört med friska. Serumurea- och kreatinin-koncentrationerna har ett omvänt förhållande med GFR och används rutinmässigt som ett indirekt mått på GFR hos katt. Kreatinin och urea är dock okänsliga indikatorer på njursvikt då minst 75 % av njurens funktion måste vara borta innan koncentrationerna stiger över referensvärdet. Signifikant njurskada kan finnas trots frånvaro av biokemiska analysfynd. Dessutom påverkas S-urea av andra faktorer än RBF och GFR som ökad proteinkatabolism orsakad av en ökad metabolism vid hypertyreos, högt proteininnehåll i fodret och andra icke-renala sjukdomar. Uppskattning av GFR genom att mäta clearance är en mycket mer sensitiv indikator på njurfunktion än biokemiska rutinanalyser.

Behandling av hypertyreoidism sänker GFR samtidigt som S-kreatinin och -urea stiger (15). Graves och medarbetare föreslog 1994 följande förklaringar till detta;

- Överskottet av tyreoidhormon är njurtoxiskt. Då hormonerna plötsligt sjunker skulle detta påverka njuren på ett negativt sätt.
- Hypertyreosen har maskerat latent njursjukdom som visar sig då tyreoidhormonerna normaliserats. Detta skulle enligt Graves vara den mest troliga förklaringen.
- En kombination av ovanstående.

#### *Hjärt- och kärlpåverkan*

Tyreotoxikos orsakar stora hemodynamiska förändringar i det kardiovaskulära systemet (8). Detta inkluderar ökad kontraktilitet och CO samt minskad systemisk vaskulär resistans (SVR). Bakgrunden till dessa förändringar är en direkt påverkan från T<sub>3</sub> på hjärtats myocyter men även på glatt muskulatur och endotelceller i kärlväggar.

Hypertyreoidismens hemodynamiska effekter är väldokumenterade hos människa och katt (8). Förändringarna på hjärtfrekvensen är ett resultat av både ökad sympatikustonus och minskat parasympatikuspåslag. Detta leder till sinustakykardi. Hos människa är förmaksflimmer frekvent dokumenterat medan det enbart är ett fåtal kattpatienter som visar förmaks- eller kammarraytmi. Hypertyreoida människor har en CO-stegring på 50-300 %. Orsaken till detta är en kombinationseffekt av ökad hjärtfrekvens, kontraktilitet i vänster förmak och blodvolym samt minskad SVR. En liknande respons sker troligen även hos katt baserat på den förstörade hjärtsilhuetten som ses på röntgen. Förändringarna orsakas av ett förstorat vänster förmak men ingen signifikant ökad tjocklek på förmaksväggen har iakttagits. Histologiskt kan interstitiell samt endokardiell fibros observeras liksom disorganiserade myocyter.

Både hypertyreoidism och njursjukdom kan orsaka systemisk hypertension hos katt (14, 26). I de flesta studier har 5-10 % av hypertensiva katter hypertyreoidism (6). Nyare studier visar dock att det verkar vara mindre vanligt än vad som tidigare ansetts (8). Däremot observerades det att runt 20-25 % av katterna utvecklade hypertension efter behandling. Det är oklart om denna förändring är associerad till den försämrade njurfunktionen som uppstår då eutyreoidism uppnåtts.

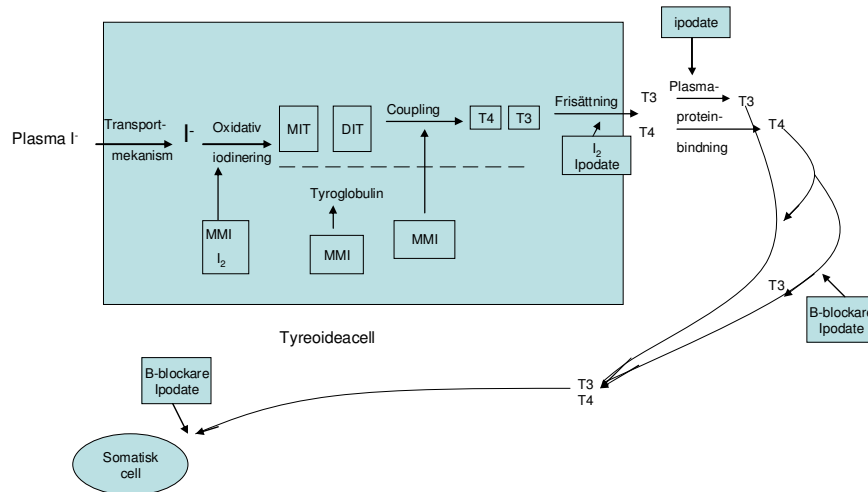
Om katten utvecklar systemisk hypertension kan detta leda till intraglomerulär hypertension, hyperfiltration och bidra till att glomeruloskleros utvecklas (9). Patogenesen till systolisk hypertension hos katter med hypertyreoidism har inte studerats direkt (8). Råttor som behandlats med tyreoiderhormoner får ökat CO och minskad perifer resistans liksom en tendens att spara på natrium då RAAS aktiveras. Följdaktligen sker blodtrycksstegring orsakat av ökat CO som kompensation till perifer resistans. Balansen mellan dessa processer avgör om hypertension utvecklas vid behandling.

