



Sveriges lantbruksuniversitet  
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin  
och husdjursvetenskap**  
Institutionen för biomedicin och  
veterinär folkhälsovetenskap

# **Chronic Kidney Disease hos katt**

## En analys av tänkbara etiologier

*Desirée Lindholm*

*Uppsala  
2018*

*Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen*

*Delnummer i serien: 2018:97*



# Chronic kidney disease hos katt – en analys av tänkbara etiologier

## Feline chronic kidney disease – an analysis of possible etiologies

*Desirée Lindholm*

**Handledare:** Fredrik Södersten, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

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

**Omfattning:** 15 hp

**Nivå och fördjupning:** grund nivå, G2E

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program:** Veterinärprogrammet

**Utgivningsort:** Uppsala

**Utgivningsår:** 2018

**Serienamn:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

**Delnummer i serie:** 2018:97

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

**Nyckelord:** chronic kidney disease, katt, IRIS

**Key words:** chronic kidney disease, feline, IRIS

Sveriges lantbruksuniversitet  
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap



## **Innehållsförteckning**

Sammanfattning .....	1
Summary .....	2
Inledning.....	3
Material och metoder .....	3
Litteraturöversikt.....	3
Njurens anatomi och fysiologi .....	3
Klinisk bild av CKD.....	5
Möjliga riskfaktorer och etiologier .....	7
Patogenes.....	8
Diskussion .....	9
Referenslista .....	12

## **SAMMANFATTNING**

En av de vanligare dödsorsakerna hos domesticerade katter är kronisk, progressiv njursjukdom, Chronic Kidney Disease (CKD). Vid CKD har njurarna skadats till den grad att irreversibla förändringar som nekrotiserar nefron uppstått och därigenom försämrar njurkapaciteten. Sjukdomen uppkommer vanligtvis bland äldre individer. Kliniska fynd inkluderar bland annat proteinuri, hyperkalemi, hypokalcemi, viktnedgång och palperbart små njurar.

Vid diagnos CKD graderas vanligen sjukdomens progression hos patienten. Detta görs genom International Renal Interest Societys skala, som är baserad på grad av kreatininhalt i blodet, systoliskt blodtryck samt proteinhalt i urinen. Höga värden på parametrarna, framför allt halten kreatinin, tyder på långt framskriden sjukdom och utefter det anpassas eventuell uppföljning och behandling.

I dagsläget är etiologierna för CKD inte fullständigt utredda men det finns vissa teorier. Ett antal av dessa teorier är dokumenterade, varav några redogörs för i denna studie. Genom till exempel blodprover, mikroskopisk bild och anamnes kan man få en idé om hur sjukdomen uppkommer och utvecklas hos individen. Mikroskopiska fynd som hittas i njuren hos alla katter med CKD är interstitiell inflammation, tubulär atrofi samt interstitiell fibros.

## **SUMMARY**

One of the most common causes of death in domesticated felines is chronic kidney disease (CKD). In patients diagnosed with CKD, the kidneys are damaged to the point that irreversible changes have occurred, causing nephrons to die, by which the capacity of the kidney decreases. The condition mostly occurs amongst elderly cats. Clinical findings include proteinuria, hyperkalemia, hypocalcemia, weight loss and by palpation perceptibly small kidneys.

When diagnosing a patient with CKD the progression of the disease is commonly graded. This is done according to International Renal Interest Society's scale, which is based on three factors; the level of creatinine in the blood, systolic blood pressure and level of proteinuria. High rates, especially in blood creatinine, suggests well advanced CKD and the possible treatment methods are chosen according to the graded rate.

The aetiology of CKD is not yet clear, however there are several theories. Some of them will be discussed in this literary study. Blood samples, histological examination and anamnesis can give us an idea of the nature of the disease. Microscopic findings in all felines with CKD are interstitial inflammation, tubular atrofia and interstitial fibrosis.

## INLEDNING

Njursjukdomar är vanligt förekommande hos katter, särskilt bland äldre individer (Hallet *et al.*, 2003). Chronic Kidney Disease (CKD) beskrivs i litteraturen som den vanligaste metaboliska sjukdomen hos katter (Brown *et al.*, 2016). CKD är ett brett begrepp och innebär att njurkapaciteten försämrats till följd av irreversibla förändringar, med följderna att kroppen inte kan utsöndra skadliga restprodukter i samma takt som de skapas. Det är således en obotlig sjukdom, vars etiologi ännu ej är klarlagd trots att den är så vanligt förekommande. Prevalensen uppges öka med åldern och 30 - 50 % av katter äldre än 15 år är drabbade av CKD (Grauer, 2015).

Att identifiera möjliga etiologier är av stor vikt, då kunskap om dem dels kan hjälpa till att upptäcka sjukdomen tidigare på individnivå genom att kartlägga riskpatienter, samt öka förståelsen för patogenesen och på så sätt bidra till utvecklandet av profylaktiska metoder samt läkemedel mot sjukdomen. Denna litteraturstudie ämnar undersöka sambandet mellan den kliniska bilden av CKD och möjliga etiologier.

