



Fibroblasttillväxtfaktor-23 (FGF-23) – en möjlig biomarkör för osteoartrit hos katt?

Pernilla Hägg

Självständigt arbete • 30 hp
Sveriges lantbruksuniversitet, SLU
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Veterinärprogrammet

Uppsala 2023



Fibroblasttillväxtfaktor-23 (FGF-23) – en möjlig biomarkör för osteoartrit hos katt?

Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) – a potential biomarker for osteoarthritis in cats?

Pernilla Hägg

Handledare: Cecilia Ley, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Bitr. handledare: Emma Strage, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper

Bitr. handledare: Charles Ley, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper

Examinator: Fredrik Södersten, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 30 hp

Nivå och fördjupning: Avancerad nivå, A2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX1003

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Kursansvarig inst.: Institutionen för kliniska vetenskaper

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2023

Upphovsrätt: Författaren är upphovsperson till bilderna som används om inget annat anges.

Nyckelord: artros, biomarkör, FGF-23, katt, osteoartrit

Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Veterinärprogrammet

Sammanfattning

Osteoartrit är en kronisk obotlig ledsjukdom som är vanlig hos katt. Trots att osteoartrit är associerad med smärta kan sjukdomen hos katt vara svår att diagnosticera. Detta kan dels förklaras av att katter ofta döljer tecken på sjukdomen, såsom hälla, vilket försvårar den kliniska utvärderingen för veterinärer, men också av att de bildiagnostiska metoder som vanligen används för att ställa diagnosen har låg sensitivitet för att fånga upp tidiga tecken på sjukdomen.

Fibroblasttillväxtfaktor-23 (FGF-23) är ett hormon som främst produceras av benceller och är viktigt för fosfatregleringen i kroppen. Detta hormon har visats fungera som en biomarkör för tidig njurskada hos både katt och människa. Dessutom har man i studier sett förhöjda nivåer av FGF-23 vid knäledsosteoartrit hos människa och att koncentrationen av FGF-23 kan relateras till allvarlighetsgraden av sjukdomen. Detta tyder på att FGF-23 har potential som biomarkör för osteoartrit hos människa. Syftet med detta arbete var att undersöka om FGF-23 även är en potentiell biomarkör för osteoartrit hos katt samt att undersöka eventuella samband mellan FGF-23, fosfatmetabolism och tecken på njurskada.

Totalt ingick 92 serumprover från katt i studien. Proverna var insamlade i ett tidigare forskningsprojekt om osteoartrit hos katt, som pågick vid SLU mellan 2014 och 2016. Proverna analyserades avseende koncentrationer av FGF-23 och fosfat. Kända värden av kreatinin fanns sedan tidigare registrerade. Med undantag av eventuella kliniska tecken från rörelseapparaten var samtliga katter kliniskt friska. För 69 av de 92 katterna hade helkroppundersökning med datortomografi utförts och förekomst och grad av osteofyter i appendikulära och axiala leder bedömts.

Koncentrationer av FGF-23 analyserades i 65/92 prover och varierade mellan 34,5–651,2 pg/ml (medelvärde 170 pg/ml). Fosfatkoncentrationen bestämdes för 91 prover och varierade mellan 0,7–3,2 mmol/ml där fem prover låg under referensintervallet, ett prov låg över referensintervallet och övriga 85 inom normalt referensintervall. Koncentrationen av kreatinin fanns registrerade för 91 prover och varierade mellan 68–472 mmol/ml där 19 prover låg över referensintervallet, ett prov låg under referensintervallet och övriga 71 prover låg inom normalt referensintervall. Initiala analytiska svårigheter medförde att 18/19 prover från katter med förhöjda kreatininkoncentrationer inte kunde analyseras avseende FGF-23, men en trend för ett positivt samband mellan koncentrationer av FGF-23 och kreatinin påvisades för kreatinivärden som låg inom referensintervall ($R=0,245$, $p=0,0509$).

Signifikant samband mellan FGF-23 och osteofyter kunde ej påvisas då samtliga 63 prover ingick i den statistiska analysen ($p=0,224$). Efter uteslutande av två prover betraktade som avvikande kunde svaga positiva samband ses mellan FGF-23 och osteofytförekomst ($R=0,269$, $p=0,036$), antal leder med måttlig osteofytgrad ($R=0,263$, $p=0,040$) och antal leder med kraftig osteofytgrad ($R=0,254$, $p=0,048$). Vidare påvisades ett måttligt samband mellan FGF-23 och ålder ($R=0,346$, $p=0,0048$) och ett måttligt samband mellan grad av osteofyter och ålder ($R=0,523$, $p<0,0001$). Detta medför en risk att ålder verkar som en confounder som kan påverka sambandet mellan FGF-23 och osteofyter.

Slutsatsen för denna studie är att det finns tendenser till ett positivt samband mellan FGF-23 och osteoartrit hos katt. Vidare studier inkluderande ett större antal katter skulle vara värdefullt för att verifiera detta samband och för att utvärdera FGF-23 som potentiell biomarkör för osteoartrit hos katt.

Nyckelord: artros, biomarkör, FGF-23, katt, osteoartrit

Abstract

Osteoarthritis is a chronic incurable disease that is common in cats. Despite being associated with pain, osteoarthritis can be a challenge to clinically diagnose in cats. This is partly due to the fact that cats may hide signs of the disease, such as lameness, which makes it difficult for veterinarians to clinically evaluate this disease, and partly because the commonly used diagnostic imaging methods normally have low sensitivity for detecting early signs of osteoarthritis.

Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is a hormone primarily produced by bone cells and has an important role in regulating the body's phosphorus concentration. FGF-23 has previously been shown to be a biomarker for early renal damage in both cats and humans. Furthermore, studies have indicated that people with knee osteoarthritis have elevated levels of FGF-23 and that concentrations of FGF-23 are associated with severity of the disease. This suggests that FGF-23 has potential as a biomarker for osteoarthritis in humans. The purpose of this study was to investigate if FGF-23 also has the potential to work as a biomarker for osteoarthritis in cats and to investigate possible associations between FGF-23, phosphate metabolism and signs of kidney disease.

A total of 92 serum samples from cats were used in this study. The samples came from a previous research project on feline osteoarthritis, undertaken at SLU during 2014-2016. The samples were analyzed for FGF-23 and phosphate concentrations and had previously registered creatinine concentrations which were included in the study. With the exception of possible clinical signs from the locomotor apparatus, all cats were considered clinically healthy. For 69 of the 92 cats, a whole-body computed tomography scan had been performed and the presence and degree of osteophytes in appendicular and axial joints had been determined.

The concentration of FGF-23 was determined in 65/92 samples and varied between 34.5-651.2 pg/ml (mean 170 pg/ml). Results regarding phosphate concentration were achieved for 91 samples and varied between 0.7-3.2 mmol/ml with five samples below, one sample above and 85 samples were within the reference interval. The concentration of creatinine was registered for 91 samples and varied between 68-472 mmol/ml with 19 samples being above, one sample below and 71 samples within the reference interval. Due to initial analytical problems, concentrations of FGF-23 could not be evaluated in 18/19 samples from cats with elevated creatinine concentrations. A trend towards an association between concentrations of FGF-23 and creatinine concentrations was found for creatinine values within reference interval ($R=0.245$, $p=0.0509$).

A significant correlation between FGF-23 and osteophytes could not be demonstrated when all 63 samples were included in the statistical analysis ($p=0.224$). After excluding two samples which were considered as outliers, weak positive correlations were detected between FGF-23 and total osteophyte scores ($R=0.269$, $p=0.036$), number of joints with moderate osteophytes ($R=0.263$, $p=0.040$) and number of joints with severe osteophytes ($R=0.254$, $p=0.048$). Furthermore, a moderate correlation was found between FGF-23 and age ($R=0.346$, $p=0.0048$), and between total osteophyte score and age ($R=0.523$, $p<0.0001$), which means that there is a risk that age is a confounder that influences the correlation between FGF-23 and osteophytes.

The conclusion of this study is that a positive association between serum concentrations of FGF-23 and osteoarthritis in cats is possible and further studies using a larger study population may be valuable to determine if FGF-23 has the potential to be used as a biomarker of osteoarthritis in cats.

Keywords: arthritis, biomarker, cats, FGF-23, osteoarthritis

Innehållsförteckning

Tabellförteckning	8
Figurförteckning.....	9
1. Inledning	11
2. Litteraturoversikt.....	13
2.1 Synovialledens uppbyggnad	13
2.2 Osteoartrit	14
2.2.1 Etiologi och patogenes	14
2.2.2 Diagnostik	16
2.3 FGF-23.....	19
2.4 CKD.....	21
2.4.1 Renal sekundär hyperparathyroidism	23
3. Material och metod	25
3.1 Material	25
3.2 Serumanalyser	26
3.2.1 FGF-23.....	27
3.3 Statistik.....	29
4. Resultat	30
4.1 Demografiska data	30
4.2 FGF-23.....	30
4.3 Fosfat	31
4.4 Kreatinin	31
4.5 FGF-23 och uppskattad osteoartrit	32
4.6 FGF-23, fosfatmetabolism och tecken på njurskada	36
4.7 FGF-23, ras och kön	37
5. Diskussion	39
Referenser.....	45
Populärvetenskaplig sammanfattning	54
Tack	56

Tabellförteckning

Tabell 1. IRIS Staging of CKD (IRIS, 2019)	23
Tabell 2. Jämförande tabell över kontrollernas resultat mellan de olika ELISA-plattorna	31

Figurförteckning

Figur 1. Schematisk illustration över den friska synovialledens uppbyggnad till vänster och hur den förändras vid osteoartrit. (Modifierad från Robinson et al. (2016), fig. 2)	16
Figur 2. Schematisk beskrivning av en sandwich-ELISA.....	28
Figur 3. Punktdiagram över serumkoncentrationer av FGF-23 (pg/ml) och osteofyt-poäng hos 63 katter som genomgått DT-undersökning. Svarta punkter representerar avvikande FGF-23-värden.	32
Figur 4. Punktdiagram över serumkoncentrationen av FGF-23 (pg/ml) och antal leder/ledområden med osteofyter per katt (n=63). Avvikande FGF-23-värden är markerade med svart färg.....	33
Figur 5. Punktdiagram över serumkoncentrationen av FGF-23 (pg/ml) och antal leder/ledområden per katt (n=63) som har fått osteofytgrad 2. Avvikande FGF-23-värden är markerade med svart färg.	34
Figur 6. Punktdiagram över serumkoncentrationer av FGF-23 (pg/ml) och antal leder/ledområden per katt (n=63) med osteofytgrad 3. Avvikande FGF-23-värden är markerade med svart färg.	34
Figur 7. Punktdiagram över serumkoncentration av FGF-23 (pg/ml) och ålder (år) hos 63 katter som genomgått DT-undersökning. Avvikande FGF-23-värden är markerade med svart färg. Röd punkt representerar katten med förhöjt kreatinivärde.	35
Figur 8. Punktdiagram över osteofyt-poäng och ålder (år) hos 63 katter som genomgått DT-undersökning.	35
Figur 9. Punktdiagram över koncentration av FGF-23 (pg/ml) och koncentration av fosfat (mmol/ml) i serum hos 64 katter varav 62 katter hade genomgått DT-undersökning. Avvikande FGF-23-värden är markerade med svart färg (1,2:420 och 1,5:651). Röd punkt representerar katten med förhöjt kreatinivärde.	36
Figur 10. Punktdiagram över koncentrationer av FGF-23 (pg/ml) och koncentrationer kreatinin (mmol/ml) i serum hos 64 katter varav 62 katter hade genomgått DT-	

undersökning. Den rödmarkerade punkten representerar katten med förhöjt kreatinivärde (181;381). Svarta punkter representerar avvikande värden (137;651 och 130;420)..... 37

Figur 11. Låddiagram över serumkoncentrationer av FGF-23 (pg/ml) (totalt 65 katter). Lådan motsvarar första till tredje kvartilen, \bar{X} =medelvärde, streck i lådan=median och morrhåren visar max- respektive minvärde. Enskild punkt representerar ett avvikande FGF-23-värde. 38

1. Inledning

Osteoartrit är en kronisk degenerativ och inflammatorisk ledsjukdom som drabbar synovialleder och orsakar skador i ledens samtliga beståndsdelar (Sohn *et al.* 2012; Zachary 2017). Sjukdomen är progressiv och saknar botande behandling (Nelson & Cuoto 2020). Prevalensen av osteoartrit i kattpopulationen varierar mellan olika studier. Enligt en studie utförd av Slingerland *et al.* (2011) där 100 katter över 6 år ingick hade 61 % av de undersökta katterna osteoartrit i minst en led och 48 % av katterna hade osteoartrit i mer än en led enligt radiologisk undersökning. För katter över 14 år var prevalensen ännu högre där 82 % hade osteoartrit i minst en led. I en annan studie gjord av Hardie *et al.* (2002) undersöktes 100 katter över 12 år med röntgen där 90 % hade radiologiska tecken på osteoartrit i extremiteter och/eller tecken på degenerativa förändringar i ryggkotpelaren. Andra studier har visat lägre prevalens av sjukdomen, exempelvis en retrospektiv studie av Godfrey (2005) som bedömde röntgenbilder från katter som röntgats av olika anledningar på en klinik och där minst en extremitetsled inkluderats i bilden som kunde bedömas. I den studien hittades radiologiska tecken på osteoartrit i endast 22 % av fallen. Slutsatsen av dessa studier är att osteoartrit är en vanlig sjukdom hos katt och flera av studierna har visat ett samband mellan ökad ålder och förekomsten av osteoartrit (Godfrey 2005; Clarke *et al.* 2006; Lascelles *et al.* 2009; Slingerland *et al.* 2011; Godfrey 2018).

Osteoartrit är inte bara vanligt förekommande hos katt, utan är även kliniskt relevant då sjukdomen orsakar kronisk smärta (Slingerland *et al.* 2011; Bennet *et al.* 2012; Monteiro 2020). Trots detta kan det hos katt vara en utmaning att ställa diagnosen osteoartrit kliniskt, vilket kan bero på att katter ofta utvecklar beteendestrategier för att dölja symtom på svaghet och smärta (Slingerland *et al.* 2011; Klinck *et al.* 2012; Monteiro & Steagall 2019; Monteiro 2020). Det är vanligt att osteoartrit drabbar flera leder hos en individ och ofta ses bilaterala skador vilket kan göra hältor svårare att utvärdera (Godfrey 2005; Clarke *et al.* 2006; Lascelles *et al.* 2009). Detta leder till att djurägare kan ha svårt att misstänka när deras katt drabbas av denna sjukdom men framför allt att veterinärer kan ha svårt att utvärdera symtomen kliniskt. Några av de vanligaste kliniska tecknen på osteoartrit hos katt är beteendeförändringar såsom nedsatt aptit, minskad aktivitet och ökad irritation (Klinck *et al.* 2012; Nelson & Cuoto 2020). Röntgen är idag den vanligaste metoden som används för att ställa diagnosen osteoartrit. Studier har dock visat att röntgen

inte är en optimal metod för att hitta tidiga förändringar på osteoartrit (Freire *et al.* 2011) och andra bilddiagnostiska metoder, såsom datortomografi (DT), kan vara värdefulla för tidigare diagnos (Ley *et al.* 2021a; 2021b). Ytterligare en möjlighet för att kunna diagnosticera osteoartrit tidigt är att hitta biomarkörer som går att mäta i blodprov.

Fibroblasttillväxtfaktor-23 (FGF-23) är ett endokrint protein som relativt nyligen har visats ha en viktig roll i fosfatregleringen i kroppen. Proteinet frisätts av osteoblaster och osteocyter vid höga fosfatkoncentrationer i blodet och sänker fosfatnivåerna genom att minska återupptaget av fosfat via urinen samt hämma absorptionen av fosfat i tarmen (Shimada *et al.* 2004a; 2004b). Vid njurskada minskar den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) vilket leder till fosfatretention och höga fosfatnivåer i blodet. Till följd av detta har man sett att koncentrationen FGF-23 ökar vid tidig njurskada hos både människor och katter, vilket troligen är en kompensatorisk ökning för att sänka fosfatnivåerna som kan ha skadliga effekter i kroppen (Geddes *et al.* 2013; Finch *et al.* 2013). Därmed har FGF-23 visat potential för att fungera som en biomarkör för njurskada innan katterna utvecklar azotemi vid kronisk njursjukdom (CKD) (Finch *et al.* 2013). Olika studier har även visat att FGF-23 ökar vid osteoartrit i knäleden hos människor och att koncentrationen FGF-23 dessutom har en signifikant korrelation till allvarlighetsgraden av sjukdomen (Zhou *et al.* 2016; Mohammed *et al.* 2018). Andra studier har även visat att broskceller i leder med osteoartrit producerar FGF-23 (Orfanidou *et al.* 2009; Bianchi *et al.* 2016). Huruvida ökade blodkoncentrationer av FGF-23 ses hos katt vid osteoartrit och om FGF-23 potentiellt kan användas som en biomarkör för osteoartrit hos katt har ej undersökts.

Syftet med detta arbete var att undersöka om FGF-23 kan vara en möjlig biomarkör för osteoartrit hos katt genom att undersöka korrelationer mellan koncentrationer av FGF-23 i serum och förekomst av osteofyter hos katter som genomgått helkroppsd-T. Vidare undersöktes om det fanns en korrelation mellan koncentration av FGF-23 och allvarlighetsgrad av osteoartrit, representerat av grad av osteofyter. Utöver detta undersöktes samband mellan FGF-23 och kreatinin och fosfatkoncentrationer i blodet för att undersöka eventuella samband mellan FGF-23, fosfatmetabolism och tecken på njurskada.