### *Behandling*

Hypertyreoida katter tillfrisknar inte spontant utan måste behandlas då de börjat uppvisa tecken på sjukdom (23). Det finns flera behandlingsalternativ tillgängliga; tyreoidektomi, medicinsk behandling med tiamazol (allmänt känt som metimazol) eller tillförsel av radioaktivt jod. Ett fjärde behandlingsalternativ är avlivning.

Förstahandsvalet bland behandlingsalternativen när det gäller hypertyreoidism hos katt är för många kliniker metimazol (4, 21). Det är en billig, lättillgänglig, relativt säker och effektiv behandling (21). Tidigare användes samma beredning som finns tillgänglig för humanpatienter (Thacapzol®, Recip, 5 mg tablett). Sedan några år tillbaka finns det ett godkänt preparat för katt (Felimazole vet, Orion, 5 mg tablett) med samma verksamma substans.

Antityreoidala läkemedel inhiberar syntesen av tyreoiderhormon genom att blockera bindningen av jod till tyrosylgrupper på tyroglobulin samt genom att hindra ihopkopplingen av dessa jodotyrosylgrupper till T<sub>3</sub> och T<sub>4</sub> och därigenom inhibera syntes av tyreoiderhormon (21). Antityreoidala läkemedel blockerar inte frisättandet av lagrat tyreoiderhormon till cirkulationen och det har inte heller någon effekt på neoplasier i tyreoida. Metimazol har extratyreoidala effekter och har visat sig ha välgörande effekter på njurfunktionen hos vissa arter (4). Som exempel kan nämnas att metimazol ökar RBF hos råttor och har visat sig skydda mot cisplatininducerad nefrotoxicitet hos samma art. Således kan det finnas fördelar med metimazol vid behandling av hypertyreoida katter jämfört med tyreoidektomi alternativt radiojodbehandling. Trots dessa möjliga välgörande effekter hos metimazol har det i studier observerats försämrad njurfunktion (sänkt GFR och förhöjt S-kreatinin) efter behandling av hypertyreoida katter (4, 9, 14). Det kan vara en effekt av att samtidig njursjukdom avmaskerats (9). Denna effekt kan även ses hos hypertyreoida katter behandlade med andra metoder. Becker och medarbetare (4) iakttog signifikant sänkt GFR efter behandling av hypertyreoida katter med metimazol tills eutyreoidism infunnit sig. Däremot kunde inte någon åtföljande ökning av S-kreatinin och -urea iaktas vilket flera andra författare beskrivit i tidigare studier. Det kunde i Beckers studie inte säkert bevisas att det fanns någon välgörande effekt av metimazolbehandling på kattens njurfunktion som hos vissa andra arter. Två av katterna (n=22) i den ovan nämnda studien fick förhöjt S-kreatininvärde efter metimazolbehandling. Noteras bör att det var de enda två som hade isostenuri innan behandling. Isostenuri är en tidig indikator på dysfunktion i njuren och kan representera en riskfaktor för att utveckla njursvikt då hypertyreosen är korrigerad.



Figur 2. Verkningsplatser för olika terapier använda vid hypertyreoidism hos katt. MMI = metimazole, MIT = monoiodotyrosin, DIT = diiodotyrosin, T3 = triiodotyrosin, T4 = tyroxin, Iodate = kalciumiodate, I<sub>2</sub> = stabilt jod, I = jodid. Efter Mooney (1997).