## MATERIAL OCH METODER

Litteratur till studien erhöles genom sökning i databaserna Google Scholar, Web of Science och Pubmed. Sökord som användes var (ckd OR "chronic kidney disease") AND (cat OR feline), kombinerat med AND survival, AND patho\* respektive AND IRIS. Ytterligare litteratur har funnits i referenslistor. Även kurslitteratur från veterinärprogrammet i bokform har använts. Information har också samlats från International Renal Interest Societys hemsida.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Njurens anatomi och fysiologi

Njurens olika uppgifter inkluderar bland annat att reglera kroppens vätskebalans, utsöndra avfallsämnen samt producera endokrina substanser. För att klara av sina olika uppgifter består njuren av ett flertal olika mindre strukturer och varierande typer av celler.

Ytterdelen av njuren består av bark och innanför den finns mörgen. I båda dessa renas blodet från avfallsämnen som slutligen samlas som färdig urin i njurens hålrum, njurbäckenet, och transporteras vidare till urinblåsan via urinledarna (Sjaastad *et al.*, 2010).

Både barken och mörgen består till stor del av en mängd nefron, populärt kallat "njurens funktionella enheter". Varje nefron utgörs i sin tur av glomerulus, Bowmans kapsel, proximala tubulus, Henles slynga, distala tubulus och slutligen *tubulus renalis arcuatus*, som binder ihop nefronet med ett samlingsrör (Mescher & Junqueira, 2013). Flera nefron ansluter till samma samlingsrör, som blir större och slutligen mynnar i en *calyx*, njurkalk, som leder urinen vidare (Sjaastad *et al.*, 2010).



Från stora blodomloppet förs blod till njuren via *A. renalis*, njurartären, som så småningom avgrenar sig i mindre kärl, arterioler. Blodet transporteras till glomerulus via en afferent arteriol, som övergår till glomerulus kapillärnystan, och förs sedan därifrån av en efferent arteriol. Den initiala delen av distala tubulus passerar mitt emellan sitt eget nefrons afferenta och efferenta arteriol (Sjaastad *et al.*, 2010). De epiteliära cellerna i distala tubuli som angränsar till arteriolväggarna kallas *macula densa*. De tjänar som kemosensorer och reagerar på kemiska avvikelser i blodbanan (Newman, 2012). Intill *macula densa* finns anpassade glatta muskelceller, juxtaglomerulära celler. De fungerar som barosensorer och reagerar alltså på blodtryck, i den afferenta arteriolen. De juxtaglomerulära cellerna och *macula densa* utgör gemensamt den juxtaglomerulära apparaten och spelar stor roll vid reglering av njurfunktion (Sjaastad *et al.*, 2010).

Glomerulus kapillärnystan omsluts av Bowmans kapsel genom vilken blodet filtreras. För att inte förlora viktiga ämnen i blodet till urinen finns en filtrationsbarriär till Bowmans kapsel. Barriären består innerst av kapillärernas fenestrerade endotel, i mitten ett poröst basalmembran och slutligen podocyternas utskott i Bowmans kapsel (Sjaastad *et al.*, 2010). Det är denna barriär som tillser att dyrbara molekyler inte filtreras ut. Filtratet kallas primärurin och liknar till stor del vanlig blodplasma men skall vid normal njurfunktion helt sakna laddade makromolekyler som t.ex. proteiner. När filtrationsbarriären i glomeruli är skadad läcker ämnen som egentligen ska stanna i blodet ut i primärurinen. Dessa ämnen kan sedan inte tas tillbaka av kroppen i tubuli och förloras därför med urinen. Proteiner är ett exempel på just en sådan typ av ämnen och tillståndet då proteiner kan återfinnas i urinen kallas proteinuri (Sjaastad *et al.*, 2010).

När kroppen bryter ner proteiner bildas kvävehaltiga restprodukter, urea och kreatinin. Normalt filtreras dessa ut via Bowmans kapsel och utsöndras med urinen. Vid skada på glomeruli sänks Glomerular Filtration Rate (GFR) initialt vilket gör att plasmakoncentrationen av urea/kreatinin ökar (Sjaastad *et al.*, 2010). Ökning av kvävehaltiga avfallsprodukter från proteinkatabolismen i blodet betecknas azotemi (Newman, 2012). Blodprov som analyseras för halt av urea/kreatinin kan därför användas kliniskt i diagnostiskt syfte när man misstänker skada på glomeruli (Hanzlicek *et al.*, 2012).

### **Filtration**

GFR är direkt relaterat till mängden funktionell njurvävnad och analys av detta anses därför vara den bästa metoden för att få en uppfattning om njurens generella hälsa och kapacitet till normal funktion (Levey, 1990). GFR är ett mått på njurarnas filtrationshastighet, det vill säga mängden vätska som filtreras ut till Bowmans kapsel per minut. Ett lågt GFR-värde beror oftast på att patienten saknar tillräckligt många funktionella nefron (Levey, 1990). Vid CKD är ett så korrekt GFR-värde som möjligt av största vikt då det ligger till grund för val av behandling (International Renal Society Interest, 2013a).