Hypoteserna för detta arbete var att koncentrationen FGF-23 skulle öka med stigande förekomst och grad av osteofyter hos katterna som genomgått DT-undersökning och att koncentrationen av FGF-23 skulle vara högre ju fler leder som var påverkade. Övriga hypoteser var att FGF-23 även skulle öka med stigande fosfat- samt kreatininkoncentrationer.

2. Litteraturöversikt

2.1 Synovialledens uppbyggnad

Synovialleder är kroppens vanligaste typ av led och kan delas in i olika subtyper beroende på antal involverade ben, ledytornas form eller ledens rörelseomfång (Sjaastad *et al.* 2016). Alla synovialleder består dock av gemensamma beståndsdelar såsom ledbrosk, ledkapsel samt en vätskefylld ledhåla. Ledkapseln omger leden och består av två lager; det yttre lagret som utgörs av fibrös bindväv (*stratum fibrosum*) och det inre lagret vilket utgörs av synovialmembranet (*stratum synoviale*), även benämnt ledhinna. Synovialmembranet bildar ledkapselns inre begränsning mot ledhålan tillsammans med ledbrosket som täcker benytorna. I ledhålan finns ledvätska som har en smörjande samt näringsförsörjande funktion i leden.

Ledkapselns yttre lager utvecklar olika tjocklek beroende på dess mekaniska belastningsgrad och förstärks av ligament på utsidan (König & Liebich 2020). Skador i det yttre lagret läker mycket långsamt vilket beror på att lagret har en mycket begränsad blodförsörjning. Däremot kan skador här orsaka smärta då det yttre lagret är rikligt innerverat. Dessa nervfibrer aktiveras även vid utsträckning, vilket gör att de även skickar smärtsignaler vid intraartikulär svullnad, exempelvis när leden fylls med vätska.

Synovialmembranet är organiserat i veck och synoviala villi och uppvisar synoviocyter, blodkärl och nerver (König & Liebich 2020). Synoviocyter består av både fagocyterande celltyper, samt celler som producerar och sekreterar komponenter till ledvätskan. Ledvätskan, även kallad synovia, utgörs av ett ultrafiltrat av plasma och innehåller elektrolyter, socker, hyaluronsyra och enzymer vilka är viktiga för ledbroskets näringsförsörjning. Utöver att näringsförsörja brosket har denna viskösa vätska en viktig smörjande funktion i leden vilket minskar friktionen mellan ledytorna.

Ledbrosket består av hyalint brosk som bildar en mycket slät yta på benets ändplatta (König & Liebich 2020). Denna vävnad utgör en viktig del i kraftöverföringen mellan benen genom sina viskoelastiska egenskaper som underlättar stötdämpning. Brosket får främst sin näring via diffusion från ledvätskan, men näring kan också ta sig in i brosket via blodkärl från underliggande ben. Dock anses

det senare vara av underordnad betydelse då ledbrösket inte är vaskulariserat och saknar helt innervation.

2.2 Osteoartrit

2.2.1 Etiologi och patogenes

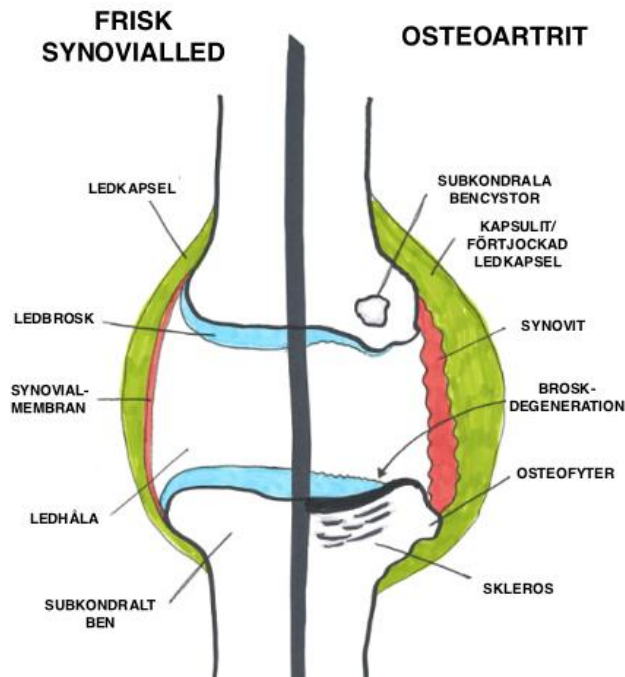
Etiologin bakom osteoartrit är inte helt klarlagd men troligen kan osteoartrit ses mer som ett slutstadium som kan orsakas av flera olika sjukdomar (Zachary 2017). Osteoartrit klassificeras ibland som primär eller sekundär, där den primära formen av osteoartrit kopplas till en åldersrelaterad nedsatt broskfunktion (Nelson & Cuoto 2020) eller genetiska sjukdomar såsom mukopolysackaridos och osteokondral dysplasi hos Scottish Fold (Allan & Davies 2018). Några predisponerande riskfaktorer för att en led ska utveckla sekundär osteoartrit är olika former av mekanisk stress i leden; exempelvis direkta skador på ledbrösket, instabilitet eller onormala dynamiska krafter. Detta kan orsakas av antingen utvecklingskador såsom höftledsdysplasi men de kan också orsakas av förvärvade skador såsom infektiös artrit eller överbelastningsskador som kan vara kroniska eller av akut traumatisk karaktär (Zachary 2017; Allan & Davies 2018).

Osteoartrit initieras av en vävnadsskada som kan vara akut, subakut eller kronisk (Sokolove & Lupus 2012). Detta startar en låggradig inflammation i leden vilket driver till ytterligare vävnadsskada och förändring av ledens olika beståndsdelar (se figur 1). Tidigt i sjukdomsförloppet sker flera olika förändringar i ledbrösket, bland annat en enzymatisk nedbrytning av proteoglykaner och kollagena nätverk samt en minskad matrixproduktion. Broskcellerna börjar även gå i nekros och resultatet av dessa förändringar blir att ledbrösket sväller på grund av ett ökat vatteninflöde och minskad vattenbindande förmåga. Detta ger ledbrösket en försämrad stötdämpande förmåga och vävnaden får en onormal näringsförsörjning. När brosket blir mjukt slits det lättare vilket leder till en destruktion av broskvävnad och fibrillering av broskets yta. Dessutom kommer skadade broskceller börja producera inflammatoriska mediatorer som fortsätter driva på inflammationen. Detta leder till att nedbrytningsprodukter och inflammatoriska mediatorer läcker ut från brosket till ledvätskan där dessa stimulerar till en inflammation i synovialmembranet (Zachary 2017). Denna inflammation innebär att synovialmembranet, som normalt består av ett tunt cellager och saknar inflammatoriska celler, får en infiltration av flera olika inflammatoriska celltyper såsom lymfocyter, plasmaceller och makrofager (Benito *et al.* 2005; Sokolove & Lupus 2012; Zachary 2017). Dessutom ökar vävnaden i storlek till följd av villihypertrofi och hyperplasi av synoviocyterna. Även ledvätskans egenskaper påverkas då koncentrationen av glukosaminoglykaner minskar till följd av nedbrytning av enzymer som frisätts från det inflammerade synovialmembranet samt genom en ökad filtration från plasman ut i ledvätskan. Detta gör

att ledvätskan får en försämrad viskositet och därmed sämre smörjande förmåga i leden (Zachary 2017).

När inflammationen i leden fortskrider destrueras mer och mer brosk vilket slutligen leder till att det subkondrala benet blottas. Dessutom leder detta till att benet utsätts för större mekaniska krafter vilket leder till sekundär skleros (förtätning av benet). Förändringarna i benet ökar risken för mikrofrakturer och subkondrala bencystor. Det har även diskuterats att skleros kan vara ett tidigt fynd som i sig kan initiera broskskador. (Zachary 2017)

Vidare kan periostala benpålagringar, så kallade osteofyter, bildas. Osteofyter uppstår typiskt perifert i leden i området där ledbrosk, synovialmembran och periost möts. Det är inte helt klarlagt hur eller varför osteofyter bildas, men troligen börjar det med att mesenkymala stamceller i periostet aktiveras och börjar producera brosk som sedan förbenas genom endokondral benbildning (Telhag & Lindberg 1972; Gilbertson 1975; Zachary 2017). Detta kan initieras av mekanisk instabilitet, vilket vid osteoartrit kan påverkas av förlusten av brosk och ben. Instabiliteten leder till att omkringliggande ligament blir slappare och tillåter större rörelse i leden. (Pottenger *et al.* 1990). Osteofyternas funktion kan därmed vara att bidra med en ökad stabilitet genom att öka ytan i leden och fungera som stöd perifert. En studie utförd av Pottenger *et al.* (1990) visade att kirurgiskt borttagande av osteofyter hos människor med osteoartrit ökade rörelseomfånget och instabiliteten i leden. Andra studier på djurmodeller har även visat att kirurgiskt inducerad ledinstabilitet leder till formation av osteofyter (Telhag & Lindberg 1972; Gilbertsson 1975). Bildning av osteofyter kan emellertid även initieras av inflammatoriska mediatorer eller tillväxtfaktorer. Två tillväxtfaktorer som sannolikt har en viktig roll i bildning av osteofyter är transformerande tillväxtfaktor beta-1 (TGF- β 1) och basisk fibroblasttillväxtfaktor (b-FGF) (Uchino *et al.* 2000). Osteofyter anses kunna bidra till smärta vid osteoartrit genom att orsaka spänningar i periostet och periartikulär vävnad (Johnston 1997). I en studie utförd av Cicuttini *et al.* (1996) var osteofyter det radiologiska fynd som mest korrekt kunde förutse patientens upplevda smärtnivå.



Figur 1. Schematisk illustration över den friska synovialledens uppbyggnad till vänster och hur den förändras vid osteoartrit. (Modifierad från Robinson et al. [2016], fig. 2)

2.2.2 Diagnostik

Diagnosen osteoartrit baseras ofta på en sammanlagd bild från anamnes, klinisk undersökning och bilddiagnostik. Att diagnosticera osteoartrit hos katt kan dock vara en utmaning då katten ofta döljer tecken på sjukdom och smärta (Lascelles & Waterman 1997; Slingerland *et al.* 2011; Klinck *et al.* 2012; Monteiro & Steagall 2019; Monteiro 2020). Tidiga tecken på osteoartrit visar sig vanligtvis som beteendeförändringar i stället för hälta (Slingerland *et al.* 2011; Nelson & Cuoto 2020; Clarke *et al.* 2006; 2005; Hardie *et al.* 2002). Exempel på några tidiga symtom är nedsatt aktivitet, försämrad aptit, viktne­d­gång och ökad irritation (Nelson & Cuoto 2020; Klinck *et al.* 2012). Ytterligare en utmaning med osteoartrit hos katt är att katten inte sällan utvecklar sjukdomen bilateralt (Godfrey 2005; Clarke *et al.* 2006) vilket kan göra att hältor blir svårare att upptäcka.

Röntgen

Röntgen är den vanligaste bild­diagnostiska metoden som används för att ställa diagnosen osteoartrit hos katt. Radiologiska tecken på osteoartrit är synovial effusion, förändring av ledspringans bredd, osteofytära pålagringar, subkondral benskleros, mineraliseringar i intra- och periartikulär mjukvävnad samt subkondrala cystor (Hardie 1997; Hardie *et al.* 2002; Clarke *et al.* 2005; Allan & Davies 2018; Nelson & Cutoto 2020). I litteraturen uppges även att det hos katter med osteoartrit inte är lika vanligt förekommande med synovial effusion och

förtjockade periartikulära mjukvävnader som hos hund, däremot verkar mineraliseringar i intraartikulär mjukvävnad vara vanligare hos katt (Freire *et al.* 2011; Allan & Davies 2018).

Röntgen är en relativt billig, icke-invasiv och lättillgänglig bilddiagnostisk metod. Röntgen visar emellertid endast tvådimensionella bilder vilket medför att projektionsvinklar och summation av skelettdelar försvårar bedömning av olika strukturer (Ley *et al.* 2021a) och det kan krävas flera projektioner för att kunna bedöma relevanta ledstrukturer. Då brosk inte ses på röntgen och därmed inte heller broskdegeneration behöver man bedöma andra, och därmed senare, tecken på osteoartrit när man tolkar röntgenbilder. En studie utförd av Freire *et al.* (2011) undersökte hur väl olika radiologiska tecken på osteoartrit korrelerade med makroskopiska tecken. Resultatet visade att radiologiskt påvisade osteofyter och mineraliseringar i eller utanför leden hade en signifikant korrelation till broskskador, dock var korrelationen endast svag. Man såg dessutom att många leder som makroskopiskt hade broskdegeneration inte hade några radiologiska tecken på osteoartrit (Freire *et al.* 2011). Därmed finns det en risk att man missar tidiga tecken på osteoartrit om man endast använder röntgen för att bedöma ledernas utseende vilket även har visats i andra studier (Ley *et al.* 2021a). Det kan därför vara värdefullt att använda andra bilddiagnostiska metoder för att ställa diagnosen osteoartrit i ett tidigt skede hos katt.

DT

Precis som vid konventionell röntgen används röntgenstrålning även vid DT, däremot är röntgenröret inte fast fixerat utan roterar runt patienten under undersökningen tillsammans med detektorer som fångar upp röntgenstrålarna (Flohr & Ohnesorge 2007; d'Anjou 2012). I detektorerna finns fotodioder som fångar upp ljuset som bildas när röntgenstrålarna penetrerar en kristall i detektorn. Ljusdioderna omvandlar sedan ljuset till elektrisk ström vilket ger attenueringsvärden för olika vävnader, alltså hur mycket av röntgenstrålarna som absorberas genom vävnaden. Dessa värden används sedan för att skapa en bild med hjälp av en dator. För varje varv utförs runt 1000 projektioner i olika vinklar (Flohr & Ohnesorge 2007) vilket skapar en tvådimensionell tvärsnittsbild och genom att använda flera tvärsnittsbilder efter varandra kan man rekonstruera den tredimensionella bilden av vävnaden.

En studie utförd av Ley *et al.* (2021a) jämförde röntgen och DT som diagnostiska verktyg vid bedömning av osteoartrit i armbågsleden hos katt. De undersökte 29 katter post-mortem och utvärderade deras leder med röntgen, DT samt makroskopiskt. Då histologisk bedömning i nuläget räknas som den bästa metoden för att bedöma förekomst av osteoartrit i en led användes histologi för att dela in lederna enligt graderingen mild, måttlig och kraftig osteoartrit och sedan användes dessa grader för att jämföra diagnoserna från de olika metoderna. Resultatet visade att DT

var bättre än röntgen på att upptäcka mild osteoartrit vid subjektiv bedömning där röntgen inte kunna utvärdera förändringarna alls. Däremot är troligen användbarheten för subjektiv bedömning vid mild osteoartrit begränsad då även sensitiviteten för DT var låg vid mild osteoartrit. Studien visade även att genom att mäta osteofyter på processus anconeus på DT-bilderna kunde specificiteten och sensitiviteten förbättras för diagnos av osteoartrit. I en studie av höftledsförändringar hos katt sågs signifikanta samband mellan benförändringar, inkluderande osteofyter, och förekomst av broskskador (Ley *et al.* 2021b). Sammantaget förefaller DT kunna vara en användbar bilddiagnostisk metod för diagnos av osteoartrit hos katt och en fördel med DT jämfört med röntgen är att man kan undersöka kattens samtliga leder i en och samma undersökning, om så är önskvärt.

Biomarkörer

Då radiologiska tecken och kliniska symtom främst kan diagnosticera osteoartrit när sjukdomen är välutvecklad hade det varit värdefullt att kunna använda biokemiska analyser för att möjliggöra en tidigare diagnos. Viktiga egenskaper hos potentiella biomarkörer är de bör ha en bevisad validitet, reproducerbarhet och information om hur de förhåller sig till processer i leden och kliniska symtom såsom strukturella förändringar och smärta. De bör kunna användas till att bedöma förekomst och grad av sjukdom men även för prognos och bedömning av behandlingseffekter. Möjliga kandidater för detta skulle kunna vara molekyllära fragment från ledbrosk, ben eller synovialmembran. På humansidan har många potentiella biomarkörer kopplingar till kollagenmetabolism men även markörer som associeras med inflammation eller fibros undersökts (Lotz *et al.* 2013). Trots satsningar inom forskning kring detta område finns i nuläget inga biomarkörer som är tillräckligt användbara eller pålitliga för rutinanalys (Henrotin 2022).

Det finns dock flera exempel på markörer som har visat potential i olika studier. Exempelvis undersökte Liem *et al.* (2020) hur 19 olika biomarkörer i serum och urin relaterade till radiologiska och kliniska tecken på osteoartrit hos människa. Av dessa 19 markörer hade endast fyra av dem ett konstant samband med radiologiska fynd och/eller kliniska tecken på osteoartrit. Dessa fyra biomarkörer var kartilaginöst oligomeriskt matrixprotein (COMP), kondroitinsulfat epitopen 846 (CS846) och en nitrerad form av alfa-helixregionen av kollagen typ II (Coll2-1 NO2) vilka mättes i serum, samt C-terminal cross-linked telopeptide av kollagen typ II (CTXII) som mäts i urin. Den sistnämnda markören visade starkast association med röntgenfynd och kliniska symtom (Liem *et al.* 2020). Författarna menar att dessa fyra biomarkörer visar potential att kunna bidra med diagnostisk information vid osteoartrit och att särskilt CTXII kan vara kliniskt användbar. Huruvida dessa parametrar avspeglar osteoartrit hos katt är ej undersökt. I en annan humanmedicinsk studie utförd av Rajandran *et al.* (2020) påvisades ett samband mellan tidiga osteoartritförändringar i knäleder och biomarkörer med kopplingar till det

medfödda immunförsvaret såsom aktiverade makrofager och de proinflammatoriska cytokinerna interleukin 6 (IL-6), IL-8 och tumörnekrosfaktor alfa (TNF- α). Ytterligare en potentiell biomarkör för osteoartrit hos människa är FGF-23 som i flera studier har visats ha ett samband med förekomst samt allvarlighetsgrad av osteoartrit (Zhou *et al.* 2016; Mohammed *et al.* 2018).