Radiojodbehandling (vanligen <sup>131</sup>I) rekommenderas som en säker, enkel och effektiv terapi för hypertyreoidism hos katt (20). Radioaktivt jod koncentreras i tyreoida där det bestrålar och förstör hyperaktiv tyreoidavvävnad. Dessutom berörs inte eventuell atrofisk, normal tyreoidavvävnad, paratyreoidavvävnad eller andra viktiga strukturer i regionen. Över 90 % av katterna blir friska efter en behandling. Terapin kräver dock stationärvård i 7-30 dagar (måndag till fredag på UDS) och det är en kostsam behandling även om det är en engångskostnad. De radioaktiva katterna skall hanteras så lite som möjligt och därför är det en nackdel om de har någon samtidig sjukdom som kräver behandling. Har katten kraftig systemisk påverkan av hypertyreosen kan stabilisering behövas innan radiojodbehandlingen påbörjas.

Tyreoidektomi innebär kirurgiskt avlägsnande av tyreoida, uni- eller bilateralt (20). Det är en extremt effektiv behandling vid hypertyreoidism och en relativt enkel procedur men den kan vara associerad med vissa risker. Om paratyreoida skadas eller avlägsnas av misstag vid bilateral tyreoidektomi kan katten få livshotande hypokalcemi. Andra förekommande komplikationer till operationen är blödning, hjärtarrytmi, Horners syndrom och larynxparalys. Ena tyreoidaloben kan ibland vara dysfunktionell men se frisk ut makroskopiskt. Om en sådan lob lämnas in situ kan den inom några månader bli hyperaktiv och katten blir åter hypertyreoid.

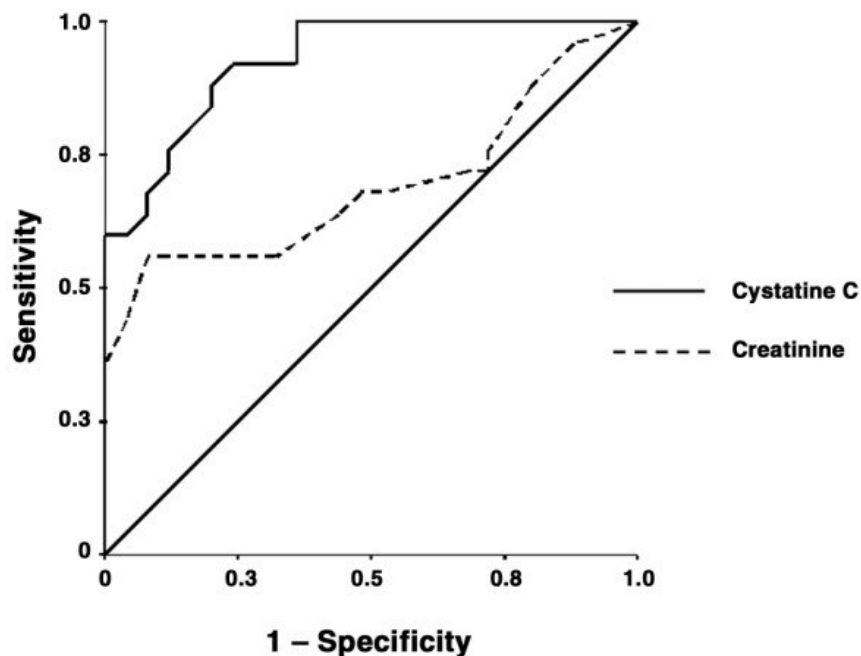
Tyreoidektomi är inte att föredra om det innebär stora risker att söva katten, om samtidig njursjukdom föreligger eller om det är en överhängande risk att katten utvecklar hyperkalcemi (21). Det är inte heller något bra behandlingsalternativ om det finns ektopisk tyreoidavvävnad eller om hypertyreoidismen orsakas av neoplasi där metastaser misstänks. Planeras tyreoidektomi är det en god idé att utföra scintigrafi innan operationen för att få en uppfattning om storlek och lokalisation av tyreoidavvävnaden.