Urinens sammansättning påverkas inte enbart av det som filtreras utan även av reabsorptionen och sekretionen, som sker efter glomeruli, i tubuli. För att kunna uppskatta GFR utifrån färdig urin behöver man därför mäta halten av ett specifikt ämne som filtreras fritt över barriären och sedan varken metaboliseras, reabsorberas eller sekreteras. På så sätt vet man att det endast är

njurens filtrationsförmåga som påverkat den slutliga halten av det specifika ämnet (Vroiling *et al.*, 2016).

## **Klinisk bild av CKD**

### ***Symtom och kliniska fynd***

CKD är en sjukdom som går från att initialt vara helt subklinisk till att uppvisa systemiska symptom i slutskedet. Begreppet är alltså brett och omfattar många grader av symptom på njurskada. Vid misstanke om CKD bör man uppskatta hur allvarlig skadan är, i syfte att underlätta val av lämplig behandling samt övervakning av patienten. International Renal Interest Society (IRIS) har satt upp en modell för klassificering av CKD som är praxis för hundar respektive katter. Sjukdomens omfattning avgörs genom en gradering som görs i två etapper, således finns det grupper och undergrupper (International Renal Interest Society, 2013b). Först graderas omfattningen av CKD baserat på koncentrationen kreatinin i blodet vid fasta. Utifrån detta grupperas patienten in i stage 1, 2, 3 eller 4 efter stigande kreatininhalt. Därefter undergrupperas sjukdomen baserat på proteinuri (NP, BP eller P) och det systoliska blodtrycket (AP0, AP1, AP2 eller AP3) hos patienten. Höga värden för dessa variabler är båda kända riskfaktorer för progressiv njurskada inom humanmedicin. Vilken nivå som helst av undergrupperna kan förekomma i kombination med alla olika stage av CKD (International Renal Interest Society, 2013b).

En vanlig följd av flera olika typer av njursjukdom, CKD inkluderad, är förlust av nefron (Brown *et al.*, 2016). När nefron dör omfördelas blodtillförseln till de nefron som fortfarande fungerar. Till en början sker en hyperfiltrering då de friska nefronen klarar av den förhöjning av GFR som ökad blodtillförsel kräver (International Renal Interest Society, 2013a) genom att bli hypertrofa (Cianciolo & Mohr, 2016). Initialt i sjukdomsförloppet av CKD ses därför endast vaga eller inga kliniska symptom alls (International Renal Interest Society, 2013a). Det ständigt höga trycket ger dock till sist skleros av glomeruli hos de kompenserande nefronen vilket i sin tur orsakar ytterligare förlust av nefron (Bijmans *et al.*, 2015). I det senare stadiet sjunker det totala GFR då det inte längre finns tillräckligt många fungerande nefron kvar i njurarna. Kroppen hinner då inte göra sig av med avfallsämnen i den takt som krävs och istället utvecklas *uremi*, förhöjd halt av urea i blodet (Newman, 2012).

### ***Proteinuri***

En skadad filtrationsbarriär i glomeruli ger ofta läckage av proteiner från blodbanan ut i Bowmans kapsel. Proteinerna resorberas sedan inte utan följer med ut i den färdiga urinen. Proteinuri är således ett typiskt fynd vid njursjukdom som skadat glomeruli (Newman, 2012). Proteinuri orsakas dock inte enbart av primär njursjukdom utan kan uppkomma vid såväl pre- som postrenala tillstånd (Lees *et al.*, 2004), exempelvis vid blödningar i de nedre urinvägarna.

Persistent renal proteinuri konstateras vid positiva testresultat för proteinuri vid upprepade (minst 3) testtillfällen över en viss period (minst 2 veckor mellan varje tillfälle) och indikerar CKD hos patienten (Lees *et al.*, 2004). Proteinerna som hamnar i primärurinen ändrar det protein-osmotiska trycket i tubuli och försvårar på detta sätt resorptionen av vatten (Sjaastad

*et al.*, 2010). Ändringen i osmotisk balans ger två ytterligare symtom; *polyuri*, ökad urinmängd, som leder till dehydrering och därigenom *polydipsi*, ökad törst (Newman, 2012).

#### *Na<sup>+</sup> och H<sub>2</sub>O-balans*

När GFR minskar sjunker även det intrarenala blodtrycket. Detta uppfattas av njurens juxtaglomerulära apparat som initierar Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systemet (RAAS), i syfte att höja kroppens blodtryck och på så vis även njurens blodflöde. RAAS ger aktivt aldosteron som får njuren att reabsorbera mer natriumjoner. På grund av osmos följer även vatten med i resorptionen. Detta ger ökad blodvolym, vilket i sin tur kan leda till ökat blodtryck och *anasarca*, ödem, då det systemiska blodtrycket innan RAAS var normalt (Sjaastad *et al.*, 2010).

#### *K<sup>+</sup> balans*

Förlust av nefron gör att produktionen av renin minskar. Frisättning av renin är första steget i RAAS som därför inte kan sättas igång. Detta leder till brist på aldosteron och därigenom störs funktionen av den distala natrium/kaliumpumpen i tubuli. Det i sin tur ger förhöjda kaliumnivåer i blodet, *hyperkalemi*, vilket ger muskelsvaghet samt påverkar hjärtats slagrytm och styrka negativt (Sjaastad *et al.*, 2010).