2.3 FGF-23

Det finns totalt 22 olika typer av fibroblasttillväxtfaktorer, och dessa har olika funktioner i kroppen. FGF-23 är ett endokrint glykoprotein och produceras primärt av celltyperna osteoblaster och osteocyter (Liu *et al.* 2003; Erben 2018). FGF-receptorerna tillhör gruppen G-proteinkopplade tyrosinkinas-receptorer och det finns fyra olika varianter av FGF-receptorer (Liu & Quarles 2007). För att FGF-23 ska kunna binda in och aktivera sin receptor krävs i de flesta vävnaderna kofaktorn alfa-Klotho (Urakawa *et al.* 2006; Kurosu *et al.* 2006; Liu & Quarles 2007). Alfa-Klotho är ett transmembranprotein som förbättrar receptorns affinitet till proteinet, däremot kan signalering ske både beroende och oberoende av alfa-Klotho. Trots att FGF-receptorerna uttrycks i många olika vävnader i kroppen är förekomsten av Klotho begränsat till främst njurar, parathyroidea, hypofysen och choroidplexus i hjärnan (Kuro-o *et al.* 1997; Li *et al.* 2004; Urakawa *et al.* 2006; Ben-Dov *et al.* 2007), vilket medför att dessa är de mest troliga målvävnaderna för FGF-23 (Liu & Quarles 2007). I ben, som har ett begränsat uttryck av Klotho, har FGF-23 en Klotho-oberoende signalering vilket troligen beror på att den lokala produktionen av FGF-23 av osteocyter och osteoblaster är tillräckligt hög för auto- och parakrin signalering (Murali *et al.* 2015; Erben 2018).

Ett av de viktigaste målorganen för FGF-23 är njuren där FGF-23 utövar en fosfatreglerande funktion bland annat genom att inhibera återupptaget av fosfat från urin i proximala tubuli (Shimada *et al.* 2004a; 2004b; Erben 2018). När FGF-23 i blodet binder in till FGF-receptor 1 (FGF-R1) aktiveras en signaleringskaskad i cellen vilket leder till aktivering av extracellulärt reglerade kinaser (ERK1/2) och serumglukokortikoidreglerad kinas (SGK1). Detta leder i sin tur till att Na/H-exchanger regulatory factor (NHERF-1) fosforyleras vilket påbörjar nedbrytning av en natriumberoende fosfat-kotransportör (NaPi-2a) som krävs för att fosfat ska kunna tas upp från urinen (Shimada *et al.* 2004b; Erben 2018). Lägre halt av denna medtransportör leder därmed till att mindre mängd fosfat reabsorberas i proximala tubuli (Beck *et al.* 1998). Utöver att öka elimineringen av fosfat via urinen hämmar FGF-23 även upptaget av fosfat via tarmen genom att inhibera enzymet 1 α -hydroxylas som är viktigt för omvandling av vitamin D till dess aktiva form calcitriol (Shimada *et al.* 2004a). Även detta görs genom att ERK1/2 aktiveras efter att FGF-23 binder in till FGF-R1, dock är resten av signaleringsvägen okänd (Erben 2018).

Nivåerna av FGF-23 i blodet ökar vid CKD hos både människor och katter (Gutierrez *et al.* 2005; Finch *et al.* 2013). Detta kan bero på att njursjukdom leder till en störd fosfatmetabolism som ger ökade koncentrationer av fosfat i blodet och att FGF-23 därmed ökar kompensatoriskt. Ökade FGF-23 koncentrationer skulle även kunna bero på att njurens filtrationsförmåga försämras vid CKD och att FGF-23 därmed inte elimineras lika effektivt via njurarna (Larsson *et al.* 2003; Finch *et al.* 2013). En prospektiv studie utförd av Finch *et al.* (2013) undersökte kopplingen mellan FGF-23, CKD, parathormon (PTH) och GFR hos äldre katter. Totalt följdes 62 katter under 12 månader och 14 av katterna utvecklade azotemi inom den perioden. Resultatet visade att FGF-23 ökar redan innan förhöjda kreatinivärden vid CKD hos katt vilket visar en möjlighet för FGF-23 att fungera som en tidig biomarkör för njursjukdom hos katt. På humansidan har studier visat att FGF-23 inte bara kan tjäna som en biomarkör för njurskada, utan även visats kunna kopplas till progression och mortalitet av CKD (Fliser *et al.* 2007; Gutiérrez *et al.* 2008). Hos katt är det även visat att FGF-23 har en svag positiv korrelation till PTH vilket medför att FGF-23 möjligen har en koppling till renal sekundär hyperparathyroidism (Finch *et al.* 2013).

Flera studier har visat att människor med osteoartrit i knäleden har förhöjda koncentrationer av fibroblasttillväxtfaktorer (FGF) i blodet samt att halten FGF kan kopplas till allvarlighetsgraden av osteoartrit (Honsawek *et al.* 2011; El-Fetiany *et al.* 2017; Zhou *et al.* 2016; Mohammed *et al.* 2018) varav studierna utförda av Zhou *et al.* (2016) och Mohammed *et al.* (2018) specifikt analyserade FGF-23. Det har även visats att broskceller från leder med osteoartrit uttrycker genen för FGF-23 i större utsträckning än friska broskceller (Orfanidou *et al.* 2009) vilket kan tyda på att mer FGF-23 produceras i leder med osteoartrit än i friska leder. En studie utförd av Honsawek *et al.* (2011) mätte b-FGF i både blod och ledvätska och såg att leder med primär osteoartrit i knäleden hade signifikant högre halter b-FGF jämfört med ledvätska från friska leder, även dessa nivåer kunde kopplas till allvarlighetsgraden av sjukdomen (Honsawek *et al.* 2011). Det är ännu inte helt klarlagt vilken roll FGF-23 kan ha i patofysiologin vid osteoartrit och det är möjligt att FGF-23 kan ha olika effekt i leder hos olika djurslag (Ellman *et al.* 2008; Li *et al.* 2012). Hos människor har man sett att b-FGF har en katabol effekt i ledbroskets homeostas (Loeser *et al.* 2005; Im *et al.* 2008; Li *et al.* 2012) vilket skulle kunna bidra till broskdegeneration och utvecklingen av osteoartrit. Vid studier gjorda på möss har man dock fått motsäggande resultat där en brist på b-FGF istället kan medföra en ökad risk för osteoartrit (Chia *et al.* 2009; Li *et al.* 2012). Detta kan bero på att olika arter verkar uttrycka olika FGF-receptorer i lederna och att balansen mellan olika FGF-receptorer ändrar sig på olika sätt vid osteoartrit hos olika djurslag (Yan *et al.* 2011; Li *et al.* 2012). Hur detta fungerar för FGF-23 och om detta skiljer sig mellan människa och katt är inte undersökt.

Vid osteoartrit ses en obalans mellan uppbyggnad och nedbrytning av broskets extracellulära matrix (ECM) vilket leder till en ökad destruktion av brosk. Detta medieras av en ökad aktivitet av metalloproteaser som bryter ned broskets ECM (Bianchi *et al.* 2016). Ett av dessa enzymer är kollagenas 3 som även benämns MMP13 vilken utgör en viktig del i nedbrytning av kollagen typ II i brosket (Reboul *et al.* 1996; Imai *et al.* 1998; Otterness *et al.* 2000; Bianchi *et al.* 2016). Detta verkar stämna för både människor och djurmodeller då man även sett att kollagenas 3 bryter ned kollagen typ II vid osteoartrit hos marsvin (Huebner *et al.* 1998). Bianchi *et al.* (2016) visade i en studie att uttryck av MMP13 och dess aktivitet kan induceras av FGF-23. Dessutom visade studien att uttrycket av FGF-23, FGF-receptor 1 och Klotho är högre i områden med kraftiga osteoartriförändringar jämfört med områden med mildare förändringar. Författarna till den studien menar att detta skulle kunna tyda på att FGF-23 har en roll i progressionen av osteoartrit. Utöver detta kunde de se att broskceller från leder med osteoartrit uttryckte både FGF-23 och gener för andra markörer för hypertrofi samt att stimulering med FGF-23 ökade uttrycket av dessa gener. Därmed drog författarna slutsatsen att FGF-23 kan inducera sitt eget genuttryck och stimulera sin egen syntes (Bianchi *et al.* 2016). Utvecklingen av hypertrofi hos broskceller är en viktig del i patogenesen för osteoartrit och beror på en obalans mellan transkriptionsfaktorer som ska hämma hypertrofi, exempelvis SOX9, och transkriptionsfaktorer som främjar hypertrofi såsom Runt-Related transkriptionsfaktor 2 (RUNX2) (Bianchi *et al.* 2016). I en studie utförd av Orfanidou *et al.* (2009) undersöktes sambandet mellan FGF-23, RUNX2, SOX9 och MMP13 hos broskceller från friska leder jämfört med broskceller från leder med osteoartrit. Studien visade att broskceller från leder med osteoartrit uttryckte mindre SOX9 och mer RUNX2 och FGF-23 jämfört med broskceller från friska leder. Vidare påvisades att nedreglering av RUNX2 i broskceller från leder med osteoartrit ledde till ett minskat uttryck av MMP13, och att RUNX2 och MMP13 fick ett ökat uttryck i broskceller från friska leder om man hämmade SOX9. De undersökte även effekten av att hämma FGF-23 och såg att uttrycket av RUNX2 minskade hos broskceller från leder med osteoartrit samt att tillförsel av FGF-23 till friska broskceller ledde till ett ökat uttryck av RUNX2 (Orfanidou *et al.* 2009). Detta tyder på att FGF-23 spelar en roll i broskcellernas utveckling till hypertrofi vid osteoartrit.

2.4 CKD

Kronisk njursjukdom är den vanligaste njursjukdomen hos äldre katter och leder till progressivt försämrade njurfunktion (Bartges 2012; Reynolds & Lefebvre 2013). CKD kan initieras av vilken njurskada som helst som är tillräckligt omfattande för att påverka njurens funktion. Exempelvis kan dessa skador orsakas av infektioner, toxiska skador, immunmedierade eller idiopatiska sjukdomar, neoplasier, metabo-

liska sjukdomar, vaskulära skador, trauma eller genetisk predisposition (Reynolds & Lefebvre 2013).

Vanligtvis utvecklas symtomen långsamt och intensifieras med grad av sjukdom. Tidiga symtom på nedsatt njurfunktion är ökad urinproduktion och en kompensatoriskt ökad törst till följd av njurens försämrade förmåga att koncentrera urinen (Nelson & Cuoto 2020). När njurarnas filtrationsförmåga försämras ökar koncentrationen av olika restprodukter i blodet vilka normalt elimineras via njurarna. Analys av dessa produkter kan användas för att uppskatta njurens filtrationsförmåga och ett exempel på en sådan markör är kreatinin som bildas i muskler i en relativt konstant hastighet och filtreras fritt via njurarna, utan att i någon större grad reabsorberas eller aktivt sekreteras (Braun *et al.* 2003). Detta leder till att koncentrationen kreatinin i blodet framför allt påverkas av hur mycket som kan elimineras via njuren, men även individens muskelmassa samt hydreringsstatus kan påverka (Hokamp & Nabity 2016). Till följd av detta är kreatinin den vanligaste markören som användas för att klassificera njursjukdom (Hokamp & Nabity 2016; IRIS 2019), (se tabell 1 nedan). Utöver kreatinin kan även urea användas som markör för njursjukdom. Urea bildas i levern som en restprodukt från proteinmetabolismen och utsöndras via njurarna. När azotemi utvecklats, d.v.s. när dessa två restprodukter överstigit sina normala referensvärden, har njurarna redan förlorat runt 75 % av sin funktionella vävnad (Braun *et al.* 2003). Allteftersom CKD fortskrider och halterna av toxiska restprodukter stiger i blodet utvecklas ytterligare kliniska symtom såsom trötthet, minskad aptit och viktnedgång. Vid grav njursjukdom kan djuret visa tecken på dehydrering på grund av förlust av vätska via njurarna och bleka slemhinnor till följd av anemi som orsakas av att njuren inte kan producera tillräckligt med erytropoetin; ett hormon som är viktigt för regeneration av röda blodkroppar. En annan patofysiologisk effekt som ses vid CKD är metabolisk acidosis. Metabolisk acidosis beror på retention av ammoniak för att bibehålla balansen av vätekoncentrationen i kroppen. Denna acidosis är dock sällan allvarlig vilket beror på att kroppen har en stor buffertreserv i skelettet. När acidosis utvecklas frisätts kalciumkarbonat från skelettet för att balansera kroppens pH och detta bidrar till den demineralisering av skelettet som ses vid CKD. Demineralisering av skelettet påverkas också av en rubbad kalcium- och fosfatmetabolism som leder till mobilisering av dessa mineraler från skelettet under inverkan av PTH (Nelson & Cuoto 2020).

Tabell 1. Klassificering av kronisk njursjukdom enligt International Renal Interest Society (IRIS 2019)

Fas	S-Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	Tolkning
1	<140	Normal kreatininkoncentration, men med andra tecken på njursjukdom såsom försämrad koncentrationsförmåga av urin, palpatoriskt onormala njurar, bilddiagnostiska tecken på njursjukdom, proteinuri sekundärt till njurskada eller onormal njurbiodpsi.
2	140–250	Lindrig azotemi. Kliniska symtom ofta lindriga eller frånvarande.
3	251–440	Måttlig azotemi. Flera kliniska symtom kan uppvisas med varierande allvarlighetsgrad. Kan delas in i tidig fas 3 om katten ej uppvisar kliniska symtom och sen fas 3 om tydliga systemiska symtom kan ses.
4	>440	Ökad risk för systemiska kliniska symtom och uremisk kris.

2.4.1 Renal sekundär hyperparathyroidism

Hyperparathyroidism är ett tillstånd när kroppens bisköldkörtel ihållande utsöndrar ökade halter av PTH. Hyperparathyroidism kan vara patologiskt och orsakas av en onormal funktion hos cellerna som producerar PTH, exempelvis till följd av tumöromvandling. Detta kallas även primär hyperparathyroidism och verkar vara ovanligt hos katt (Parker *et al.* 2015). Sekundär hyperparathyroidism är ett fysiologiskt svar på en störd kalciummetabolism i kroppen (Sjaastad *et al.* 2016; Nelson & Cuoto 2020). Detta kan exempelvis orsakas av en nutritionell brist på kalcium eller vara sekundärt till sjukdomar som påverkar kalciumkoncentrationen, såsom hyperadrenokorticism eller njursjukdom. Vid CKD försämras filtrationen av fosfat via njurarna vilket leder till hyperfosfatemi i blodet. Detta stimulerar till en ökad produktion av FGF-23 som hämmar reabsorptionen av fosfat i proximala tubuli och hämmar produktionen av kalcitriol. Detta resulterar i en minskad absorption av fosfat och kalcium via tarmen. Koncentrationen av fosfat och kalcium i tarmen kommer därmed öka och till följd av att det finns en begränsning för hur mycket fosfat och kalcium som kan existera tillsammans i en lösning innan de bildar kristaller så kommer de till slut komplexbinda till varandra när denna gräns är nådd. Detta gör att ännu mindre kalcium kan tas upp via tarmen vilket orsakar en hypokalcemi. Detta stimulerar bisköldkörteln att producera och utsöndra PTH. Parathormonets funktion är att återställa balansen av kalcium och fosfat i blodet genom att ytterligare öka elimineringen av fosfat via njuren, öka absorptionen av kalcium via tarmen och öka mobiliseringen av kalcium och fosfat från skelettet. När PTH inte längre räcker till för att kompensera för detta utvecklas hyper-

fosfatem i och till följd av det en hyperplasi av bisköldkörteln och en kroniskt förhöjd halt av PTH i blodet då dess negativa feedback från kalcitriol saknas. PTH är ett av kroppens uremiska toxin som bidrar till kliniska symtom vid CKD (Sjaastad *et al.* 2016; Nelson & Cuoto 2020). Ytterligare en negativ effekt av kroniskt förhöjda PTH-koncentrationer är att kroppens skelett demineraliseras vilket kan orsaka renal osteodystrofi (Zachary 2017). Detta innebär att skelettet resorberas och ersätts av en fibrös vävnad och detta kan exempelvis yttra sig som håltor till följd av smärta från skelettet, förlust av tänder eller deformerade skelettdelar (Zachary 2017). Renal osteodystrofi är främst beskrivet hos hund, men det finns även fallrapporter som tyder på att detta även drabbar katter (Jackson & Barber 1998; Gnudi *et al.* 2001; Foster 2016; Gonzalez *et al.* 2021).

3. Material och metod

3.1 Material

Blodproverna som användes i detta arbete kom från privatägda katter som deltog i ett forskningsprojekt om osteoartrit och kopplingar till fetma och inflammation vilket pågick vid SLU mellan 2014 och 2016. Katter rekryterades bland annat genom informationskampanjer via djursjukhus, köpcentrum, kattutställningar och sociala media. För att delta i studien skulle katterna vara mellan 1,5 till 16 år och bedömas som friska enligt deras djurägare även om de tilläts ha rörelsestörningar. Dräktiga katter, katter med tidigare historik av ledtrauma och katter som tillhörde rasen Scottish fold exkluderades.