### **Cystatin C**

Cystatin C har varit känt sedan 60-talet (7). Det är ett lågmolekylärt protein (13 kDa) som tillhör familjen cysteinproteas-inhibitorer. Dess funktion är att hämma och reglera nedbrytning av cysteinproteaser. Alla kärnförande celler verkar producera cystatin C, det tillverkas med jämn hastighet och påverkas inte av inflammationstillstånd, kön, ålder, diet eller muskelmassa. Cystatin C filtreras fritt i njuren för att sedan reabsorberas i proximala tubuli och brytas ner. Den konstanta produktionshastigheten i alla vävnader, elimineringen i njuren och den minimala påverkan från yttre faktorer gör cystatin C till en attraktiv endogen biokemisk markör för GFR (17).

Hos människa har observerats en ökning av cystatin C vid tyreoiddysfunktion (7). Risch och medarbetare (25) publicerade en kohortstudie 2001 där administrering av olika immunosupprimerande läkemedels påverkan på cystatin C jämfördes hos njurtransplanterade människor. Resultatet visade att stora doser glukokortikoider (500 mg metylprednisolon sid i tre dagar) gav en kraftig ökning av serumcystatin C. Ökningen var dosberoende, patienter som fick  $\leq 10$  mg metylprednisolon uppvisade inte alls samma kraftiga stegring av cystatin C. Förändringarna var dock övergående då värdena normaliserades inom en vecka efter avslutad behandling. De patienter som behandlades med cyklosporin A enbart eller i kombination med azatioprin uppvisade inte några stegringar av cystatin C. Andra källor uppger att behandling med cyklosporiner till och med kan orsaka en sänkt plasmakoncentration av cystatin C (19).

Flera studier har jämfört S-cystatin C med S-kreatinin och den förstnämnda har visat sig överlägsen som indikator för GFR (7). Cystatin C svarar snabbare än kreatinin när det sker förändringar i GFR och är känsligt för tidiga sänkningar medan kreatinin kan vara inom referensområdet även om GFR har halverats. Även hos hund är S-cystatin C ett bra mått på tidiga förändringar i GFR (2). Det verkar dock som om vissa icke-renala sjukdomstillstånd kan påverka koncentrationen av S-cystatin C vilket bör tas med i beräkningen när man tar fram referensvärden (3).



Figur 3. Sensitivitet och specificitet hos S-kreatinin vs -cystatin C hos människa. Efter Villa et al (2005).

Cystatin C kan hos människa mätas med en immunoassay baserad på kanin eller höns antihuman cystatin C-antikroppar (17). Jensen och medarbetare undersökte i en studie om cystatin C-like immunoreactivity (CLI) kan appliceras på hund samt om hundar med klinisk njurinsufficiens hade högre CLI än kliniskt friska hundar och sådana med icke-renal sjukdom. De kom fram till att så var fallet och att analysmetoden därför även kan användas till hund. Vidare observerades att CLI i medeltal var högre hos hundar med icke-renal sjukdom, dock ej signifikant. Det undersöktes inte närmare vad detta kunde bero på men det spekulerades om att S-CLI till viss del kan bero på ras då de flesta friska hundarna i studien var beaglar. GFR hos hund kan påverkas av dehydreringsgrad. Det kan också tänkas att extracellulärt CLI är högre hos hundar med icke-renal sjukdom utan att GFR är påverkat.

Hos människa har det rapporterats att S-CLI kan påverkas av inflammation och neoplasier men det är ej klarlagt om så är fallet hos hund (18, 24).

## Material och metoder

### Fallselektion

Ursprungligen planerades analys av S-cystatin C på 20 – 25 radiojodbehandlade katter. Men då bara ett fåtal prover skickades in för undersökning valdes 32 konsekutiva serumprover ut från katter som skickats till klinisk kemiska laboratoriet på universitetsdjursjukhuset (UDS) för TT<sub>4</sub>-analys. De prover som valdes ut måste ha en volym som medgav analys av S-cystatin C och S-kreatinin förutom TT<sub>4</sub>. Proverna delades in i en kontrollgrupp bestående av 8 katter där TT<sub>4</sub> analyserades men inte var för högt, dvs friska katter med avseende på hypertyreoidism.

Dessa katter var yngre än de övriga då det inte fanns provmaterial från katter i samma åldersgrupp som de behandlade katterna. De 24 behandlade katterna i försöksgruppen har alla behandlats för hypertyreoidism med antingen tiamazol eller radiojod (12 katter vardera). Det framgår inte av remisserna när behandlingen är utförd/påbörjad. Medelåldern ( $\pm$  en standardavvikelse) i försöksgruppen är  $14 \pm 2,7$  år med en spridning mellan 9 och 17 år. I kontrollgruppen är samtliga katter under 5 år. Endast ett blodprov per katt har analyserats.