#### *Kalcium och fosfor*

En annan störning i mineralbalansen man kan se vid CKD är *hyperfosfatemi* (Cianciolo & Mohr, 2016). Höjd plasmakoncentration av fosfor är signifikant relevant för progressionen av CKD stage 3 hos katter (Chakrabarti *et al.*, 2012). Hyperfosfatemi påskyndar även bildandet av fibros i njuren genom att bland annat öka fibroblasternas produktion av extracellulär matrix (ECM) (Lawson *et al.*, 2015).

På grund av ett omvänt förhållande mellan plasmakoncentration av joniserat fosfor och kalcium, kommer hyperfosfatemi även att leda till *hypokalcemi*. Varaktig hypokalcemi leder i sin tur till sekundär hyperparathyroidism med överproduktion av parathyroideahormon (PTH) vars syfte är att höja halten kalcium i blodet. Detta genom att få kroppen att resorbera kalcium från skelettet. PTH inhiberar även *sclerostin*, ett protein som hämmar benbildning, vilket leder till ökad ny benbildning. Mineraliseringen av det nybildade benet vid njursjukdom blir dock ofullständig och osteodystrofi ses som en vanlig följsjukdom till kronisk njursvikt (Cianciolo & Mohr, 2016).

Hyperfosfatemin påverkar även andra celler i skelettet. Osteocyterna börjar producera fibroblast growth factor 23 (FGF23), för att få njurarna att utsöndra fosfor genom urinen och på så sätt minska halten i kroppen. FGF23 ger dock en lägre produktion av kalcitriol, och förvärrar på så sätt hypokalcemin (Cianciolo & Mohr, 2016).

#### *Uremi*

I tubuli sker både resorption och sekretion. I normala fall reabsorberas urea till vasa recta tillsammans med vatten från nefronet, för att sedan ensamt sekreteras tillbaka till tubuli (Sjaastad *et al.*, 2010). När urea inte sekreteras som normalt via urinen, erhålls en toxisk nivå av kvävehaltiga ämnen i blodomloppet, *uremi*. Uremi kan ge upphov till en mängd olika

systemiska förändringar som till exempel ulcerativ glossit, mineralisering av mjukdelar eller perikardit (Newman, 2012).

### **Makroskopisk bild**

Katter som är drabbade av CKD uppvisar karakteristiskt små och hårda njurar. Ytan på kapseln är typiskt gropig och granulär (Brown *et al.*, 2016).

### **Mikroskopisk bild**

Mikroskopiska fynd som hittas i njuren hos alla katter med CKD är interstitiell inflammation, tubulär atrofi samt interstitiell fibros. De inflammatoriska infiltraten består typiskt av lymfocyter men vid senare skede av sjukdomen även plasmaceller och makrofager och de ses i interstitiet, runt atrofiska tubuli vilka ofta förekommer i kluster, förminskade och med förtjockade, veckade basalmembran (Brown *et al.*, 2016). Den interstitiella fibrosen är ett resultat av njurens försök att reparera sig själv (Newman, 2012) och korrelerar med graden av azotemi (Brown *et al.*, 2016). Fibrosen återfinns således i störst utbredning hos katter med CKD stage 4 (Brown *et al.*, 2016; Grauer 2015).

Andra fynd som kan hittas i varierande omfattning är mineralisering av Bowmans kapsel och tubulära basalmembran, glomeruloskleros och lipider i interstitiet. Det senare är, i kombination med granulomatös inflammation, vanligt hos de katter som enligt IRIS modell befinner sig i stage 2 till 4. Fynden kan vara intraepiteliala lipider som läckt från de tubuli som gått sönder på grund av till exempel ischemi (Brown *et al.*, 2016).

## **Möjliga riskfaktorer och etiologier**

### *Sjukdom som leder till hypertension i A. renalis*

Primär hypertension i njurens blodkärl kan uppstå vid till exempel hjärtsvikt eller hypertyroidism (Newman, 2012). 19–65 % av katter med CKD har hypertension (Bijmans *et al.*, 2015).

### *Akut njurskada*

Acute Kidney Injury (AKI), även känt som Acute Renal Failure (ARF) (Lo *et al.*, 2009) definieras av en plötslig (uppkomst inom några minuter till ett par dagar) minskning av GFR (Abuelo, 2007). Vanliga orsaker till AKI är t.ex. ischemi, infektion eller toxinemi (Ross, 2011) och tillståndet utvecklas till CKD (Finch *et al.*, 2016).

Utfallet av AKI bestäms av huruvida skadan är reversibel eller inte samt av individens kroppsegna förmåga till självreparation (Chawla & Kimmel, 2012). Förutsatt att normal perfusion eller urinflöde återställs innan några strukturella förändringar uppträder kan fullständig återhämtning ses 1–2 dagar efter grundorsaken försvunnit (Abuelo, 2007). I de fall strukturella förändringar har uppkommit läks lesionen oftast med fibros. Dessa kroniska förändringar kan sedan initiera eller påskynda en redan pågående CKD (Chawla & Kimmel, 2012).