Inför studien genomgick katterna en klinisk undersökning, inklusive ortopedisk undersökning och rörelseanalys med tryckmätningsskiva. Dessutom utfördes blodprovstagning efter minst 8–12 timmars fasta via vena cephalica eller vena jugularis och blodet samlades i både EDTA-rör och serumrör. För alla katter utfördes rutinmässiga blodanalyser med ett minimum av analyser inkluderande alaninaminotransferas (ALAT), kreatinin och totalprotein samt hematologi. En del av blodproverna analyserades också för alkaliskt fosfat (ALP), urea och albumin då de katterna även ingick i andra försök. Kreatininkoncentrationerna från dessa analyser har även använts i denna studie.

Kliniskt friska katter (undantaget eventuella symptom från rörelseapparaten) utan tecken på systemisk inflammation/infektion, lever- och/eller njurskada i blodprover sederades med medetomidinhydroklorid eller medetomidin kombinerat med butorfanol och genomgick helkroppsd-T. Av totalt 123 rekryterade katter genomgick 73 katter DT-undersökning varav en katt senare exkluderades till följd av tekniska problem. 27 katter exkluderades från studien på grund av förhöjda lever- eller njurvärden och 9 katter exkluderades då de visade avvikelser vid klinisk undersökning, såsom blåsljud, respiratoriska ljud eller tecken på övre luftvägsinfektion. 14 katter exkluderades till följd av hanterings svårigheter, exempelvis att blodprov inte kunde tas på grund av humör eller att katterna inte ville gå på tryckmätningsskivan.

Datortomografisk undersökning och gradering av osteofyter

Den datortomografiska undersökningen och bedömningen av katternas leder var inte en del av denna studie utan data kommer från ett annat pågående projekt om osteoartrit hos katter som ännu inte publicerats. Följande beskrivning ger en kortfattad bakgrund till hur osteofyt-poängen, som i denna studie använts för att uppskatta förekomsten av osteoartrit hos katterna, har beräknats. Bilderna togs med en tredje generations multidetektordatortomograf som skapar 64 snitt (Definition, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany). För bedömning av osteofyter användes 250 kV, 160 mAs, snittjocklek 0,6 mm och rekonstruktionsinkrement 0,3 mm. Fokuspunkten var 1,2 mm och synfältet 156–249 mm med hög upplösning. Efter sedering placerades katterna på rygg med frambenen utsträckta kranialt och bakbenen utsträckta kaudalt med hjälp av skumkuddar. Bedömningarna utfördes sedan av en blindad certifierad radiolog med ett mjukvaruprogram (Horos, www.horosproject.org). Med hjälp av tredimensionell multiplanar rekonstruktion av DT-bilder bedömdes samtliga synoviala leder hos katterna, bortsett från käkleden (articulatio temporomandibulare) och samtliga leder i svansen. Totalt bedömdes 128 leder per katt.

Förekomst av osteofyter i varje led graderades enligt följande; inga påvisade osteofyter (normal led, grad 0) följt av mild förekomst (grad 1), måttlig (grad 2) och kraftig förekomst (grad 3). Alla leder bedömdes subjektivt förutom armbågslederna där en objektiv metod, tidigare beskriven av Ley *et al.* (2021a), användes. Enligt denna metod användes gränsvärden för mått på osteofyter på processus anconeus för att dela in förekomsten av osteoartrit i grad 0 (<0,5 mm), grad 1 (0,5–1 mm), grad 2 (1–1,5 mm) och grad 3 (>1,5 mm). I boglederna, armbågslederna, höftlederna och knälederna bedömdes även distributionen av osteofyter vilket delades in i grad A (enstaka/fokala osteofyter), grad B (multifokala osteofyter) och grad C (generaliserad osteofytbildning). Dessa graderingar omräknades sedan till poäng där förekomsten och distributionen av osteofyter viktades beroende på osteofytgraden de tilldelats. Stora leder vilket inkluderade bogleder, armbågsleder, höftleder och knäleder viktades utifrån distribution av osteofyter och resterande leder delades in i 18 anatomiska regioner vilka viktades utifrån antal leder i den regionen som uppvisade osteofyter. Sedan summerades dessa poäng för att beräkna en sammanlagd osteofyt-poäng för varje katt. För de stora lederna blev den högsta möjliga poängen 48 och för resterande ledregioner 108, därmed blev den högsta möjliga poängen totalt 156 per katt.

3.2 Serumanalyser

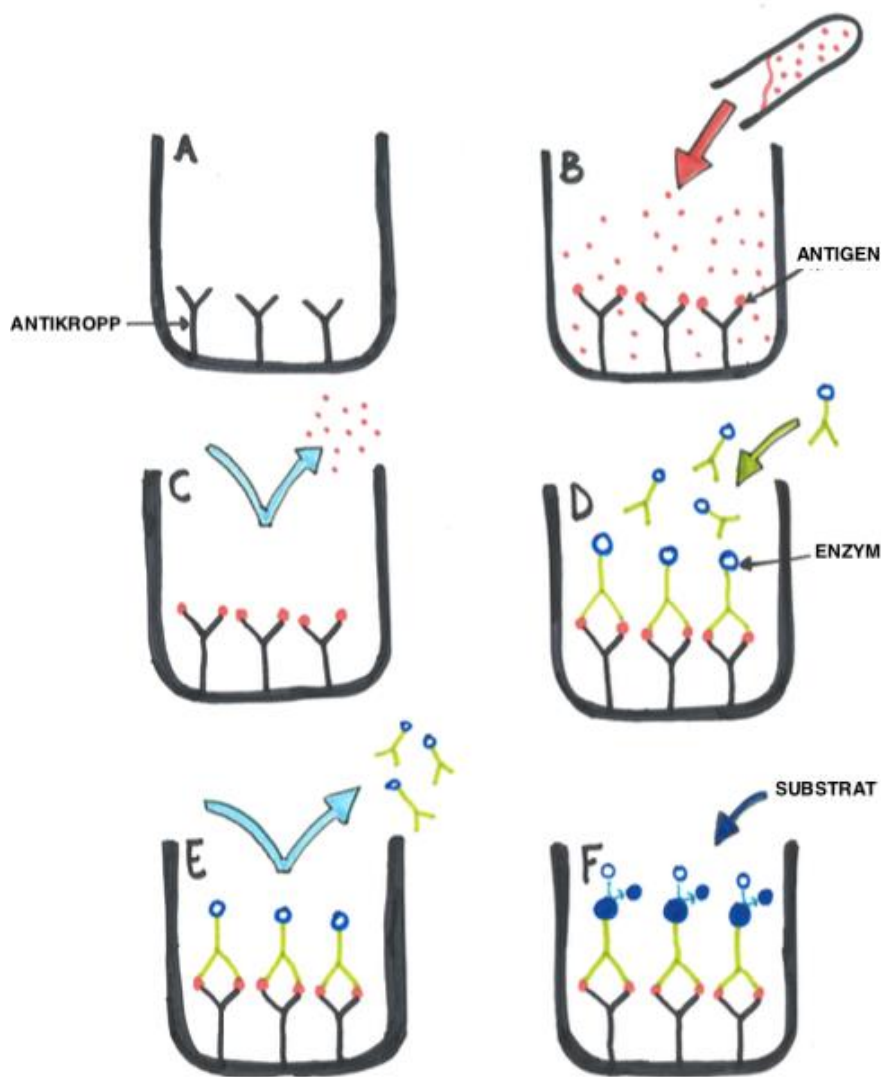
Totalt analyserades serumprover från 92 katter (55 hankatter och 37 honkatter), varav 69 katter hade kreatinivärden inom normalt referensintervall och genomförd DT-undersökning. 23 katter genomgick ej DT-undersökning till följd av förhöjda

kreatinivärden (19 katter), förhöjda levervärden (2 katter), för ung ålder (1 katt) och tekniska svårigheter (1 katt).

Samtliga prover hade förvarats i -80 °C i avvaktan på analys. Några enstaka prover hade tinats 1–2 gånger tidigare för andra forskningsprojekt. Inför analys tinades provrören i rumstemperatur. Alla prover analyserades för fosfat vid Klinisk Kemiska Laboratoriet på UDS med Beckman Coulter DxC700 AU.

3.2.1 FGF-23

För bestämning av koncentrationen FGF-23 i serumproverna användes FGF-23 ELISA (Kainos Laboratories Inc.). Denna ELISA kan både detektera och kvantifiera mängden antigen, i detta fall FGF-23, genom att använda två specifika antikroppar som binder till FGF-23 vilket skapar ett sandwich komplex (se figur 2 för schematisk beskrivning). Enligt produkthemsidan är det mätbara intervallet mellan 3–800 pg/ml. Instruktionerna från tillverkaren följdes under analysarbetet. Analyserna utfördes tillsammans med erfaren personal. ELISA-platta ett och två analyserades vid Klinisk Kemiska Laboratoriet på UDS och platta tre och fyra analyserades på forskningslaboratoriet vid Kliniska Vetenskaper på SLU. Då instruktionen saknade information om vilken RPM som skulle användas vid inkubering på platemixer valdes 700 revolutions per minute (RPM) för platta ett och två. Då detta senare misstänktes vara för högt utfördes inkuberingarna för platta tre och fyra på en vagg inställd på lägsta hastigheten. Automatisk tvätt användes för platta ett och två vilket ersattes med manuell tvätt för platta tre och fyra. Två serumprover från platta ett, det ena med hög och det andra med låg avläst FGF-23-koncentration, analyserades på samtliga efterkommande plattor som kontrollprov. Samtliga prover placerades i slumpmässig ordning på plattorna och analyserades i duplikat. Kalibratorer kördes i duplikat på platta ett och två och i triplikat på platta tre och fyra. Även kontrollproverna kördes i triplikat på platta tre och fyra. Samtliga serumprover och reagenser vortexades innan analys och prover analyserade på platta tre och platta fyra centrifugerades innan de tillsattes i test-brunnarna. Koncentrationen FGF-23 i vardera serumprov beräknades genom att ta medelvärdet av duplikaten. Standardavvikelse samt variationskoefficienten (CV) beräknades och prover med CV>20 % analyserades om på en ny platta eller exkluderades.



Figur 2. Schematisk beskrivning av en sandwich-ELISA.

(A) Brunnarnas botten är täckt med förankrade anti-FGF-23-antikroppar. (B) Prov tillsätts till brunnarna och eventuella specifika antigen binder till antikroppar. (C) Obundna antigen tas bort genom att skölja brunnarna med tvättlösning. (D) Enzymkopplade antikroppar tillsätts till brunnarna och binder till antigen. (E) Obundna enzymkopplade antikroppar sköljs bort genom tvättning. (F) Substrat tillsätts till brunnarna och enzymet på de enzymkopplade antikropparna omvandlar substratet, vilket ger färgomslag. Intensiteten av färgomslaget läses av som absorbansvärden med spektrofotometri och med hjälp av kända koncentrationer hos kalibratorer kan en kalibreringskurva beräknas. Denna används sedan för att räkna om resterande absorbansvärden till koncentration av antigen.

3.3 Statistik

Variationskoefficienten (CV) är ett mått som kan användas för att bedöma precision och repeterbarhet av en ELISA. CV-värdet anges i procent och beskriver variationen mellan analysvärdena i brunnarna i förhållande till medelvärdet. Detta har beräknats för samtliga prover enligt följande formel; standardavvikelse/medelvärde*100. Prover med CV-värde över 20 % exkluderades då detta innebar att det fanns en för stor variation mellan analysvärdena och därmed en icke tillförlitlig medelkoncentration. De två kontrollernas CV-värden användes för att uppskatta inom- och mellankörningsvariation för de olika plattorna. Inomkörningsvariation, dvs variationen mellan analysresultat för samma prov inom samma platta, beräknades på samma sätt som CV-värden för respektive prov. Mellankörningsvariationen, dvs variationen mellan analysresultat mellan plattorna, beräknades genom att använda medelvärdet samt standardavvikelsen utifrån kontrollernas medelvärden från de olika plattorna. Sedan har CV-värden beräknats enligt formeln ovan utifrån dessa värden och detta motsvarar variationen mellan plattorna. Kainos redovisade mellankörnings-CV varierade mellan 2,1–3,8 % och inomkörnings-CV varierade mellan 2,0–3,0 % (Kainos).

Statistisk analys utfördes med statistikmjukvaran R (version 4.2.2) och punktdiagram har utformats med Microsoft Excel (version 16.66.1). För att jämföra samband mellan koncentration av FGF-23 med olika variabler (osteofyt-poäng, fosfatkoncentration, kreatininkoncentration, antal osteofyt-affected ledområden och ålder) användes den statistiska metoden enkel linjär regression där FGF-23 valdes som responsvariabel och övriga parametrar som förklaringsvariabler. Enkel linjär regression användes även för att jämföra osteofyt-poäng (responsvariabel) med ålder. P-värden användes för att kontrollera statistiskt signifikanta samband och $p < 0,05$ valdes som signifikansnivå. För samtliga linjära regressioner utfördes residualanalys för att tillse att residualer uppvisade normaldistribution enligt histogram, subjektivt konstant varians enligt spridningsdiagram samt linjäritet. För icke normalfördelade parametrar användes transformering av data.

Den icke-parametriska metoden Kruskal-Wallis test tillämpades för att undersöka eventuella skillnader i FGF-23 mellan kön samt mellan olika raser. Även här användes $p < 0,05$ som signifikansnivå.

4. Resultat

4.1 Demografiska data

Katter som genomgått DT-undersökning

Totalt inkluderades serumprover från 92 katter varav 69 av dem hade kreatininvärden inom normalt referensintervall och genomförd DT-undersökning. Av dessa 69 katter var 27 honor (varav 24 kastrerade) och 42 hanar (varav samtliga kastrerade). De flesta katter var korthåriga huskatter (36 katter), övriga raser var Maine Coon (11 katter), långhårig huskatt (7 katter), brittisk korthår (5 katter), norsk skogkatt (3 katter), sibirisk katt (2 katter), ocicat (1 katt), perser (1 katt), sphynx (1 katt), europeisk korthår (1 katt) och ragdoll (1 katt). Aldern i denna grupp varierade mellan 2,1–15,8 år med ett medelvärde på 8,8 år.

Katter som exkluderats från DT-undersökning

Utöver de katter som genomgått DT-undersökning inkluderade denna studie även 23 serumprover från katter som exkluderats från DT-undersökning. I denna grupp ingick 10 honkatter och 13 hankatter (samtliga katter var kastrerade). Även denna grupp hade flest korthåriga huskatter (13 katter), övriga raser var Maine Coon (4 katter), långhårig huskatt (2 katter), norsk skogkatt (2 katter), helig birma (1 katt) och ragdoll (1 katt). Aldern varierade mellan 1–13 år med ett medelvärde på 7,0 år.

4.2 FGF-23

Totalt fyra ELISA-plattor analyserades men endast resultat från platta tre och fyra har inkluderats i analysarbetet. Resultaten från platta ett och två exkluderades till följd av höga CV-värden vilket gav en felaktig kalibreringskurva. Därmed bedömdes resultaten från dessa plattor som för opålitliga för att inkluderas i analysarbetet. Inför analys av platta tre och fyra prioriterades analys av katter som genomfört DT, vilket medförde att endast ett prov från katter med förhöjda kreatininvärden kom att slutligt analyseras. Fyra av serumproverna från platta tre fick CV>20 % och analyserades om på platta fyra. Endast ett serumprov från platta fyra fick CV>20 %

och detta prov exkluderades ur analysarbetet. Prov 48 och prov 86 valdes som hög, respektive låg, kontroll och deras FGF-23-koncentrationer samt inomkörnings-CV från platta tre och fyra illustreras nedan i tabell 2. Mellankörnings-CV för platta tre och fyra var 12,5 % för prov 48 och 6,6 % för prov 86.

Tabell 2. Jämförande tabell över kontrollernas resultat mellan de olika ELISA-plattorna

	Platta 3			Platta 4		
	Medel-värde	CV	SD	Medel-värde	CV	SD
	FGF-23 (pg/ml)	(%)		FGF-23 (pg/ml)	(%)	
Prov 48	381,1	3,7	14,2	319,4	8,4	26,9
Prov 86	116,1	9,7	11,3	105,7	4,3	4,5

Totalt kunde koncentrationen av FGF-23 bestämmas i 65 serumprover, varav 63 prover härrörde från katter som genomgått DT-undersökning och 2 prover från katter som inte genomgått DT-undersökning (kontrollproverna). Koncentrationer av FGF-23 utan kontrollproverna varierade mellan 39,5 pg/ml och 651,2 pg/ml med ett medelvärde på 167,7 pg/ml och en standardavvikelse på 104,5 pg/ml.

4.3 Fosfat

Samtliga 92 prover analyserades för fosfatkoncentrationer varav ett prov inte fick ett resultat till följd av för låg provvolym. Därmed kunde fosfatkoncentrationen bestämmas för 91 av proverna varav 68 prover härrörde från katter som genomgått DT-undersökning och 23 prover från katter som inte genomgått DT-undersökning. Resultaten från katterna som genomgått DT-undersökning varierade mellan 0,8–1,8 mmol/ml (medelvärde 1,3 mmol/ml) där fyra av proverna hade koncentrationer under det normala referensintervallet (1,0–2,2 mmol/ml). Koncentrationerna för katterna som inte genomgått DT-undersökning varierade mellan 0,7–3,2 mmol/ml (medelvärde 1,4 mmol/ml) där ett prov låg under nedre referensgränsen och ett prov låg över den övre referensgränsen.