### Utförande

Blodprover från de 32 utvalda katterna har analyserats på Akademiska sjukhuset i Uppsala med avseende på S-cystatin C. S-kreatinin och TT<sub>4</sub> är analyserat på klinisk kemiska laboratoriet, UDS i Uppsala med undantag för TT<sub>4</sub>-prover från två av katterna i försöksgruppen som är analyserade på ett annat laboratorium. Cystatin C har analyserats med en metod avsedd för människa där immunopartiklar täcks av renade hönsantikroppar mot cystatin C på polystyrenpartiklar. Mätningarna utfördes på en Architect ci8200-analysator med primär våglängd 548 nm och sekundär våglängd 700 nm.

### Resultat

Tio av de behandlade katterna låg fortfarande högt i TT<sub>4</sub> (referensvärde 15-35 nmol/L, UDS) vid provtagningstillfället. En av kontrollerna hade TT<sub>4</sub> på 37 nmol/L, dvs strax över referensvärdet. Sex behandlade katter låg under referensvärdet. Övriga åtta i försöksgruppen samt sju i kontrollgruppen var eutyreoida.

Sex katter hade S-kreatinin över referensvärdet (60-170  $\mu$ mol/L för katt), alla dessa var i försöksgruppen. Medelvärde för S-kreatinin var  $144 \pm 53,9$   $\mu$ mol/L. Två av katterna med högt S-kreatinin var fortfarande hypertyreoida efter behandling, två eutyreoida och två hypotyreoida. Det gick inte att se någon skillnad på S-kreatinin-koncentration vid jämförelse mellan de två behandlingsmetoderna.

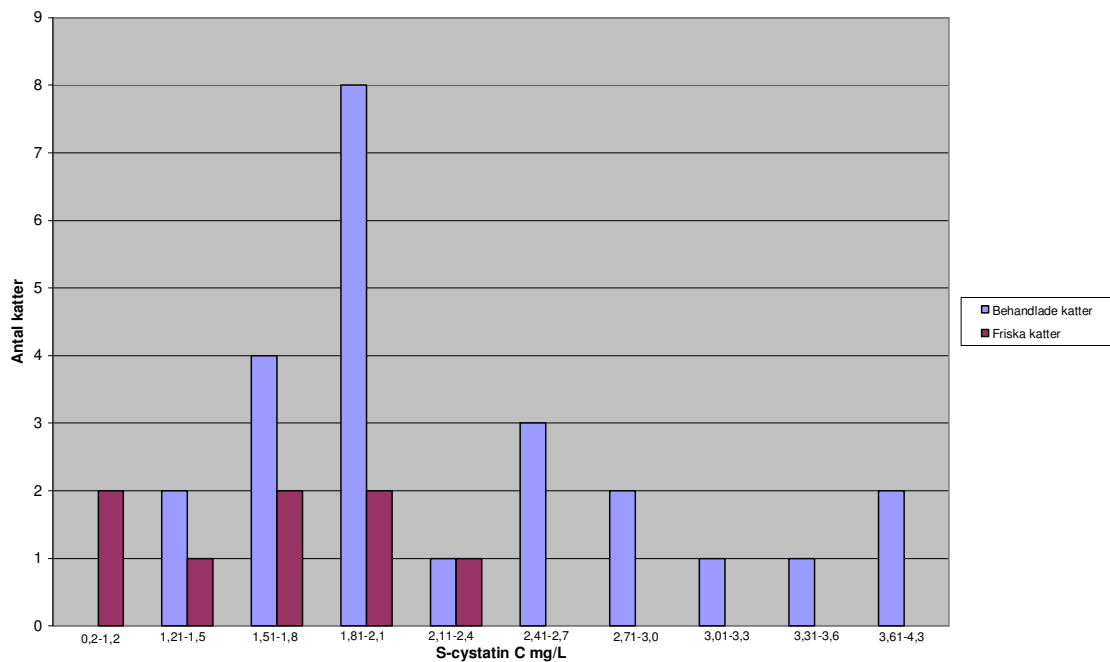
Analys av S-cystatin C på insamlade kattprover har utförts på Akademiska sjukhuset i Uppsala. Referensvärdena framtagna för människa <50 år är 0,70-1,21 mg/L, >50 år 0,84-1,55 mg/L (Bernt Jones, personligt meddelande, 2007). Det finns inga referensvärden framtagna för katt men för hund har föreslagits  $0,25 \pm 0,15$  mg/L (20). Värdena för hund är dock baserade på en annan



analysmetod än den som används på Akademiska sjukhuset och kan därför inte direkt implementeras här.