### *Polycystic Kidney Disease, PKD*

Felin PKD är en sjukdom som nedärvs genom en dominant, autosomal gen vars prevalens är störst hos katter av raserna perser och exotic shorthair. Typiskt för sjukdomen är cystor av varierande storlek i njurens bark och märg (Beck & Lavelle, 2001) och så småningom utveckling av njursvikt (Biller *et al.*, 1996).

Vid en studie var bara en av de 100 st katterna i studien med påvisad bilateral PKD som visade kliniska tecken på njursjukdom (Beck & Lavelle, 2001). Författarna förklarar det själva med att njursvikt hos perserkatter med PKD vanligtvis utvecklas vid sjuårsåldern, medan medelåldern i deras studie var 2,6 år, alltså antagligen för tidigt för att symtom ska ha hunnit debutera.

### *Ålder*

CKD är vanligt förekommande hos katter med hög ålder (Chakrabarti *et al.*, 2012) och samtidigt är medelåldern för katter med CKD hög, 9–12 år (Jepson *et al.*, 2009). Glomerulär hypertrofi samt skleros är förväntade mikroskopiska fynd hos äldre katter (Brown *et al.*, 2016).

## **Patogenes**

### ***Misstänkt patogenes med hypertension som riskfaktor:***

Vid hypertension kontraherar blodkärlen för att kärlets *lumen*, hålrum, ska bli trängre, för att på detta sätt höja blodtrycket. När *lumen* i *A. renalis* krymper minskar blodflödet till njuren. Detta i sin tur ger minskad GFR. Dessutom kommer de juxtaglomerulära cellerna att reagera på förändringen i tryck i blodkärlen och börja syntetisera nytt samt frisätta lagrat renin. Frisatt renin sätter igång RAAS och ökar på så sätt hjärtfrekvensen och leder till sekundär hypertension. Det blir alltså en ond cirkel (Sjaastad *et al.*, 2010). Hypertensionen leder också till skleros av glomeruli på grund av det ökade trycket de utsätts för. Sklerosen försämrar blodflödet och leder till ischemisk skada och förlust av nefronet (Brown *et al.*, 2016).

### ***Misstänkt patogenes med akut njurskada som etiologi:***

AKI i sig har många olika etiologier, t.ex. ischemi och förgiftning (Ross, L., 2011). Gemensamt för dem alla är att de resulterar i sänkt GFR.

Patienter som drabbats av AKI har en 28 gånger ökad risk för att utveckla CKD (Lo *et al.*, 2009). De exakta mekanismerna genom vilka AKI initierar/påskyndar ett kroniskt förlopp som leder till CKD är dock idag okända (Chawla & Kimmel, 2012).

### ***Misstänkt patogenes med PKD som etiologi:***

Hos katter med framskriden PKD är njurarna makroskopiskt förstörade på grund av cystorna och är oregelbundna till formen (Biller *et al.*, 1996). Cystorna expanderar med tiden och förstör successivt friskt njurparenkym (Beck & Lavelle, 2001).

## **Patogenes ålder**

Skadade glomeruli är en frekvent observerad åldersförändring hos katter. Sklerotiska glomeruli kan, som tidigare nämnts, leda till nefronförlust (Bijmans *et al.*, 2015) och är därigenom riskfaktor för CKD.

## **DISKUSSION**

Etiologi och patogenes för CKD är svåröverskådligt och ännu inte helt klarlagt. Trots att sjukdomen är komplex gör forskningen ständigt nya framsteg vilket märks inte minst på antalet nyligen publicerade ämnesrelaterade artiklar. Eftersom det är en sjukdom som dels går över djurslagsgränser och även drabbar människor, dels har hög prevalens och letalitet inom respektive djurslagsgrupp, är den både relevant och attraktiv att forska på.

Liksom för andra progressiva sjukdomar så beror överlevnad hos patienter med CKD till stor del på hur tidigt man upptäcker och därmed åtgärdar sjukdomen. Detta på grund av att tillståndet för individen ständigt riskerar att förvärras med tiden med fler irreversibla förändringar. Njurens fantastiska förmåga att prestera som vanligt trots att den är skadad blir därför snarare ett hinder än en hjälp när det gäller patienter med CKD, då det kan dölja symptom och fördröja diagnos. På grund av ekonomisk kostnad för djurägaren och djurets lidande vid diagnostiska prov, undersöks inte njurhälsan hos katter rutinmässigt, såvida man inte har skäl att misstänka nedsatt njurkapacitet och vid kliniska tecken på detta är skadan redan långt framskriden. När diagnosen sätts i ett sent skede blir det dessutom svårt att reda ut vilka riskfaktorer som orsakat ursprungsskadan, eftersom njurens utseende hinner bli kraftigt förändrat och ursprungsskadan döljs. Detta gör njursjukdomarnas etiologi och patogenes svåra att utreda.