4.4 Kreatinin

Kreatininkoncentrationer fanns registrerade för totalt 91 av proverna varav 68 prover härrörde från katter som genomgått DT-undersökning och 23 prover från katter som inte genomgått DT-undersökning. Koncentrationerna för katterna som genomgått DT-undersökning varierade mellan 68–160 mmol/ml (medelvärde 129,8 mmol/ml) där ett prov låg under det normala referensintervallet (70–160 mmol/ml). För katterna som inte genomgått DT-undersökning varierade koncentrationerna

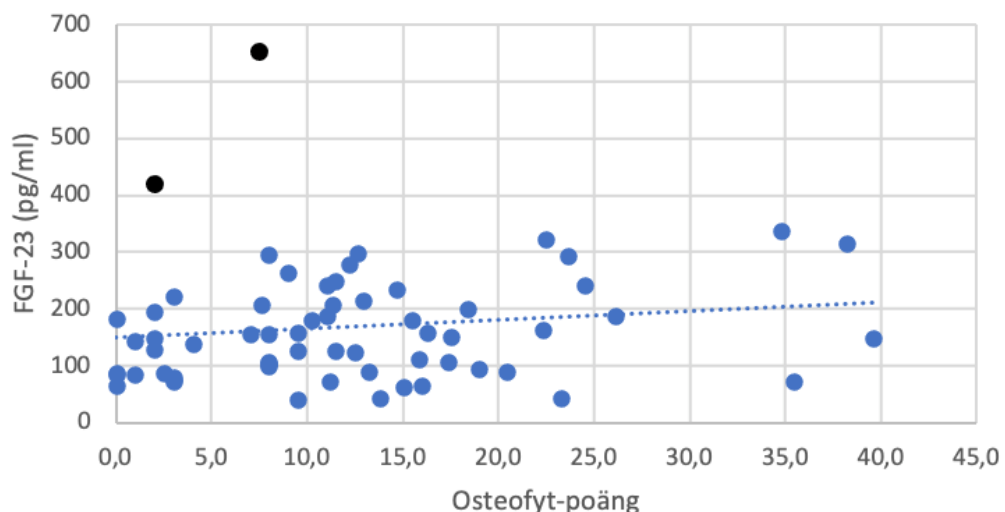
mellan 105–472 mmol/ml (medelvärde 181,9 mmol/ml) där 19 prover hade ett värde över den övre referensgränsen.

4.5 FGF-23 och uppskattad osteoartrit

FGF-23 och osteofyt-poäng

Osteofyt-poängen i studiepopulationen varierade mellan 0–39,6 med ett medelvärde på 11,6. Fyra katter hade inga påvisbara osteofyter och hade därmed 0 i osteofyt-poäng. För att visualisera korrelationen mellan FGF-23 och grad av osteoartrit utformades punktdiagram med trendlinjer för FGF-23-koncentrationen och osteofyt-poäng, se figur 3 nedan, där trendlinjen visar ett visuellt svagt positivt samband. Inget signifikant samband kunde dock påvisas mellan FGF-23 och osteofyt-poäng när samtliga värden inkluderades i den statistiska analysen ($R=0,155$; $p=0,224$). Två värden avvek från övriga värden vid visuell inspektion av punktdiagrammet (punkt 2;420 samt 7,5;651, markerade med svart färg i diagrammet). Statistisk analys utan dessa värden ger ett svagt signifikant samband mellan FGF-23 och osteofyt-poäng ($R=0,269$; $p=0,036$).

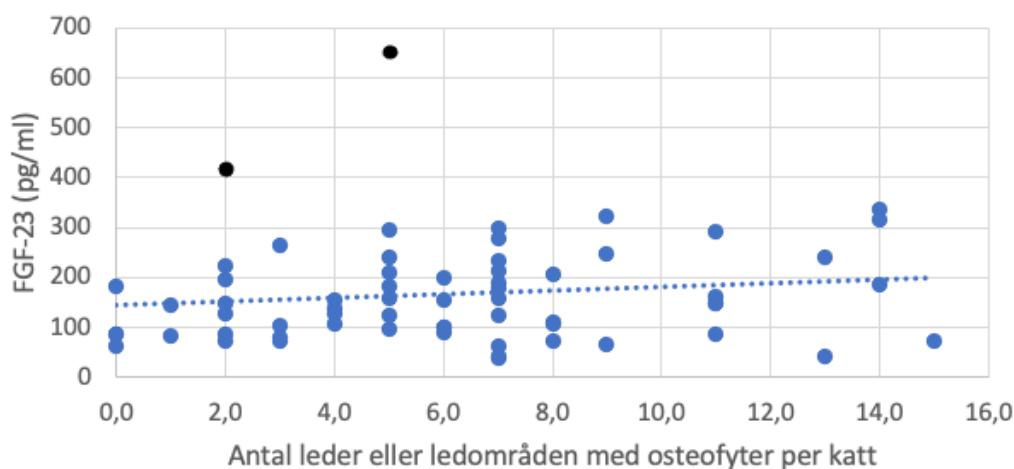
Residualerna från regressionsanalysen med FGF-23 var icke-normalfördelade. Värdena transformerades genom att beräkna kvadratroten av koncentrationerna av FGF-23 och efter denna transformering blev distributionen normalfördelad. De transformerade värdena användes för samtliga regressionsanalyser med FGF-23.



Figur 3. Punktdiagram över serumkoncentrationer av FGF-23 (pg/ml) och osteofyt-poäng hos 63 katter som genomgått DT-undersökning. Svarta punkter representerar avvikande FGF-23-värden.

FGF-23 och antal leder/ledområden med osteofyter

Ett punktdiagram utformades även för att visa eventuella samband mellan FGF-23 koncentrationer och antalet leder/ledområden med osteofyter per katt, se figur 4 nedan, och visade ett visuellt svagt positivt samband. Inget signifikant samband kunde påvisas mellan koncentrationer av FGF-23 och antalet leder/ledområden med osteofyter per katt ($p=0,293$; $R\text{-värde}=0,135$). Ej heller då de två prover med avvikande FGF-23-värden (punkt 2;420 samt 5;651 i figur 4, markerade med svart färg i diagrammet) exkluderades från den statistiska analysen kunde ett signifikant samband ses mellan FGF-23 och antalet leder/ledområden med osteofyter per katt ($p=0,0735$; $R=0,231$).

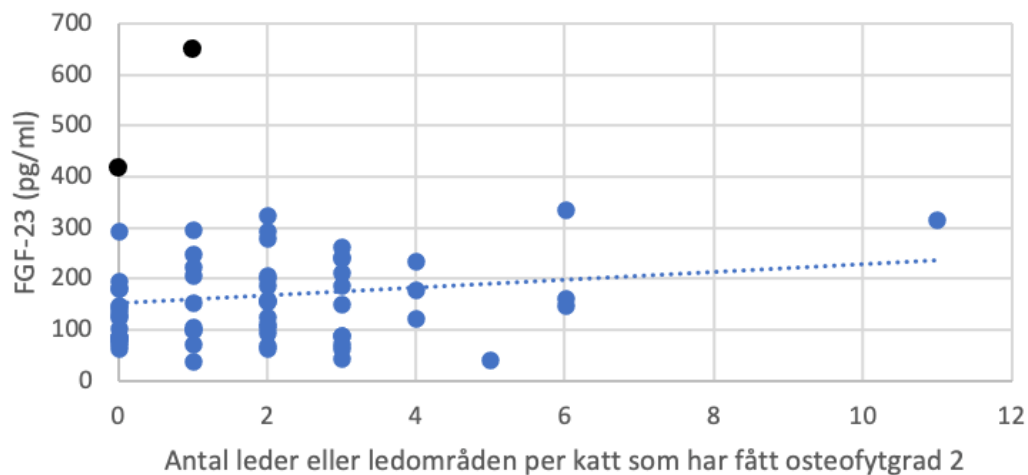


Figur 4. Punktdiagram över serumkoncentrationen av FGF-23 (pg/ml) och antal leder/ledområden med osteofyter per katt ($n=63$). Avvikande FGF-23-värden är markerade med svart färg.

FGF-23 och antal leder/ledområden med måttlig eller kraftig osteofytförekomst

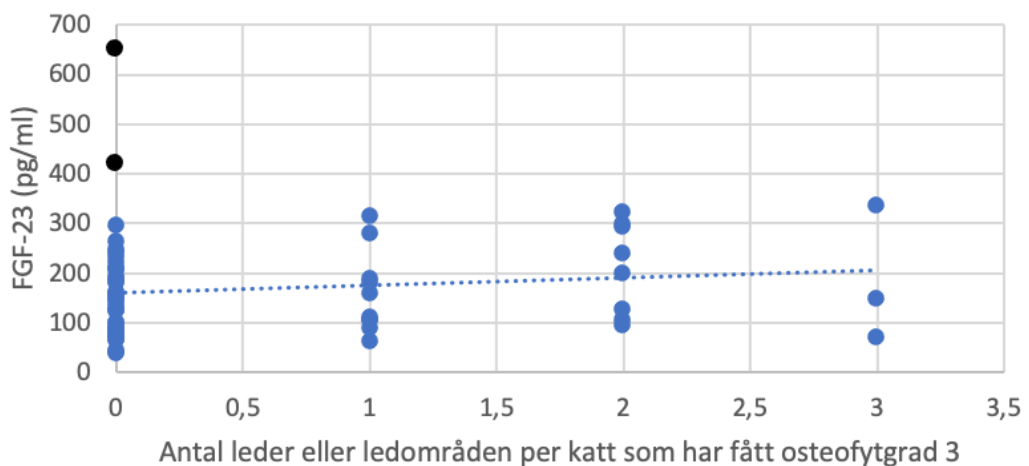
Vidare undersöktes om det fanns en skillnad i koncentrationer av FGF-23 beroende på antalet leder/katt med osteofytgrad 2 respektive grad 3.

Ett punktdiagram utformades för att visualisera eventuella samband mellan FGF-23 och antal leder/ledområden som har fått osteofytgrad 2, se figur 5, vilket visar ett visuellt svagt positivt samband. Detta samband var dock inte signifikant när alla värden inkluderades i analysen ($R=0,157$; $p=0,218$). Även här ger samma individer avvikande värden (punkt 0;420 samt 1;651, markerade med svart färg i diagrammet). Analys utan dessa värden ger ett signifikant samband mellan FGF-23 och antal leder/ledområden med osteofytgrad 2 ($R=0,263$; $p=0,040$).



Figur 5. Punktdiagram över serumkoncentrationen av FGF-23 (pg/ml) och antal leder/ledområden per katt (n=63) som har fått osteofytgrad 2. Avvikande FGF-23-värden är markerade med svart färg.

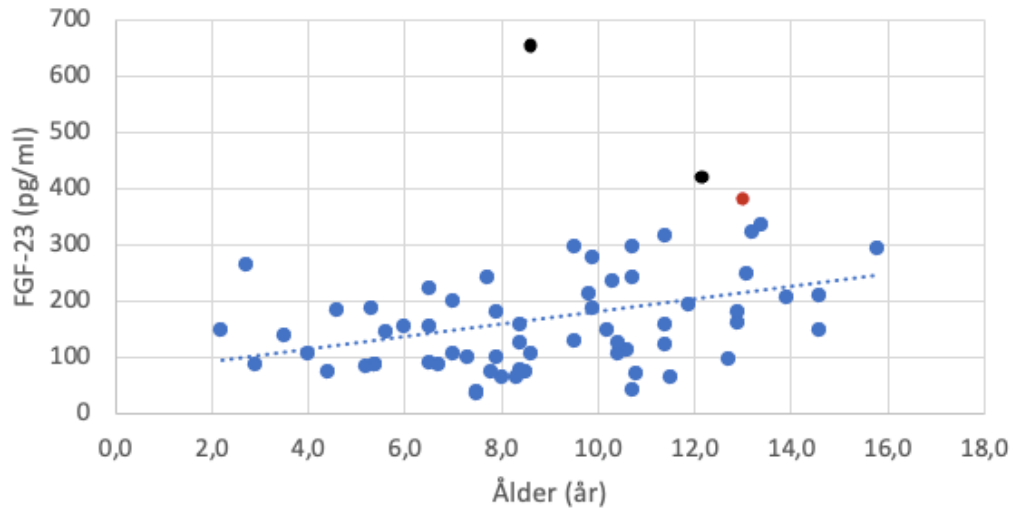
Ett punktdiagram utformades för att undersöka eventuella samband mellan FGF-23 och antal leder/ledområden med osteofytgrad 3, se figur 6 nedan, där trendlinjen visar ett visuellt svagt positivt samband. Inget signifikant samband kunde påvisas när samtliga värden inkluderades i analysen ($R=0,153$; $p=0,231$). Dock har även detta diagram avvikande värden från samma individer (punkt 0;420 samt punkt 0;651, markerade med svart färg i diagrammet) och analys utan dessa värden ger ett signifikant samband mellan FGF-23 och antal leder med osteofytgrad 3 ($R=0,254$; $p=0,048$).



Figur 6. Punktdiagram över serumkoncentrationer av FGF-23 (pg/ml) och antal leder/ledområden per katt (n=63) med osteofytgrad 3. Avvikande FGF-23-värden är markerade med svart färg.

FGF-23 och ålder

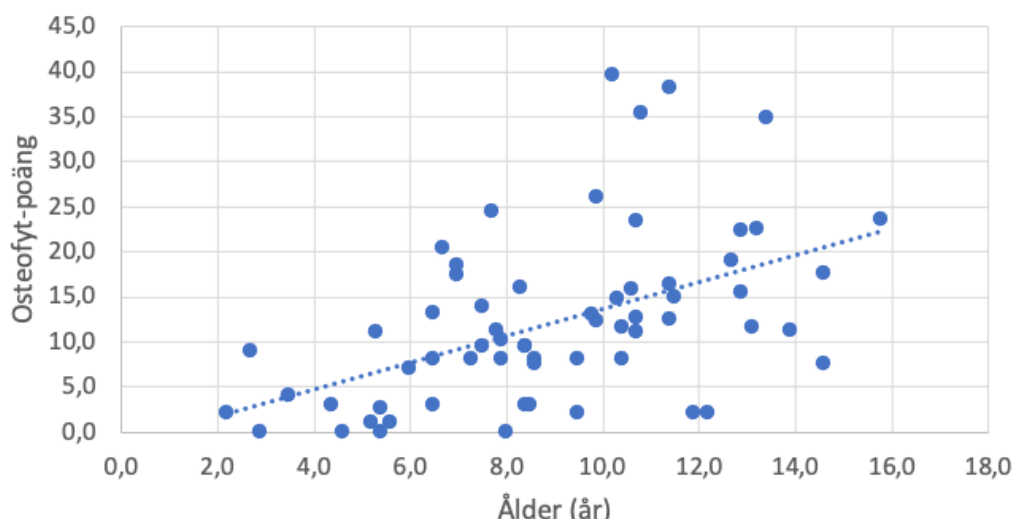
Ett måttligt starkt, signifikant samband sågs mellan koncentrationer av FGF-23 och ålder ($p=0,0048$; $R=0,346$) (figur 7). När de två prover med avvikande värden (representerade av punkt 8,6;651 och punkt 12,2;420, markerade med svart färg) exkluderades från den statistiska analysen var sambandet mellan FGF-23 och ålder ytterligare något starkare ($p=0,0027$; $R=0,372$).



Figur 7. Punktdiagram över serumkoncentration av FGF-23 (pg/ml) och ålder (år) hos 63 katter som genomgått DT-undersökning. Avvikande FGF-23-värden är markerade med svart färg. Röd punkt representerar katten med förhöjt kreatininvärde.

Osteofyt-poäng och ålder

Även korrelationen mellan osteofyt-poäng och ålder undersöktes, se figur 8 nedan, vilket visade ett måttligt samband ($R=0,523$; $p<0,0001$).

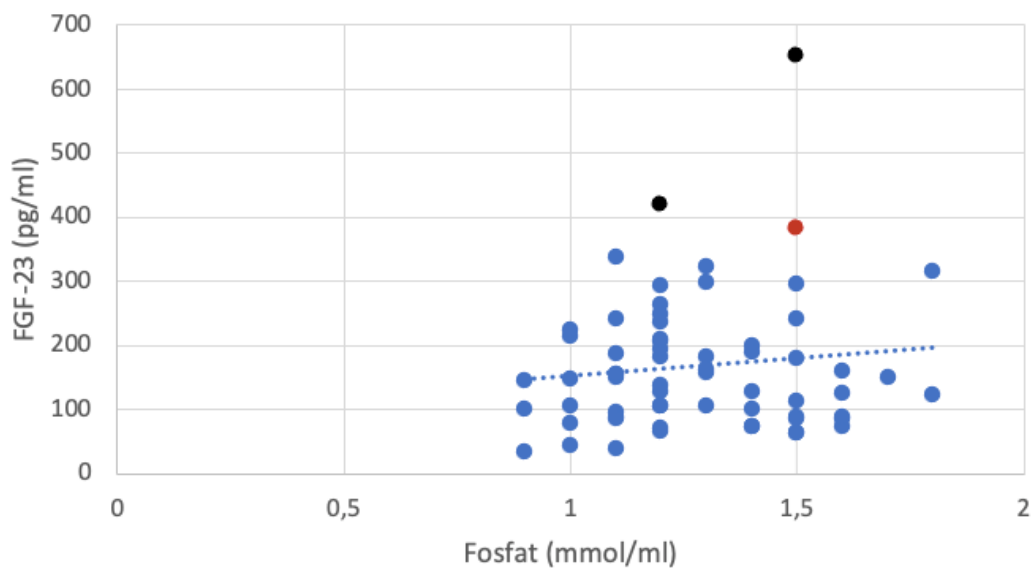


Figur 8. Punktdiagram över osteofyt-poäng och ålder (år) hos 63 katter som genomgått DT-undersökning.