Medelvärde för S-cystatin C för alla katterna i studien var  $2,1 \pm 0,8$  mg/L. För enbart de friska katterna var medelvärdet  $1,6 \pm 0,4$  mg/L. Det lägsta uppmätta värdet var 0,86 mg/L hos en av kontrollkatterna. Det högsta var 4,28 mg/L hos en 18-årig tiamazol-behandlad katt. Denna katt hade även ett av de högsta S-kreatininvärdena i försöket (281  $\mu\text{mol/L}$ ). I andra undersökningar där S-kreatinin har jämförts med S-cystatin C hos katt har det varit en klar koppling mellan dem. I underlaget som använts här kunde inte en lika stark koppling påvisas (korrelationskoefficienten 0,18) men det var för få katter i studien för att kunna dra några slutsatser av detta.

De friska katterna hade lägre S-cystatin C än de behandlade även om det var en viss spridning. Fem av de friska katterna hade lågt S-cystatin C (0,86-1,76 mg/L) jämfört med katterna i försöksgruppen. De övriga tre katterna i kontrollgruppen låg lite högre, mellan 1,84-2,05 mg/L. Dessa katter hade inte förhöjt S-kreatinin. De flesta katterna, varav två från kontrollgruppen, hade ett S-cystatin C i intervallet 1,81-2,1 mg/L.



Figur 4. Frekvensdiagram över fördelningen av S-cystatin C-koncentration hos 32 katter.

## Diskussion

Det är av stor vikt att identifiera katter med hypertyreoidism som har eller är i riskzonen för att utveckla njursvikt. Analys av biokemiska parametrar med medföljande urinanalys kan användas för att identifiera de katter som har njursvikt eller njurinsufficiens innan behandling mot hypertyreoidism påbörjas. Samtliga författare enligt litteraturförteckningen är överens om att bestämning av GFR ger klinikern den mest värdefulla informationen om njurens funktion. Estimering av GFR för att identifiera hypertyreoida katter med en låg filtrationshastighet (eller nära nedre referensvärdet) innan behandling är värdefullt då GFR beräknas sjunka hos majoriteten av katterna efter behandling. I dag används vanligen S-kreatinin-koncentration som ett grovt mått på GFR. Det är enkelt, snabbt och billigt att analysera. Serumkreatinin har dock låg sensitivitet och specificitet som en endogen markör för GFR. Minst 75 % av njurens funktion är borta innan det syns några förändringar på serumkoncentrationen vilket inte alltid tas med i beräkningen vid bedömning av värdena. Om man enbart tittar på S-kreatinin finns det en risk att diagnos av njursjukdom fördröjs och kanske inte upptäcks förrän det har gått så långt att det inte finns något att göra förutom understödande vård eller avlivning. Serumkreatininkoncentrationen påverkas inte bara av GFR utan av faktorer som inverkar på kreatininproduktionen (exempelvis muskelmassa och utmärgling) och exkretion av kreatinin.

Bestämning av GFR med clearancemetoder ger en mer korrekt bild av njurfunktionen än S-kreatinin samt tidigare upptäckt av kronisk njursjukdom. Tyvärr finns det idag ingen metod som är praktisk att använda i det dagliga kliniska arbetet på en djurklinik. Flera studier på människa har visat att S-cystatin C-koncentrationer är oberoende av ålder, kön, muskelmassa och inflammation och cystatin C ses som en överlägsen endogen markör för GFR jämfört med S-kreatinin. Därför analyseras S-cystatin C hos människa som rutin sedan några år tillbaka då det ger en bättre njurfunktionsdiagnostik på människor med bland annat hypertyreoidism.