Ett problem jag stött på ett flertal gånger under litteraturstudien är att det är svårt att få grepp om exakt vad CKD egentligen innebär. De flesta artiklar jag hittar specificerar inte begreppet CKD, vilket gör att det känns som en välkänd sjukdom med allmänt vedertagna kriterier (liknande t.ex. OCD eller UVI). Hos de artiklar i mitt arbete som har valt att definiera vad man menar med CKD, eller vilka kriterier som krävs för att patienten ska få ingå i en studie, finns det många som har liknande indelning samtidigt som vissa har helt andra åsikter. Enligt Finch *et al.* definieras CKD som en ihållande/varaktig minskning av njurfunktion, under minst tre månader (Finch *et al.*, 2016). Lawson *et al.* menar att CKD innebär strukturell eller funktionell avvikelse i ena eller båda njurarna under en längre tidsperiod (Lawson *et al.*, 2015). James *et al.* å tredje sidan skriver att CKD innebär en ihållande minskad GFR eller bevis på strukturell eller funktionell avvikelse av njurarna vid urinanalys, biopsi eller bildiagnostik (James *et al.*, 2010). Dessa tre källor är relativt nya (publicerade det senaste decenniet) och relativt överens.

En annan studie, där man ville undersöka överlevnad hos katter med CKD, utgick istället från koncentrationen av kreatinin i serum (>2,3 mg/dL) kombinerat med andra typiska tecken på CKD (utspädd urin, kliniskt palperbart små njurar etc.) hos patienterna för att avgöra om de skulle ingå i studien som katter med diagnosen CKD eller ej (Boyd *et al.*, 2008). Katter som

var diagnostiserade med sjukdomar så som diabetes mellitus, hyperthyroidism eller tillstånd som typiskt påverkar njurfunktionen exkluderades ur studien (Boyd *et al.*, 2008). Författarnas syfte var antagligen att undvika bias i form av kliniska fynd som enbart är relaterade till den primära sjukdomen. Risken med detta är emellertid enligt mig att patienter med faktisk CKD (sekundärt till följd av sjukdomar relaterade till minskad njurkapacitet) möjligen exkluderats. Just den här studien hade dock antagligen fått mindre riktiga resultat om patienter med andra, potentiellt dödliga sjukdomar inkluderats, eftersom dödsfallen hos katterna inte med säkerhet hade kunnat antas bero på CKD.

I många artiklar har man valt att inkludera patienter med symtom på njursjukdom i sina studier istället för att endast basera sina inklusionskriterier på serumkoncentrationen av kreatinin. Detta innebär att patienter med förhöjd nivå av kreatinin av annan anledning än njursjukdom kan uteslutas. Dessutom öppnar det för patienter med en tidigare form av CKD, då upp till 75 % av funktionell njurmassa kan ha förlorats innan azotemi ens upptäcks på klinisk nivå (Sjaastad *et al.*, 2010; Cianciolo & Mohr, 2016; Grauer, 2015).

Min egen uppfattning utifrån litteraturen är att azotemi kan betraktas som den viktigaste parametern när man pratar om kronisk njursvikt och det senare skedet av CKD. Azotemi har visat sig korrelera till antalet fungerande nefron utan att störas för mycket av andra processer i kroppen. IRIS har delat in patienter i stage baserat på halten serumkreatinin och deras skala följs av veterinärer runt om i världen. Detta reflekteras i de forskningsartiklar som står nämnda ovan.

För att kunna behandla eller förebygga CKD bör forskning enligt mig baseras på tidigare stadier av njursjukdom, innan azotemi anträffas. Att identifiera patienter som man idag skulle kunna klassa som högriskpatienter, t.ex. patienter med högt blodtryck, äldre patienter, och följa dem skulle kanske leda till ökad förståelse och därifrån möjlighet att sätta upp nya kriterier för att klassa en patient som "high-risk". IRIS påpekar själva att graden av proteinuri samt blodtryck kan betraktas som helt skilda dels från varandra och dels från graden av azotemi.

Chronic Renal Failure (CRF) presenteras i vissa fall som det senare skedet av CKD, när njursvikt har inträffat (Grauer 2015; Lees *et al.*, 2005) och "renal failure" betyder på svenska njursvikt. En annan artikel som användes i arbetet beskriver dock CRF som ett helt självständigt, separat tillstånd och nämner ingen korrelation till CKD (Syme *et al.*, 2006). I ett flertal andra artiklar har CRF förekommit utan att nämna CKD. I den del av mitt arbete som specifikt behandlar CKD har jag uteslutit källor som endast använder begreppet CRF på grund av den vad jag bedömer skilda uppfattningen om innebörden. Jag uppfattar att CRF kan anses inträffa vid CKD stage 4, vid faktisk njursvikt. När det kommer till att utvärdera möjliga etiologier och tidig patogenes för CKD upplever jag att det blir svårare att hitta källor, då CKD stage 1 och 2 knappast kan kallas njursvikt och därför heller inte CRF.