4.6 FGF-23, fosfatmetabolism och tecken på njurskada

FGF-23 och fosfat

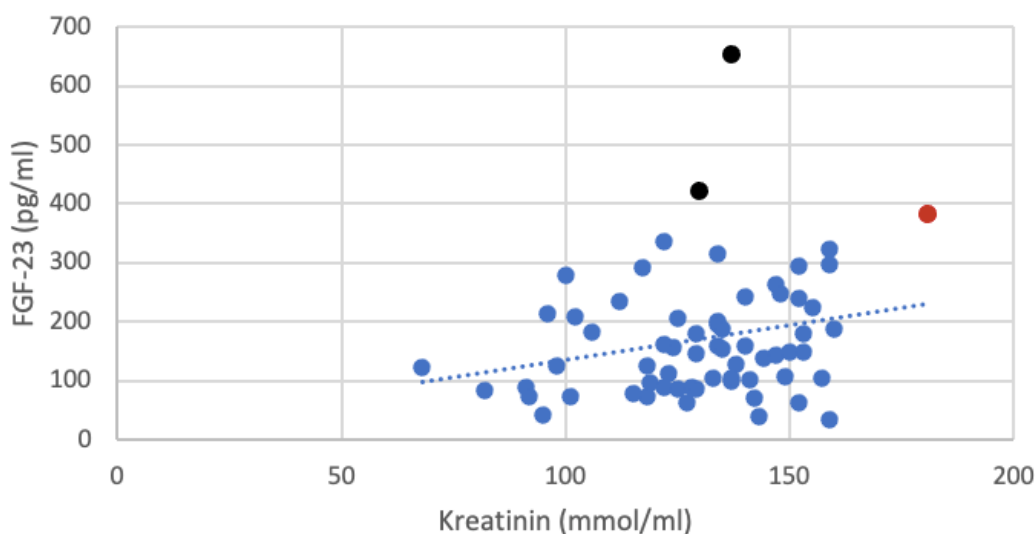
För att visualisera eventuella samband mellan FGF-23 och fosfatmetabolism utfördes ett punktdiagram, se figur 9 nedan. Inga signifikanta samband kunde dock påvisas, varken med samtliga värden inkluderade ($R=0,106$; $p=0,404$) eller när de två avvikande värdena exkluderats ($R=0,0765$; $p=0,554$).



Figur 9. Punktdiagram över koncentration av FGF-23 (pg/ml) och koncentration av fosfat (mmol/ml) i serum hos 64 katter varav 62 katter hade genomgått DT-undersökning. Avvikande FGF-23-värden är markerade med svart färg (1,2:420 och 1,5:651). Röd punkt representerar katten med förhöjt kreatinivärde.

FGF-23 och kreatinin

För att undersöka eventuella samband mellan FGF-23 och tecken på njurskada undersöktes korrelationen mellan FGF-23 och kreatinin vilket visualiseras i ett punktdiagram, se figur 10 nedan. Endast en katt hade ett kreatinivärde över den normala referensgränsen (160 mmol/ml) och denna katt motsvaras av punkt 181;381 (rödmarkerad i punktdiagrammet). Visuellt sågs ett svagt positivt samband, vilket dock ej var statistiskt signifikant ($R=0,245$; $p=0,0509$). När de två proverna med avvikande FGF-23-värden exkluderades påvisades ett signifikant samband mellan FGF-23 och kreatinin ($R=0,267$; $p=0,0359$).

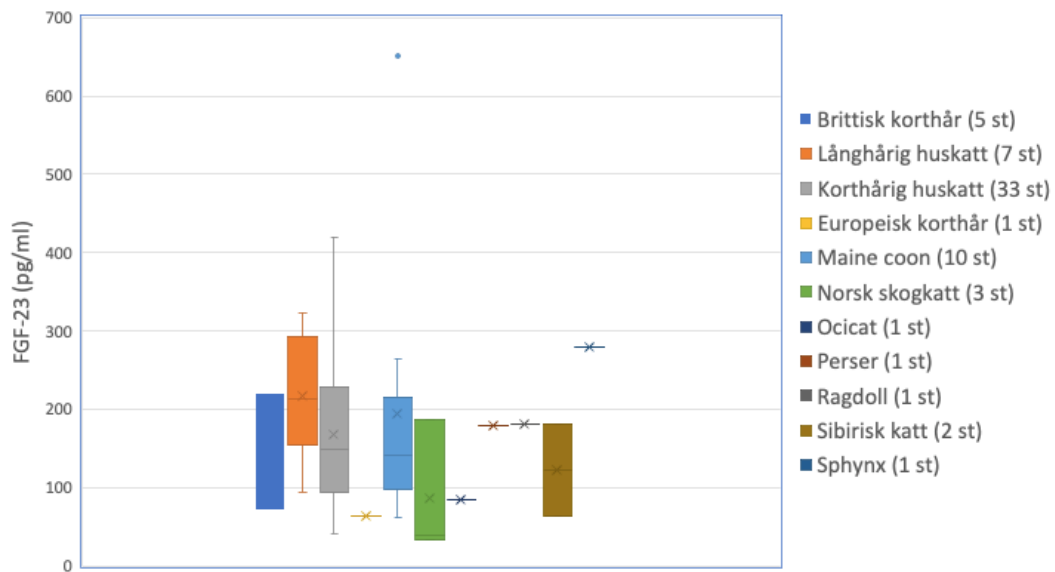


Figur 10. Punktdiagram över koncentrationer av FGF-23 (pg/ml) och koncentrationer kreatinin (mmol/ml) i serum hos 64 katter varav 62 katter hade genomgått DT-undersökning. Den rödmarkerade punkten representerar katten med förhöjt kreatininvärde (181;381). Svarta punkter representerar avvikande värden (137;651 och 130;420).

4.7 FGF-23, ras och kön

Koncentrationen FGF-23 jämfördes även mellan kön samt raser. Till följd av att data inte var normalfördelad utfördes dessa analyser med den icke-parametriska metoden Kruskal-Wallis test. Det var totalt 40 kastrerade hankatter, 23 kastrerade honkatter och 2 okastrerade honkatter som ingick i denna analys. Statistisk analys visade ingen signifikant skillnad i FGF-23 mellan de tre olika könsgrupperna ($p=0,222$).

Det var totalt 11 olika raser (se figur 11 nedan för antal/ras). Statistisk analys visade inga signifikanta skillnader i FGF-23 mellan raser ($p=0,312$). För att få jämnare gruppstorlekar delades raserna även in i korthårig huskatt (33 katter) och övriga raser (32 katter) och inte heller denna analys visade statistiskt skillnad i FGF-23 koncentrationer mellan grupperna.



Figur 11. Låddiagram över serumkoncentrationer av FGF-23 (pg/ml) (totalt 65 katter). Lådan motsvarar första till tredje kvartilen, \bar{X} =medelvärde, streck i lådan=median och morrhåren visar max- respektive minvärde. Enskild punkt representerar ett avvikande FGF-23-värde.

5. Diskussion

Syftet med detta arbete var att undersöka om FGF-23 är en möjlig biomarkör för osteoartrit hos katt. Detta gjordes genom att jämföra hur serumkoncentrationen av FGF-23 korrelerade till uppskattad förekomst och grad av osteofyter hos 63 katter. Resultaten från denna studie visar att det finns tendenser till positiva samband mellan FGF-23 och osteofyter, dock är dessa samband svaga och endast statistiskt signifikanta vid avlägsnande av värden som subjektivt bedömts som avvikande.

Dessa avvikande värden tillhör samma två katter vid varje enskild analys och bedöms som avvikande då de subjektivt skiljer sig tydligt från övriga observationer. Inga förklaringar till varför dessa värden avviker på detta sätt har hittats såsom misstänkta felmätningar eller andra gemensamma faktorer utan dessa koncentrationer bedöms vara korrekta, men skulle kunna vara orsakade av andra faktorer än de som undersökts i denna studie. Då endast en av dessa två katter följdes upp efter blodprovstagning är det möjligt att dessa katter utvecklade sjukdomar i efterhand som kan förklara ett förhöjt FGF-23 värde, till exempel CKD. Katten som följdes upp avlivades två år efter blodprovstagning och utvecklade inte CKD, däremot fick den pankreatit. Som nämnt tidigare i texten kan FGF-23 vara en tidigare markör för njurskada än kreatinin, vilket då skulle kunna vara en förklaring till varför den ena katten, som inte har följts upp och därmed kan ha utvecklat CKD senare i livet, hade ett normalt kreatininvärde vid provtagningstillfället och en samtidig förhöjd FGF-23-koncentration (Geddes *et al.* 2013; Finch *et al.* 2013). Det skulle även kunna vara så att dessa katter hade andra sjukdomar under tiden för blodprovstagning som inte uppmärksammades vid undersökning och rutinanalys, då koncentrationen av FGF-23 möjligen kan påverkas av andra orsaker än bara njursjukdom. Exempelvis har studier visat att koncentrationen av FGF-23 troligen kan påverkas av sjukdomar såsom obehandlad hyperthyroidism, hjärtsjukdom, systemisk inflammation, neoplasier, lytiska skelettsjukdomar och anemi (Faul *et al.* 2011; Williams *et al.* 2012; Coe *et al.* 2014; Batra *et al.* 2016; Song *et al.* 2021; IDEXX 2022). I denna studie är systemisk inflammation och anemi mindre troligt då detta kontrollerades vid rutinanalys av blodprover inför DT-undersökning, inte heller sågs tecken på lytiska skelettsjukdomar eller neoplasier vid bedömning av DT-bilder. Katterna genomgick även en klinisk undersökning där inga tecken på hyperthyroidism upptäcktes och katter med misstänkt hjärtsjukdom enligt auskultation exkluderades. Till följd av att dessa värden bedöms korrekta och ingen

tillräckligt stark anledning har funnits för att avlägsna dem från analyser har resultat både med och utan dessa värden valts att redovisas. Det kan även betraktas som normalt för en population att ha ett visst antal avvikande värden och att dessa inte stör resultaten i tillräckligt stora studiepopulationer.

I denna studie har tendenser till svaga positiva samband mellan FGF-23 och total osteofyt-poäng påvisats. Samma typ av samband sågs även när katterna grupperades beroende på antal leder som hade måttlig eller kraftig förekomst av osteofyter. Dessa samband var dock inte statistiskt signifikanta utan avlägsnande av ovan nämnda avvikande FGF-23-värden. Därmed kan denna studie inte med säkerhet visa att dessa samband existerar.

Denna studie begränsas av en relativt liten studiepopulation och en relativt liten variation i data. Nya studier med fler individer samt en större spridning av data, exempelvis fler katter med lägre och högre total osteofyt-poäng samt katter med fler leder påverkade av kraftig osteoartrit kan möjligen få en större kraft i sina statistiska analyser för att påvisa statistiskt signifikanta samband. Eventuellt kan även större studier påvisa tydligare samband än denna studies tendens till svaga samband.

Det är möjligt att även om FGF-23 har en koppling till osteoartrit hos katt att det sambandet endast är svagt då FGF-23 även påverkas av andra faktorer i kroppen såsom njurens filtrationshastighet eller andra sjukdomar och faktorer som potentiellt sett kan ha en påverkan på FGF-23-koncentrationen i blodet. Å andra sidan finns även möjligheten att FGF-23 inte alls har en association till osteoartrit hos katt och att dessa tendenser till samband som ses endast beror på ”confounders”, alltså faktorer som stör studiens resultat såsom okända variabler som påverkar FGF-23 och inte undersökts i denna studie. Trots att FGF-23 är en möjlig biomarkör för osteoartrit hos människor kanske FGF-23 inte har samma mekanism hos katter. Flertalet studier har påpekat att fibroblasttillväxtfaktorer kan ha olika funktion hos olika djurslag (Loeser *et al.* 2005; Im *et al.* 2008; Ellman *et al.* 2008; Chia *et al.* 2009; Yan *et al.* 2011; Li *et al.* 2012) och vilken effekt FGF-23 har på ledbrosk hos katt är inte klarlagt. Detta medför att det skulle kunna vara möjligt att FGF-23 har en nedbrytande effekt på brosk hos människor, liknande b-FGF, medan det hos katt kanske kan ha en skyddande effekt som b-FGF har hos möss. Detta skulle medföra att FGF-23 inte alls har samma potential som biomarkör för just osteoartrit hos katt. För att med säkerhet kunna veta vilken effekt FGF-23 har på brosk hos katt behöver detta studeras närmare.

I denna studie sågs ett samband mellan ålder och FGF-23. Ålder var den enda variabeln som påvisade statistiskt säkerställt samband med FGF-23 utan att avlägsna några värden. Ålder skulle dock vara en confounder i denna studie och kan möjligen påverka samband mellan olika variabler. Exempelvis utfördes en analys mellan ålder och osteofyt-poäng vilket var måttligt positivt och statistiskt signifikant, vilket inte är förvånande då ålder sedan tidigare är en känd riskfaktor

för osteoartrit hos katt (Clarke *et al.* 2005; Godfrey 2005; Slingerland *et al.* 2011). Att det finns ett samband mellan ålder och osteofyt-poäng medför dock att ålder även kan påverka det samband som sågs mellan FGF-23 och osteofyt-poäng.

Det är också möjligt att ålder i sig påverkar koncentrationen av FGF-23. En studie utförd av Yamazaki *et al.* (2010) visade att koncentrationen av alfa-Klotho minskar med åldern hos människa vilket skulle kunna medföra att FGF-23 ökar kompensatoriskt med stigande ålder. Det är dock även möjligt att det motsatta är förklaringen om FGF-23 har en negativ korrelation till alfa-Klotho, dvs att sänkningen av alfa-Klotho med stigande ålder orsakas av en ökning av FGF-23. En stigning av FGF-23 kan i sin tur bero på andra åldersrelaterade faktorer, t.ex. försämrad njurfiltration. Eventuella samband mellan alfa-Klotho, FGF-23 och ålder hos katt är till författarens vetskap inte undersökt.

En annan möjlig förklaring till sambandet mellan FGF-23 och ålder är att ålder möjligen speglar förekomsten av osteoartrit mer korrekt än osteofyt-poängen. Detta kan förklaras av att förekomsten av osteoartrit ökar med åldern och att ålder möjligen ger en bättre uppskattning av populationens förekomst av osteoartrit än vad osteofyt-poängen gör. En tydlig korrelation mellan förekomst av osteofyter och grad av skador i ledbrosket har påvisats hos katt (Ley *et al.* 2021a; 2021b). Flera studier har emellertid misstänkt att just osteofyter kanske inte är ett lika säkert tecken på osteoartrit hos katter som hos hundar (Hardie *et al.* 2002; Clarke *et al.* 2005). Dessa studier har däremot endast använt röntgen och inte DT som användes i denna studie, och de har dessutom inkluderat bedömning av degenerativa förändringar på intervertebrallederna. Majoriteten av studierna utförda på människor som sett korrelation mellan FGF-23 och osteoartrit har undersökt knäleder (Zhou *et al.* 2016; Mohammed *et al.* 2018) och hur väl osteofyter uppskattar förekomsten av osteoartrit i knäleder hos katt är inte beskrivet i litteraturen. Det är alltså möjligt att osteofyt-poängen inte korrekt uppskattar den totala förekomsten av osteoartrit hos katterna och att fler parametrar kan behöva vägas in för att få en mer korrekt bedömning, t.ex. att inkludera mätning av densitet i ledområden vid bedömning av DT-bilder.

Till följd av initiala svårigheter med utförandet av FGF-23-analyserna prioriterades serumprover från katter som genomgått DT-undersökning (och därmed erhållit en osteofyt-poäng) framför prover från katter som inte genomgått DT-undersökning. Detta medförde att majoriteten av prover från katter med förhöjda kreatininvärden på grund av platsbrist inte kunde analyseras för FGF-23. I denna studie kunde inte ett statistiskt samband mellan FGF-23 och kreatinin påvisas utan exkludering av avvikande värden, även om sambandet var mycket nära signifikansnivån när samtliga värden inkluderades i analysen ($p=0.0509$). Detta är trots att samtliga prover förutom ett ligger inom normalt referensintervall. När två avvikande FGF-23-värden exkluderades ur analysen sågs ett samband mellan FGF-23 och kreatinin. Studiens resultat kan därmed visa en trend mellan FGF-23 och

kreatinin även då kreatinin är inom normalt referensintervall. Tidigare studier som påvisat ett samband mellan FGF-23 och kreatinin hos katt har haft större studiepopulationer samt inkluderat katter med förhöjda kreatininvärden (Finch *et al.* 2013; Geddes *et al.* 2013). Detta styrker misstanken om att denna studies population inte är tillräckligt stor samt saknar tillräcklig variation för att påvisa statistiska samband. Om denna studie hade kunnat inkludera flera katter med förhöjda kreatininvärden skulle möjligen detta samband kunna påvisas, men detta var inte studiens huvudsyfte. En nackdel med kreatinin är att denna parameter inte bara påverkas av njurfunktion utan även av hydreringsgrad och muskelmassa (Hokamp & Nability 2016). Detta medför att även om ett kreatininvärde ligger inom referensintervallet, kan det vara onormalt för just denna individ. Det är möjligt att flera av katterna som ingått i denna studie har utvecklat CKD i efterhand, vilket inte har följts upp i detta examensarbete. Detta kan i sin tur ha påverkat deras FGF-23 koncentrationer vid mättillfället.