Studien var från början tänkt att jämföra njurpåverkan hos hypertyreoida katter före och efter behandling. Meningen var att blodprov skulle tas från obehandlade katter för analys av S-kreatinin och -cystatin C. Dessa skulle sedan jämföras med blodprov tagna 6-8 veckor efter att behandling satts in för att se om och i så fall hur värdena ändrades. Det visade sig att det inte fanns tillräckligt patientunderlag för den studien under tidsperioden, därför ändrades inriktningen under försökets gång.

I stället har S-kreatinin jämförts med S-cystatin C i blodprover från en grupp behandlade hypertyreoida katter samt en grupp katter utan tyreoidesjukdom. Serumcystatin C har analyserats på Akademiska sjukhuset med en metod avsedd för människa där immunopartiklar täcks av renade hönsantikroppar mot cystatin C. Då det idag inte finns varken renade hund- eller kattantikroppar tillgängliga för analys av S-cystatin C har en humanmedicinsk metod använts. I en studie utförd av Almy och medarbetare (26) med Western blot-analys har man visat betydande korsreaktivitet hos polyklonala antihuman cystatin C-antikroppar mot cystatin C i hundserum. Någon sådan motsvarande studie på cystatin C hos katt har författaren till detta examensarbete ej lyckats finna.

Det finns tecken i den här studien som tyder på att cystatin C kan vara en god endogen markör för sänkningar i GFR även hos katt. I väntan på ett snabbtest för S-cystatin C till katt eller hund kan den som vill analysera markören vända sig till ett humansjukhus.

Av de 32 katter som ingick i studien var åtta stycken i kontrollgruppen. Det var katter där analys av TT<sub>4</sub> hade begärts av behandlande veterinär men ingen patologi påvisats. Samtliga dessa katter hade ett S-kreatinin inom referensområdet. Noteras bör dock att det trots allt är katter som har inkommit till veterinär så det kan antas att det inte var helt "friska" katter. Vad detta har för betydelse för deras S-cystatin C-värden är oklart. Fem av de åtta kontrollkatterna hade bland de lägsta S-cystatin C-koncentrationerna i studien. De övriga tre låg något högre men alla hade mellan 0,86 mg/L och 2,05 mg/L. Av de 24 katterna i försöksgruppen hade 12 stycken behandlats med tiamazol och resterande 12 var radiojodbehandlade. Det gick inte att se någon skillnad, varken i S-cystatin C- eller kreatinin-koncentrationerna, med de två olika terapimetoderna.

Det finns idag inga referensvärden för S-cystatin C hos katt och underlaget i den här studien var för litet för att ta fram ett dylikt. Jämfört med referensvärden framtagna för människa med samma analysmetod verkar katt ha en generellt högre koncentration av S-cystatin C. Det behöver göras en mer omfattande studie på katter för att avgöra om S-cystatin C kan vara aktuellt att analysera och även för att ta fram korrekta referensvärden.

## **Sammanfattning**

Hypertyreoidism och kronisk njursjukdom är de två vanligaste sjukdomarna hos äldre katter. Det kan vara svårt att utvärdera njurfunktionen hos katter med båda sjukdomarna parallellt. I dagsläget har den mindre kliniken begränsade resurser för att utvärdera njurfunktionen hos hypertyreoida katter. Det är framförallt S-kreatinin som har använts för att spegla den glomerulära filtrationshastigheten men det är ett trubbigt instrument som visar på njurdysfunktion först då en stor del av funktionen redan är förlorad. Hos människa används sedan flera år S-cystatin C i rutindiagnostiken för att värdera njurfunktionen vid bl. a. hypertyreos.

I det här försöket har TT<sub>4</sub>, S-kreatinin och -cystatin C analyserats hos två grupper av katter. Den ena gruppen bestod av åtta friska katter och den andra gruppen av 24 hypertyreoida katter som hade behandlats med antingen radiojod eller metamizol. Katterna i studien låg generellt högre avseende S-cystatin C jämfört med människa då friska katter (n=8) hade ett medelvärde på 1,6±0,4 mg/l och hypertyreoida som behandlats (n=24) hade 2,3±0,7 mg/ml.