Enligt Cianciolo & Mohr, kan njursvikt delas in i två typer; akut njursvikt (acute renal failure, ARF) respektive kronisk njursvikt (chronic renal failure, CRF). CKD nämns över huvud taget inte, vare sig under njursvikt eller andra delkapitel om njuren. Detta visar återigen på att CKD

är en bred benämning och inte det enda sättet att gradera kroniska njurförändringar, vilket har försvårat litteratursökningen för det här arbetet. De senare stegen av CKD skulle som sagt kunna gå under CRF, medan ARF å andra sidan är en akut uppkommen azotemi som ofta är reversibel (Ciancolo & Mohr, 2016).

Ett annat exempel på begrepp som används synonymt i litteraturen är uremi och azotemi. Uremi (höga nivåer av urea i blodet) skiljer sig i definitionen från azotemi (höga nivåer av kvävehaltiga ämnen i blodet) men det finns ingen större skillnad dem emellan vad gäller klinisk betydelse. Således kan man ha överseende med att båda begreppen används parallellt.

Även när det gäller relativt lika begrepp, till exempel azotemi och uremi som har liknande klinisk bild och vardagligt används synonymt, kommer det finnas olika situationer där det är olika viktigt att skilja dem åt, baserat på vad deras definition egentligen innebär. Om en veterinär pratar med en djurägare angående en sjuk katt spelar det kanske ingen större roll om veterinären pratar om kronisk njursvikt eller CKD stage 4, innebörden för djuret (och djurägaren) är densamma. Men för att till exempel kunna ta reda på en exakt patogenes för ett specifikt tillstånd är det viktigt att kunna avgränsa och bestämma vad som ingår i begreppet och vad som inte gör det, inte minst för att korrekt inkludera samt exkludera individer vid forskning, för att förhindra divergensen jag skrivit om i arbetet.

I Boyd *et al.*s artikel påstås att etiologi hos den redan sjuka individen (CKD stage 2 och högre) inte är så viktigt, vad gäller progression av sjukdomen. Samma tillstånd drabbar enligt Boyd *et al.* alla patienter i det senare skedet oavsett orsaken bakom utvecklandet av CKD (Boyd *et al.*, 2008). Det är mer angeläget att på individnivå ställa diagnos i ett tidigt skede, där prognosen för patienten till stor del beror på orsaken (Ross, 2011). En förutsättning för det är självklart kunskap om möjliga etiologier, för att kunna bedöma vilka patienter som har eller riskerar att drabbas av CKD.

Inom humanmedicin har man funnit att även små förändringar i serumkreatininnivå hos patienter med tidigt stadie av njursvikt har stor betydelse. En ökning med 33% i serumkreatinin (från 26,5  $\mu\text{mol}$  till 35,4  $\mu\text{mol}$ ) gav 70% större risk för dödlig utgång än hos de patienter vars kreatininnivå inte ökat (Abuelo, 2007). Även dessa siffror betonar vikten av tidig åtgärd vid njursjukdom.

IRIS graderingsskala, som är allmänt vedertagen, bedömer halten kreatinin i blodet, protein i urinen samt blodtrycket hos patienten. IRIS tar emellertid inte hänsyn till några andra tecken på kronisk njursjukdom, exempelvis polyuri eller polydipsi, vilka är tydliga kliniska tecken på att njurarna inte klarar av att koncentrera urinen som de ska. Polyuri och polydipsi kan dock orsakas av proteinuri, vilket utvärderas i IRIS modell, men de är dessutom mycket vanliga symtom vid bl.a. diabetes mellitus, pyometra och UVI. Cianciolo & Mohr skriver att water deprivation test (ett test för utvärdering av polydipsi) är av begränsad nytta, då njurens förmåga att koncentrera urinen inte påverkas förrän åtminstone två tredjedelar av njurmassa har förlorat sin funktion (Cianciolo & Mohr, 2016).

I Browns artikel framgår att de flesta äldre katter med CKD histologiskt saknar tecken på primära sjukdomar i glomeruli. De primära lesioner som finns hittas istället i majoriteten av



fallen i tubulointerstitiet. Detta indikerar att det är just där skadan först uppträder och inte i glomeruli, vilket är en bra ledtråd till möjliga etiologier.

Avgörande för individens framtid efter ställd diagnos är tillgänglig forskning och behandlingsmetoder, ekonomiska förutsättningar samt huruvida djurets lidande kan bedömas nödvändigt. Eftersom all djursjukvård bekostas av djurägarna själva, och på grund av kattens som husdjur låga status, är behandlingsalternativen begränsade. Blod- och/eller urinprov är en relativt billig metod för att få en uppfattning om njurstatus, som medför litet eller inget lidande för djuret. Dessutom kan analyserna ge en ganska korrekt bild av patientens njurhälsa. Proverna är även lätta att följa upp, vilket måste anses väldigt viktigt vid en kronisk, progressiv sjukdom. Bilddiagnostik är ytterligare en bra metod vid kronisk njursjukdom, då man får en bild av makroskopisk form på njuren samt kan se om och till vilken grad inflammation föreligger. Viktigast, som alltid, är dock den kliniska bilden och djurets mående.