I en studie utförd av Geddes *et al.* (2013) togs ett referensintervall för FGF-23 i plasma hos äldre katter fram, vilket låg mellan 56–700 pg/ml. Detta referensintervall baserades på resultaten från 79 friska katter som inte utvecklade azotemi inom 12 månader efter att FGF-23-koncentrationen bestämts. I denna studie ingick dock endast äldre katter (10–15 år) och därför speglar detta referensintervall äldre katter. Utifrån detta referensintervall ligger samtliga koncentrationer av FGF-23 undersökta i detta examensarbete inom referens förutom tre katter med FGF-23 koncentrationer under nedre referensgränsen. Denna studiepopulationens åldersintervall var dock inte överensstämmande med Geddes undersökta population och därför bör referensintervallet användas med stor försiktighet i denna population. Vid fastställande av ett referensintervall är det viktigt att ta hänsyn till om katterna kan ha andra sjukdomar som kan påverka koncentrationen av FGF-23, såsom potentiellt osteoartrit skulle kunna. Laboratoriet IDEXX nämner i sitt produktblad att FGF-23 inte bör analyseras hos katter som har obehandlad hyperthyroidism, hjärtsjukdom, systemisk inflammation, neoplasier, lytiska skelettsjukdomar eller anemi då dessa möjligen kan påverka FGF-23 och därmed störa tolkningen av resultatet (IDEXX 2022). Flera av dessa sjukdomar har Geddes *et al.* (2013) tagit hänsyn till men om osteoartrit påverkar koncentrationen FGF-23 hos katt kan referensintervallet framtaget av Geddes *et al.* (2013) vara influerat av osteoartrit då deras population bestod av äldre individer, vilket medför en hög risk att de även har osteoartrit (Marino *et al.* 2013). Nya studier, t.ex. longitudinella studier, med friska katter av varierande ålder som inte är på väg att utveckla CKD och inte har andra sjukdomar som kan inverka på FGF-23-koncentrationen kan bidra till att få fram ett mer sant referensintervall för katter generellt.

Inget statistiskt samband kunde påvisas mellan FGF-23 och fosfat. Denna studie kunde inte heller fastställa någon signifikant skillnad i FGF-23 mellan kön eller mellan olika raser. Däremot var det relativt få individer i många rasgrupper och

flera raser representerades av endast en katt. Dessutom var majoriteten av katterna i denna studie kastrerade. Slutsatser om FGF-23 och dess eventuella samband med kön och/eller ras bör därför inte dras utifrån denna studie.

En viktig aspekt kring FGF-23 som biomarkör för osteoartrit är den kliniska relevansen för katter. Även om framtida studier skulle kunna påvisa ett tydligt statistiskt samband mellan FGF-23 och osteoartrit finns det en risk att analys av FGF-23 i kliniska sammanhang kan bli svårtolkad då man behöver utesluta många andra faktorer som riskerar att påverka FGF-23. Exempelvis skulle det inte gå att skilja på om en katt har en förhöjd FGF-23-koncentration till följd av osteoartrit eller om den är på väg att utveckla CKD utan att komplettera med ytterligare diagnostik. Även andra möjliga faktorer till förändrade FGF-23-koncentrationer utöver CKD behöver undersökas och kartläggas hos katt. Detta är även viktigt för att kunna utforma studier som kan ta fram ett referensintervall för friska katter där dessa faktorer tas hänsyn till. Med detta sagt är en biomarkör för osteoartrit troligen användbar hos just katt som är svåra att utvärdera kliniskt och en tidig diagnos kan förbättra chansen att hitta bättre behandlingar, men fler studier kring FGF-23 krävs innan denna parameter kan användas kliniskt som biomarkör för osteoartrit hos katt.

Denna studie har flera begränsningar. Studiepopulationen var relativt liten (65 katter) och det var liten variation i data vilket troligen påverkar möjligheten att påvisa statistiska samband. En större studiepopulation som inkluderar fler katter utan påvisbara osteofyter skulle kanske kunna påvisa ett samband mellan FGF-23 och osteofyter, och därmed dra säkrare slutsatser kring FGF-23 som en tidig biomarkör för osteoartrit hos katt. Till följd av ekonomiska och tidsmässiga begränsningar kunde dock inte denna studie inkludera fler katter. Att det endast var 4 av 73 katter som inte hade några påvisbara osteofyter vid DT-undersökning styrker slutsatsen att osteoartrit är vanligt förekommande i kattpopulationen. Denna uppskattade prevalens speglar dock endast denna studiepopulation och bör inte användas för att dra slutsatser för andra populationer med tanke på att dessa katter rekryterades med syftet att ingå i ett forskningsprojekt om osteoartrit. Utöver detta upplevdes svårigheter med den ELISA som använts för att bestämma koncentrationer av FGF-23 vilket misstänks bero på en för kraftig skakning och automatiserad tvätt på de två första plattorna. Till följd av det har resultaten från endast två av totalt fyra plattor kunnat inkluderas i studien. Denna studie hade generellt höga CV-värden och efter exkludering av platta ett och två var mellankörningsvariationen ändå tydligt högre än företagets redovisade värden och varierade mellan 6,6–12,5 %. Detta medför att denna studie inte har kunnat bestämma katternas koncentration av FGF-23 med lika hög precision som förväntat.

Sammanfattningsvis har denna studie kunnat visualisera positiva samband mellan FGF-23 och osteoartrit hos katt, däremot är dessa samband inte statistiskt signifikanta utan att ta bort två avvikande värden. Resultatet riskerar även störas av

ålder som har signifikant samband med osteofyt-poäng. Vidare studier med en större population och med en ökad variation av grad av osteoartrit kan vara värdefullt för att undersöka om FGF-23 har ett sant samband med osteoartrit hos katt. Vidare vore det önskvärt med fler studier för att kunna fastställa ett säkert referensintervall för FGF-23 hos katt.

Referenser

- Allan, G.S., Davies, S. (2018). Radiographic signs of joint disease in dogs and cats. I: Thrall, D.E. (red.) *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*. Missouri: Elsevier. 403-433. DOI:10.1016/B978-0-323-48247-9.00033-4
- Bartges, J.W. (2012). Chronic kidney disease in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 42 (4), 669-692. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.04.008>
- Batra, J., Buttar, R.S., Kaur, P., Kreimerman, J., Melamed, M.L. (2016). FGF-23 and cardiovascular disease: review of literature. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 23 (6), 423-429. DOI: 10.1097/MED.0000000000000294.
- Beck, L., Karaplis, A.C., Amizuka, N., Hewson, A.S., Ozawa, H., Tenenhouse, H.S. (1998) Targeted inactivation of Npt2 in mice leads to severe renal phosphate wasting, hypercalciuria, and skeletal abnormalities. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95, 5372-5377. DOI: 10.1073/pnas.95.9.5372
- Ben-Dov, I.Z., Galitzer, H., Lavi-Moshayoff, V., Goetz, R., Kuro-o, M., Mohammadi, M., Sirkis, R., Naveh-Many, T., Silver, J. (2007). The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *The Journal of Clinical Investigation*, 117 (12), 4003-4008. DOI: 10.1172/JCI32409.
- Benito, M.J., Veale, D.J., FitzGerald, O., van den Berg, W.B., Bresnihan, B. (2005). Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64 (9), 1263-1267. DOI: 10.1136/ard.2004.025270
- Bennet, D., Zainal Ariffin, S.M., Johnston, P. (2012). Osteoarthritis in the cat; 1. How common is it and how easy to recognize? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14, 65-75. DOI: 10.1177/1098612X11432828
- Bianchi, A., Guibert, M., Cailotto, F., Gasser, A., Presle, N., Mainard, D., Netter, P., Kempf, H., Jouzeau, J.-Y., Reboul, P. (2016). Fibroblast growth factor 23 drives MMP13 expression in human osteoarthritic chondrocytes in a Klotho-independent manner. *Osteoarthritis and Cartilage*, 24 (11), 1961-1969. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.06.003>
- Braun, J.P., Lefebvre, H.P., Watson, A.D.J. (2003). Creatinine in the dog: a review. *Veterinary Clinical Pathology*, 32 (4), 162-179. DOI: 10.1111/j.1939-165X.2003.tb00332.x

- Chia, S-L., Sawaji, Y., Burleigh, A., McLean, C., Inglis, J., Saklatvala, J., Vincent, T. (2009). Fibroblast growth factor 2 is an intrinsic chondroprotective agent that suppresses ADAMTS-5 and delays cartilage degradation in murine osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatology*, 60 (7), 2019-2027. DOI: 10.1002/art.24654
- Cicutini, F.M., Baker, J., Hart, D.J., Spector, T.D. (1996). Association of pain with radiological changes in different compartments and views of the knee joint. *Osteoarthritis and Cartilage*, 4, 143-147. DOI: 10.1016/s1063-4584(05)80323-1.
- Clarke, S.P., Mellor, D., Clements, D.N., Gemmill, T., Farrell, M., Carmichael, S., Bennet, D. (2005). Prevalence of radiographic signs of degenerative joint disease in a hospital population of cats. *Veterinary Record*, 157, 793-799. DOI: 10.1136/vr.157.25.793
- Clarke, S.P., Bennet, D. (2006). Feline osteoarthritis; a prospective study of 28 cases. *Journal of Small Animal Practice*, 47 (8), 439-445. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2006.00143.x.
- Coe, L.M., Madathil, S.V., Casu, C., Lanske, B., Rivella, S., Sitara, D. (2014). FGF-23 is a negative regulator of prenatal and postnatal erythropoieses. *Journal of Biological Chemistry*, 289 (14), 9795-9819. DOI: 10.1074/jbc.M113.527150
- d'Anjou, M-A. (2012). Principles of computed tomography and magnetic resonance imaging. I: Thrall, D.E. (red) *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*. 6. ed. Missouri: Elsevier. 71-82.
- El-Fetiany, A.E., Kassem, E.M., El-Barbary, A.M., Gaber, R.A., Zyton, H.A. (2017). Evaluation of plasma basic fibroblast growth factor (bFGF) in primary knee osteoarthritis patients. *The Egyptian Rheumatologist*, 39, 33-37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejr.2016.03.006>
- Ellman, M.B., An, H.S., Muddasani, P., Im, H-J. (2008). Biological impact of the fibroblast growth factor family on articular cartilage and vertebral disc homeostatis. *Gene*, 420, 82-89. DOI: 10.1016/j.gene.2008.04.019
- Erben, R.G. (2018). Physiological actions of fibroblast growth factor-23. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 267. Doi: 10.3389/fendo.2018.00267
- Faul, C., Amaral, A. P., Oskouei, B., Hu, M. C., Sloan, A., Isakova, T., Gutiérrez, O. M., Aguillon-Prada, R., Lincoln, J., Hare, J. M., Mundel, P., Morales, A., Scialla, J., Fischer, M., Soliman, E. Z., Chen, J., Go, A. S., Rosas, S. E., Nessel, L., Townsend, R. R., Feldman, H.I., Sutton, M. St. J., Ojo, A., Gadegbeku, C., Di Marco, G.S., Reuter, S., Kentrup, D., Tiemann, K., Brand, M., Hill, J.A., Moe, O.W., Kuro-o, M., Kusek, J.W., Keane, M.G., Wolf, M. (2011). FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *The Journal of Clinical Investigation*, 121 (11), 4393-4408. <https://doi.org/10.1172/JCI46122>
- Finch, N.C., Geddes, R.F., Syme, H.M., Elliott, J. (2013). Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) concentrations in cats with early nonazotemic chronic kidney disease

(CKD) and in healthy geriatric cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27, 227-233. Doi: 10.1111/jvim.12036

Fliser, D., Kollerits, B., Neyer, U., Ankerst, D.P., Lhotta, K., Lingenhel, A., Ritz, E., Kronenberg, F. (2007). Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: The mild to moderate kidney disease (MMKD) study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18, 2601-2608. DOI: 10.1681/ASN.2006080936

Flohr, T., Ohnesorge, B. (2007). Multi-slice CT technology. I: Ohnesorge, B., Flohr, T., Becker, C., Knez, A., Reiser, M. *Multi-slice and Dual-source CT in Cardiac Imaging*. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 41-69. DOI: 10.1007/978-3-540-49546-8_3

Foster, J.D. (2016). Update on mineral and bone disorders in chronic kidney disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 46, 1131-1149. DOI: 10.1016/j.cvsm.2016.06.003

Freire, M., Robertson, H., Bondell, D., Brown, J., Hash, J., Pease, A.P., Duncan, B., Lascelles, X. (2011). Radiographic evaluation of feline appendicular degenerative joint disease vs. macroscopic appearance of articular cartilage. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 52 (3), 239-247. doi: 10.1111/j.1740-8261.2011.01803.x

Geddes, R.F., Finch, N.C., Elliott, J., Syme, H.M. (2013). Fibroblast growth factor 23 in feline chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27, 234-241. DOI: 10.1111/jvim.12044

Gilbertson, E.M.M. (1975). Development of periarticular osteophytes in experimentally induced osteoarthritis in the dog. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 34, 12-25. DOI: 10.1136/ard.34.1.12

Gnudi, G., Bertoni, G., Luppi, A., Cantoni, A.M. (2001). Unusual hyperparathyroidism in a cat. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 42 (3), 250-253. DOI: 10.1111/j.1740-8261.2001.tb00935.x

Godfrey, D.R. (2005). Osteoarthritis in cats: a retrospective radiological study. *Journal of Small Animal Practice*, 46, 425-429. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2005.tb00340.x

Godfrey, D., Vaughan, L. (2018). Historical prevalence of radiological appendicular osteoarthritis in cats (1972-1973). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 54, 209-212. DOI: 10.5326/JAAHA-MS-6555

Gonzalez, S.E., Roth, I.G., Schmiedt, C.W., Patrick, M.H., Meindl, A.G. (2021). Renal osteodystrophy due to secondary hyperthyroidism in a cat. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 57, 179-183. DOI: 10.5326/JAAHA-MS-7020

Gutierrez, O., Isakova, T., Rhee, E., Shah, A., Holmes, J., Gollerone, G., Jüppner, H., Wolf, M. (2005). Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16, 2205-2215. DOI: 10.1681/ASN.2005010052

- Gutiérrez, O.M., Mannstedt, M., Isakova, T., Rauh.Hain, J.A., Tamez, H., Shah, A., Smith, K., Lee, H., Thadhani, R., Jüppner, H., Wolf, M. (2008). Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *The New England Journal of Medicine*, 359 (6), 584-592. doi:10.1056/NEJMoa0706130.
- Hardie, E.M. (1997). Management of osteoarthritis in cats. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 27 (4), 945–953. DOI: 10.1016/s0195-5616(97)50088-x
- Hardie, E.M., Roe, S.C., Martin, F.R. (2002). Radiographic evidence of degenerative joint disease in geriatric cats: 100 cases (1994-1997). *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 220 (5), 628-632. DOI: 10.2460/javma.2002.220.628
- Henrotin, Y. (2022). Osteoarthritis in year 2021: biochemical markers. *Osteoarthritis and Cartilage*, 30, 237-248. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.11.001>
- Hokamp, J.A., Nabity, M.B. (2016). Renal biomarkers in domestic species. *Veterinary Clinical Pathology*, 45 (1), 28-56. DOI: 10.1111/vcp.12333
- Honsawek, S., Yuktanandana, P., Tanavalee, A., Saetan, N., Anomasiri, W., Parkpian, V. (2011). Correlation between plasma and synovial fluid basic fibroblast growth factor with radiographic severity in primary knee osteoarthritis. *International Orthopedics*. 36, 981-985. DOI: 10.1007/s00264-011-1435-z
- Huebner, J.L., Otterness, I.G., Freund, E.M., Catterson, B., Kraus, V.B. (1998). Collagenase 1 and collagenase 3 expression in a guinea pig model of osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 41 (5), 877-890.
- IDEXX Laboratories Inc. (2022). *IDEXX FGF-23 Test*. <https://www.idexx.com/files/fgf-23-diagnostic-update.pdf> [2022-11-29]
- Im, H-J., Li, X., Muddasani, P., Kim, G-H., Davies, F., Rangan, J., Forsyth, C.B., Ellman, M., Thonar, E.J. (2008). Basic fibroblast growth factor accelerates matrix degradation via a neuro-endocrine pathway in human adult articular chondrocytes. *Journal of Cellular Physiology*, 215 (2), 452-463. DOI: 10.1002/jcp.21317.
- Imai, S., Kontinen, Y.T., Jumppanen, M., Lindy, O., Ceponis, A., Kemppinen, P., Sorsa, T., Santavirta, S., Xu, J-W., Lopéz-Otín, C. (1998). High levels of expression of collagenase-3 (MMP-13) in pathological conditions associated with a foreign-body reaction. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 80-B, 701-710.
- IRIS (2019). *IRIS Staging of CKD*. <http://www.iris-kidney.com/education/guidelines/staging.html> [2022-12-06]
- Jackson, H.A., Barber, P.J. (1998). Resolution of metastatic calcification in the paws of a cat with successful dietary management of renal hyperparathyroidism. *Journal of Small Animal Practice*, 39, 495-497. DOI: 10.1111/j.1748-5827.1998.tb03687.x.
- Johnston, S.A. (1997). Osteoarthritis. Joint anatomy, physiology and pathobiology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27 (4), 699-723. DOI: 10.1016/s0195-5616(97)50076-3