## Litteraturförteckning

1. Adams WH et al. (1997) Investigation of the effects of hyperthyroidism on renal function in the cat. *Can J Vet Res* nr 61, 53-56.
2. Almy FS et al. (2002) Evaluation of Cystatin C as an endogenous marker of glomerular filtration rate in dogs. *J Vet Intern Med*, 16, 45-51.
3. Antognoni MT et al. (2007) Serum cystatin-C evaluation in dogs affected by different diseases associated or not with renal insufficiency. *Vet Res Com*, 31 (suppl. 1), 269-271.
4. Becker TJ et al. (2000) Effect of methimazole on renal function in cats with hyperthyroidism. *Journal of the American animal hospital association*, 36(3), 215-223.
5. Broussard JD et al. (1995) Changes in clinical and laboratory findings in cats with hyperthyroidism from 1983-1993. *JAVMA*, vol 206, nr 3. 302-305.
6. Carr AP. (2006) Blood pressure in endocrine disease. *Proceedings 16<sup>th</sup>ECVIM-CA Congress – Amsterdam 2006*, 72-73.
7. CLI – Clinical laboratory international, Dr C Schmidt. Hemsida[online] (feb/mars 2005). Available from: [www.cli-online.com](http://www.cli-online.com) [2007-10-31].
8. Connolly D. (2006) Cardiovascular effects of hyperthyroidism. *Proceedings 16<sup>th</sup>ECVIM-CA Congress – Amsterdam 2006*, 137-139.
9. Daminet S. (2006) Renal function and hyperthyroidism. *Proceedings 16<sup>th</sup>ECVIM-CA Congress – Amsterdam 2006*, 140-142.
10. DiBartola P et al. (1996) Effect of treatment of hyperthyroidism on renal function in cats. *JAVMA*, vol 208 nr 6, 875-878.
11. Dye JA et al. (2007) Elevated PBDE levels in pet cats: sentinel for humans? *Environ. Sci. Technol*, 41, 6350-6356.
12. Edinboro CH et al. (2004) Epidemiologic study of relationships between consumption of commercial canned food and risk of hyperthyroidism in cats. *JAVMA*, vol 224, nr 6. 879-886.
13. Ferguson GC. (2006) The pathogenesis of feline hyperthyroidism. *Proceedings 16<sup>th</sup>ECVIM-CA Congress – Amsterdam 2006*, 134-136.
14. Graves TK. (1997). Hyperthyroidism and the kidney. I: August, JR (Ed.) *Consultations in feline internal medicine* 3, 345-348. WB Saunders.
15. Graves TK et al. (1994) Changes in renal function associated with treatment of hyperthyroidism in cats. *Am J Vet Res*, vol 55, nr 12. 1745-1749.
16. <http://www.michvma.org/documents/MVC%20Proceedings/Nichols1.pdf>
17. Jensen AL. (2001) Preliminary evaluation of particle-enhanced turbidimetric immunoassay (PETIA) for the determination of serum cystatin c-like immunoreactivity in dogs. *Veterinary clinical pathology* vol 30 nr 2, 86-90.
18. Kos J et al. (1998) Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin chem*, vol 44, 2556-2557.
19. Labtest online - American Association of Clinical Chemistry. Hemsida. [online] (22 nov, 2006). Available from: [www.labtestsonline.org](http://www.labtestsonline.org) [2007-11-01].
20. Mooney CT. (1997) Update on the medical management of hyperthyroidism. In: *Consultations in feline internal medicine*, 3rd ed. 155-161. WB Saunders.

21. Nelson RW. (2003) Disorders of the thyroid gland. In: *Small animal internal medicine*, 3rd ed. 691-728. Missouri: Mosby.
22. Peterson ME et al. (2001) Measurement of serum concentrations of free thyroxine, total thyroxine, and total triiodothyronine in cats with hyperthyroidism and cats with nonthyroidal disease. *JAVMA*, vol 218, nr 4. 529-536.
23. Peterson ME, Randolph JF. (1989) Hyperthyroidism. In: Sherding, RG (Ed.) *The cat. Diseases and clinical management*, vol 2. 1107-1128. Churchill Livingstone.
24. Randers E, Erlandsen EJ. (1999). Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function – a review. *Clin chem lab med* vol 3, 389-395.
25. Risch L et al. (2001) Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients. *Clinical Chemistry*, 47. 2055-2059.
26. Snyder PS, Cooke KL. (2000) Feline hypertension: an overview. *Proceedings of the 18th annual veterinary medical forum*. 134-137.
27. Ward CR et al. (2005) Expression of inhibitory G proteins in adenomatous thyroid glands obtained from hyperthyroid cats. *Am J Vet Res*, vol 66, nr 9. 1478-1482.