Mer forskning är nödvändig för att säkerställa etiologi och patogenes för CKD. Det är ett brett begrepp och det finns således flera etiologier och sannolikheten att en enda orsak skulle kunna pekats ut som universell för CKD är låg. Fastställande av så många etiologier som möjligt är dock viktigt, inte minst för kartläggning av högriskpatienter då det finns möjlighet till åtgärder som förebygger ytterligare progression. Våra husdjur får längre och längre livstid vilket ger fler och fler äldre katter, något som man kan anta gör att det blir vanligare med kroniskt njursjuka individer, då denna typ av njursjukdom uppkommer främst vid hög ålder.

## REFERENSLISTA

- Abuelo, J.G. (2007). Normotensive ischemic acute renal failure. *The New England Journal of Medicine* 2007; 357(8): 797-805
- Beck, C. & Lavelle, R.B. (2001). Feline Polycystic Kidney Disease in Persian and Other Cats: A Prospective Study Using Ultrasonography. *The Journal of the Australian Veterinary Association LTD*, 79(3): 181-184
- Biller, D. S., DiBartola, S. P., Eaton, K. A., Pflueger, S., Wellman, M. L. & Radin, M. J. (1996). Inheritance of Polycystic Kidney Disease in Persian Cats. *Journal of Heredity*, 87: 1-5
- Boyd, L.M., Langston, C., Thompson, K., Zivin, K. & Imanishi, M. (2008). Survival in Cats with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease (2000-2002). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22: 1111-1117
- Brown, C.A., Elliott, J., Schmiedt, C.W. & Brown, S.A. (2016). Chronic Kidney Disease in Aged Cats: Clinical Features, Morphology, and Proposed Pathogeneses. *Veterinary Pathology*, 53(2): 309-326

- Chakrabarti, S., Syme, H.M. & Elliott, J. (2012). Clinicopathological variables predicting progression of azotemia in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(2): 275-281
- Chawla, L. S. & Kimmel, P. L. (2012). Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney international*, 82: 516-524
- Cianciolo, R. E. & Mohr, F. C. (2016). Urinary System I: M. Grant Maxie (ed), *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals* Volume 2. Sixth edition. St. Louis, Mo. Elsevier, 376-464.
- Finch, N. C., Syme, H. M. & Elliott, J. (2016). Risk Factors for Development of Chronic Kidney Disease in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30: 602-610
- Grauer, G. F. (2015). Feline Chronic Kidney Disease. *Today's Veterinary Practice*, (5).
- Hanzlicek, A. S., Roof, C. J., Sanderson, M. W. & Grauer, G. F. (2012). Comparison of urine dipstick, sulfosalicylic acid, urine protein-to-creatinine ratio and a feline-specific immunoassay for detection of albuminuria in cats with chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(12): 882-888
- International Renal Interest Society (2013) *CKD Early Diagnosis*. [http://www.iris-kidney.com/education/early\\_diagnosis.html](http://www.iris-kidney.com/education/early_diagnosis.html) [2016-08-12] a
- International Renal Interest Society (2013) *Overview of the IRIS staging system for CKD*. [http://www.iris-kidney.com/education/staging\\_system.html](http://www.iris-kidney.com/education/staging_system.html) [2016-08-24] b
- James, M.T., Hemmelgarn, B.R. & Tonelli, M. (2010). *The Lancet*, 375: 1296-1309
- Lawson, J., Elliott, J., Wheeler-Jones, C., Syme, H. & Jepson, R. (2015). Renal Fibrosis in Feline Chronic Kidney Disease: Known Mediators and Mechanisms of Injury. *The Veterinary Journal*, 203: 18-26
- Lees, G. E., Brown, S. A., Elliott, J., Grauer, G. F. & Vaden, S. L. (2005). Assessment and Management of Proteinuria in Dogs and Cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19: 377-385
- Levey, A. S. (1990). Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney International*, 38: 167-184
- Lo, L.J., Go, A.S., Chertow, G.M., McCulloch, C.E., Fan, D., Ordoñez, J.D. & Hsu, C. (2009). *Kidney International*, 76: 893-899
- Mescher, A. L. & Junqueira, L. C. U. (2013). The Urinary System. I: Junqueira's basic histology: text and atlas, 13 ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical, 385-403.
- Newman, S. J. (2012). The Urinary System. I: Zachary, J. F. & Mc Gavin, M. D. *Pathologic Basis of Veterinary Disease*, 5 ed. St. Louis, MO: Elsevier, 589-657.

Ross, L. (2011). Akute Kidney Injury in Dogs and Cats. *Vet Clin Small Anim*, 41: 1-14

Sjaastad, Ø. V., Sand, O. & Hove, K. (2010). The Kidney and the Urinary tract. I: *Physiology of Domestic Animals*, 2 ed. Oslo: Scandinavian Veterinary Press.

Syme, H. M., Markwell, P. J., Pfeiffer, D. & Elliott, J. (2006). Survival of Cats with Naturally Occuring Chronic Renal Failure Is Related to Severity of Proteinuria. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20: 528-535

Vroling, A. B., Dorresteijn, E. M., Cransberg, K. & de Rijke, Y. B. (2016). The impact of estimated glomerular filtration rate equations on chronic kidney disease staging in pediatric renal or heart transplant recipients. *Journal of the International Pediatric Nephrology Association*, 31: 1145-1155