- Kainos Laboratories Inc. (u.å.). *FGF-23 ELISA kit*.
http://www.kainos.co.jp/en/products/fgf23/fgf_01.html [2022-11-29]
- Klinck, M.P., Frank, D., Guillot, M., Troncy, E. (2012). Owner-perceived signs and veterinary diagnosis in 50 cases of feline osteoarthritis. *Canadas Veterinary Journal*, 53, 1181-1186.
- Kuro-o, M., Matsumura, Y., Aizawa, H., Kawaguchi, H., Suga, T., Utsugi, T., Ohyama, Y., Kurabayashi, M., Kaname, T., Kume, E., Iwasaki, H., Iida, A., Shiraki-Iida, T., Nishikawa, S., Nagai, R., Nabeshima, Y-I. (1997). Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*, 390 (6), 45-51. DOI: 10.1038/36285
- Kurosu, K., Ogawa, Y., Miyoshi, M., Yamamoto, M., Nandi, A., Rosenblatt, K.P., Baum, M.G., Schiavi, S., Hu, M-C., Moe, O.W., Kuro-o, M. (2006). Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by Klotho. *Journal of Biological Chemistry*, 281 (10), 6120-6123. DOI: 10.1074/jbc.C500457200.
- König, H.E., Liebich, H-G. (2020). *Veterinary Anatomy of Domestic Animals*. 7. ed. Stuttgart; Georg Thieme Verlag KG.
- Larsson, T., Nisbeth, U., Ljunggren, Ö., Jüppner, H., Jonsson, K.B. (2003). Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney International*, 64, 2272-2279. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00328.x
- Lascelles, D., Waterman, A. (1997). Analgesia in cats. *In Practice*, 9 (4), 203-213. DOI: 10.1136/inpract.19.4.203
- Lascelles, B.D., Henry, J.B., Brown, J., Robertson, I., Thomson Sumrell, A., Simpson, W., Wheeler, S., Hansen, B.D., Zamprogno, H., Freire, M., Pease, A. (2009). Cross-sectional study of the prevalence of radiographic degenerative joint disease in domesticated cats. *Veterinary Surgery*, 39 (5), 535-544. DOI:10.1111/j.1532-950X.2010.00708.x
- Ley, C.J., Leijon, A., Uhlhorn, M., Marcelino, L., Hansson, K., Ley, C. (2021a). Computed tomography is superior to radiography for detection of feline elbow osteoarthritis. *Research in Veterinary Science*, 140, 6-17. DOI: 10.1016/j.rvsc.2021.07.025
- Ley, C., Ramer, G., Leijon, A., Ley, C.J. (2021b). Acetabular margin changes in feline hip joints – Implications for radiologic diagnosis and development of osteoarthritis. *Research in Veterinary Science*, 137, 243-251. DOI: 10.1016/j.rvsc.2021.05.010
- Li, S-A., Watanabe, M., Yamada, H., Nagai, A., Kinuta, M., Takei, K. (2004). Immunohistochemical localization of Klotho protein in brain, kidney, and reproductive organs of mice. *Cell Structure and Function*, 29, 91-99. DOI: 10.1247/csf.29.91.
- Li, X., Ellman, M.B., Kroin, J.S., Chen, D., Yan, D., Mikecz, K., KC, R., Xiao, G., Stein, G.S., Kim, S.G., Cole, B., van Wijnen, A.J., Im, H-J. (2012). Species-specific

biological effects of FGF-2 in articular cartilage: Implication for distinct roles within the FGF receptor family. *Journal of Cellular Biochemistry*, 113, 2532-2542. DOI: 10.1002/jcb.24129

- Liem, Y., Judge, A., Kirwan, J., Ourradi, K., Li, Y., Sharif, M. (2020). Multivariable logistic and linear regression models for identification of clinically useful biomarkers for osteoarthritis. *Scientific Reports*, 10 (11328). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68077-0>
- Liu, S., Guo, R., Simpson, L.G., Xiao, Z-S., Burnham, C.E., Quarles, L.D. (2003). Regulation of fibroblast growth factor 23 expression but not degradation by PHEX. *The Journal of Biological Chemistry*, 278 (39), 37419-37426. DOI: 10.1074/jbc.M304544200
- Liu, S., Quarles, L.D. (2007). How fibroblast growth factor 23 works. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18 (6), 1637-1647. DOI: 10.1681/ASN.2007010068
- Loeser, R.F., Chubinskaya, S., Pacione, C., Im, H-J. (2005). Basic fibroblast growth factor inhibits the anabolic activity of insulin-like growth factor 1 and osteogenic protein 1 in adult human articular chondrocytes. *Arthritis and Rheumatology*, 52 (12), 3910-3917. DOI: 10.1002/art.21472
- Lotz, M., Martel-Pelletier, J., Christiansen, C., Brandi, M-L., Bruyère, O., Chapurlat, R., Collette, J., Cooper, C., Giacovelli, G., Kanis, J.A., Karsdal, M.A., Kraus, V., Lems, W.F., Meulenbelt, I., Pelletier, J-P., Raynaud, J-P., Reiter-Niesert, S., Rizzoli, R., Sandell, L.J., Van Spil, W.E., Reginster, J-Y. (2013). Value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72, 1756-1763. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203726
- Marino, C.L., Lascelles, B.D.X., Vaden, S.L., Gruen, M.E., Marksm S.L. (2013). Prevalence and classification of chronic kidney disease in cats randomly selected from four age groups recruited for degenerative joint disease studies. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16 (6), 465-472. DOI: 10.1177/1098612X13511446
- Mohammed, M.A., Rady, S.A.K., Mohammed, R.A., Fadda, S.M.H. (2018). Relation of plasma fibroblast growth factor-23 (FGF-23) to radiographic severity in primary knee osteoarthritis patients. *The Egyptian Rheumatologist*, 40, 261-264. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2018.01.007>
- Monteiro, B.P. (2020). Feline chronic pain and osteoarthritis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 50, 769-788. DOI: 10.1016/j.cvsm.2020.02.003
- Monteiro, B.P., Steagall, P.V. (2019). Chronic pain in cats: recent advances in clinical assessment. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 21, 601-614. DOI: 10.1177/1098612X19856179
- Murali, S.K., Roschger, P., Zeitz, U., Klaushofer, K., Andrukhova, O., Erben, R.G. (2015). FGF23 regulates bone mineralization in a 1,25(OH)₂D₃ and Klotho-independent manner. *Journal of Bone and Mineral Research*, 31 (1), 129-142. DOI: 10.1002/jbmr.2606

- Nelson, R.W., Couto, C.G. (2020). *Small Animal Internal Medicine*. 6. ed. St. Louis, Missouri: Elsevier.
- Orfanidou, T., Iliopoulos, D., Malizos, K.N., Tsezou, A. (2009). Involvement of SOX-9 and FGF-23 in RUNX-2 regulation in osteoarthritic chondrocytes. *Journal of Cellular Molecular Medicine*, 13 (9B), 3186-3194. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00678.x
- Otterness, I.G., Bliven, M.L., Eskra, J.D., te Koppelet, J.M., Stukenbrok, H.A., Milici, A-J. (2000). Cartilage damage after intraarticular exposure to collagenase 3. *Osteoarthritis and Cartilage*, 8, 366-373. DOI: 10.1053/joca.1999.0311
- Parker, V.J., Gilor, C., Chew, D.J. (2015). Feline hyperthyroidism. Pathophysiology, diagnosis and treatment of primary and secondary disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17, 427-439. DOI: 10.1177/1098612X15581134
- Pottenger, L.A., Phillips, F.M., Draganich, L.F. (1990). The effect of marginal osteophytes on reduction of varus-valgus instability in osteoarthritic knees. *Arthritis and Rheumatism*, 33 (6), 853-858.
- Rajandran, S.N., Ma, C.A., Tan, J.R., Liu, J., Wong, S.B.S., Leung, Y-Y. (2020). Exploring the association of innate immunity biomarkers with MRI features in both early and late stages osteoarthritis. *Frontiers in Medicine*, 7 (554669). DOI: 10.3389/fmed.2020.554669
- Reboul, P., Pelletier, J-P., Tardif, G., Cloutier, J-M., Martel-Pelletier, J. (1996). The new collagenase, collagenase-3, is expressed and synthesized by human chondrocytes but not by synoviocytes. *Journal of Clinical Investigation*, 97 (9), 2011-2019. DOI: 10.1172/JCI118636
- Reynolds, B.S., Lefebvre, H.P. (2013). Feline CKD. Pathophysiology and risk factors – what do we know? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15 (S1), 3-14. DOI: 10.1177/1098612X13495234
- Robinson, W. H., Lepus, C. M., Wang, Q., Raghu, H., Mao, R., Lindstrom, T. M., & Sokolove, J. (2016). Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nature reviews. Rheumatology*, 12 (10), 580–592. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.136
- Shimada, T., Kakitani, M., Yamazaki, Y., Hasegawa, H., Takeuchi, Y., Fujita, T., Fukumoto, S., Tomizuka, K., Yamashita, T. (2004a). Targeted ablation of FGF23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *The Journal of Clinical Investigation*, 113 (4), 561-568. DOI: 10.1172/JCI200419081
- Shimada, T., Hasegawa, H., Yamazaki, Y., Muto, T., Hino, R., Takeuchi, Y., Fujita, T., Nakahara, K., Fukomoto, S., Yamashita, T. (2004b). FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 19 (3), 429-435. DOI: 10.1359/JBMR.0301264
- Sjaastad, Ø.V., Hove, K. & Sand, O. (2016). *Physiology of Domestic Animals*. 3. ed. Oslo: Scandinavian Veterinary Press.

- Sohn, D.H., Sokolove, J., Sharpe, O., Erhart, J.C., Chandra, P.E., Lahey, L.J., Lindstrom, T.M., Hwang, I., Boyer, K.A., Andriacchi, T.P., Robinson, W.H. (2012). Plasma proteins present in osteoarthritic synovial fluid can stimulate cytokine production via Toll-like receptor 4. *Arthritis Research & Therapy*, 14:R7. DOI: 10.1186/ar3555.
- Sokolove, J., Lupus, C. M. (2012). Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 5 (2), 77-94. DOI: 10.1177/1759720X12467868
- Song, T., Fu, Y., Wang, Y., Li, W., Zhao, J., Wang, X., Wang, H., Zhao, Y., Fu, X. (2021). FGF-23 correlates with endocrine and metabolism dysregulation, worse cardiac and renal function, inflammation level, stenosis degree, and independently predicts in-stent restenosis risk in coronary heart disease patients underwent drug-eluting-stent PCI. *BMC Cardiovascular Disorders*, 21 (24). DOI: 10.1186/s12872-020-01839-w
- Slingerland, L.I., Hazewinkel, H.A.W., Meij, B.P., Picavet, P., Voorhout, G. (2011). Cross-sectional study of the prevalence and clinical features of osteoarthritis in 100 cats. *The Veterinary Journal*, 187 (3), 304-309. DOI: 10.1016/j.tvjl.2009.12.014
- Telhaag, H., Lindberg, L. (1972). A method for inducing osteoarthritic changes in rabbits' knees. *Clinical Orthopedics*, 86, 214-223.
- Uchino, M., Izumi, T., Tominaga, T., Wakita, R., Minehara, H., Sekiguchi, M., & Itoman, M. (2000). Growth factor expression in the osteophytes of the human femoral head in osteoarthritis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (377), 119–125. DOI: 10.1097/00003086-200008000-00017
- Urakawa, I., Yamazaki, Y., Shimada, T., Iijima, K., Hasegawa, H., Okawa, K., Fujita, T., Fukumoto, S., Yamashita, T. (2006). Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*, 444 (7), 770-774. DOI: 10.1038/nature05315
- Williams, T.L., Elliot, J., Syme, H.M. (2012). Calcium and phosphate homeostasis in hyperthyroid cats – associations with development of azotaemia and survival time. *Journal of Small Animal Practice*, 53, 561-571. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2012.01253.x
- Yamazaki, Y., Imura, A., Urakawa, I., Shimada, T., Murakami, J., Aono, Y., Hasegawa, H., Yamashita, T., Nakatani, K., Saito, Y., Okamoto, N., Kurumatani, N., Namba, N., Kitaoka, T., Ozono, Keiichi., Sakai, T., Hataya, Hiroshi., Ichikawa, S., Imel, E.A., Econs, M.J., Nabeshima, Y. (2010). Establishment of sandwich ELISA for soluble alpha-Klotho measurement: Age-dependent change of soluble alpha-Klotho levels in healthy subjects. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 398, 513-518. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.06.110
- Yan, D., Chen, D., Cool, S.M., van Wijnen, A.J., Mikecz, K., Murphy, G., Im, H-L. (2011). Fibroblast growth factor receptor 1 is principally responsible for fibroblast growth factor 2-induced catabolic activities in human articular chondrocytes. *Arthritis Research & Therapy*, 13 (4), R130 DOI: 10.1186/ar3441

Zachary, J.F. (2017). *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 6. ed. St. Louis, Missouri: Elsevier.

Zhou, W., Liu, G-H., Yang, S-H., Ye, S-N., Wang, J., Liu, X-Z. (2016). Increased serum fibroblast growth factor-23 (FGF-23) and bone turnover in patients with osteoarthritis of knee. *The International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 9 (2), 1630-1638. DOI: ISSN:1940-5901/IJCEM0016819

Populärvetenskaplig sammanfattning

Osteoartrit (även kallat artros) är en ledsjukdom som kan drabba alla djurslag inklusive människor. Denna sjukdom orsakar kronisk smärta och saknar i dagsläget en botande behandling. Hos katter, särskilt äldre katter, är denna sjukdom mycket vanlig och har uppmärksammats mer och mer de senaste åren. Kronisk smärta hos katt är väldigt svårt att upptäcka, både för djurägare och veterinärer. Ofta visar sig detta som beteendeförändringar hos katt och några tidiga tecken på att en katt lider av osteoartrit är att de får sämre aptit, inte är lika aktiva som förut, vilar mer, inte putsar sig lika ofta eller rent av blir mer irriterade och betar sig annorlunda mot sina djurägare. Tyvärr kan dessa symtom missuppfattas som ålderstecken av djurägare vilket gör att många katter troligen lider av denna sjukdom i tystnad.

Hos veterinären ställs därför många frågor kring kattens livsstil och beteende för att leta efter tecken på kronisk smärta. Veterinären undersöker sedan katten och böjer och sträcker lederna för att se om katten reagerar. Då katter tyvärr ofta är mycket stressade av att vara hos veterinären och ofta döljer tecken på svaghet är det svårt att utvärdera deras symtom kliniskt. Utöver detta används även röntgen för att se förändringar i lederna som kan tyda på osteoartrit. Man har emellertid visat att man med röntgen kan missa tidiga förändringar på osteoartrit och att andra bilddiagnostiska metoder, t.ex. datortomografi (DT), kan vara bättre.

Ett annat möjligt alternativ för att kunna ställa diagnos tidigare är att använda sig av biomarkörer i blodprov. Detta kan exempelvis vara fragment från ledens olika delar eller inflammatoriska molekyler som mäts i blodprover och sedan kan kopplas till förekomst och grad av osteoartrit. Det sker mycket forskning kring detta men än så länge har ingen biomarkör fungerat tillräckligt bra för att användas rutinmässigt.

En potentiell biomarkör är tillväxtfaktorn FGF-23 som i studier på människor har visats öka i blodet vid osteoartrit i knäleden. FGF-23 är ett hormon som produceras av benceller och är viktig för regleringen av fosfat i kroppen. Fosfat är en mineral som är delaktig i benmetabolismen och störningar i fosfatregleringen ses ofta vid njursjukdomar då njuren är en viktig del i kroppens fosfatmetabolism. Man har även sett att FGF-23 fungerar som en biomarkör för just tidig njurskada hos både människor och katter då FGF-23 ökar tidigare än andra ämnen som vanligen används för att diagnosticera njursjukdom.

Syftet med detta arbete var att undersöka om FGF-23 även kan fungera som en biomarkör för osteoartrit hos katter. Detta gjordes genom att använda data från ett tidigare forskningsprojekt där katternas samtliga leder hade bedömts med DT för att gradera osteoartritförändringar. Även blodprover samlades in och dessa har använts för att analysera koncentrationen av FGF-23.

Resultaten från denna studie visade att det finns tendenser till ett positivt samband mellan FGF-23 och uppskattad osteoartrit hos katt, alltså att ju mer osteoartrit katten har desto högre koncentration av FGF-23 i blodet. När detta kontrollerades med statistisk analys kunde sambandet dock inte bevisas utan det finns en risk att det endast beror på slumpen. Det fanns dock två FGF-23-värden som tydligt avvek från övriga värden. Någon förklaring till varför dessa två katter har så höga koncentrationer av FGF-23 har inte hittats. Om dessa värden tas bort ur analysen lyckas denna studie visa att FGF-23 har ett samband med osteoartrit hos katt. Studien visade också att katternas uppskattade förekomst av osteoartrit kunde kopplas till ökande ålder vilket är en känd riskfaktor för osteoartrit.

För att säkerställa att sambandet mellan FGF-23 och osteoartrit hos katt verkligen existerar behövs fler och större studier genomföras. Fler studier behövs också för att ta reda på vilken inverkan FGF-23 har på katters ledvävnad.

Tack

Stort tack till föreningen Jamaren och Michael Forsgrens stiftelse som har hjälpt till att finansiera detta projekt. Jag vill även rikta ett stort tack till mina handledare Cecilia Ley, Emma Strage och Charles Ley för all hjälp och stöd under arbetets gång.

Publicering och arkivering

Godkända självständiga arbeten (examensarbeten) vid SLU publiceras elektroniskt. **Som student äger du upphovsrätten** till ditt arbete och behöver godkänna publiceringen. Om du kryssar i **JA**, så kommer fulltexten (pdf-filen) och metadata bli synliga och sökbara på internet. Om du kryssar i **NEJ**, kommer endast metadata och sammanfattning bli synliga och sökbara. Även om du inte publicerar fulltexten kommer den arkiveras digitalt. Om fler än en person har skrivit arbetet gäller krysset för samtliga författare. Läs om SLU:s publiceringsavtal här:

- <https://www.slu.se/site/bibliotek/publicera-och-analysera/registrera-och-publicera/avtal-for-publicering/>.

JA, jag ger härmed min tillåtelse till att föreliggande arbete publiceras enligt SLU:s avtal om överlåtelse av rätt att publicera verk.

NEJ, jag ger inte min tillåtelse att publicera fulltexten av föreliggande arbete. Arbetet laddas dock upp för arkivering och metadata och sammanfattning blir synliga och sökbara.