

GLUKOSURI HOS NORSK ELGHUND GRÅ OG ANDRE RASER



Fordypningsoppgave på veterinærstudiet

Hanne Kristin Bjørndal, Kull 2000

Veileder: Reidun Heiene

Institutt for sports- og familiedyrmedisin

Norges Veterinærhøgskole

Våren 2006

GLUKOSURI HOS NORSK ELGHUND GRÅ OG ANDRE RASER



Fordypningsoppgave på veterinærstudiet

Hanne Kristin Bjørndal, Kull 2000

Veileder: Reidun Heiene

Institutt for sports- og familiedyrmedisin

Norges Veterinærhøgskole

Våren 2006

Sammendrag

Bakgrunn:

Det er et økende antall rapporter om nyresvikt hos norsk elghund grå, og en arvelig nyresykdom mistenkes. Det er uklart om glukosuri kan representere et tidlig stadium av sykdom.

Materiale og metoder:

Antatt friske elghunder ble sammenlignet med en kontrollgruppe bestående av tilfeldige raser. Urinprøver ble samlet inn på hundeutstillinger og undersøkt med hensyn på glukoseinnhold. Positive hunder ble fulgt opp. Noen elghunder fikk tilbud om utredning av nyrefunksjonen på NVH, med måling av glomerulær filtrasjonsrate og ultralydundersøkelse.

Resultater:

52 av 188 elghunder og 15 av 225 hunder av andre raser var positive for glukose på utstilling. Dette tilsvarer henholdsvis 27.7% og 6.7% av hundene. Forskjellen var signifikant. Fire elghunder viste tegn på nyresykdom i perioden.

Fortolkning:

Årsaken til de høye tallene var antagelig stress i utstillingssituasjonen. Våre funn tyder på at elghund har lavere nyreterskel for glukose enn andre raser. Vi har dokumentert at en to år gammel elghund som var positiv på utstilling fikk nyresvikt og persisterende glukosuri.

Nyresykdom hos norsk elghund grå

Det har vært et økende antall rapporter om nyresvikt hos elghunder i Norge. Dette gir mistanke om en arvelig nyresykdom. Samtidig er elghunder med persisterende glukosuri beskrevet både fra USA (1) og Norge (2). Nyresvikt og glukosuri har opptrådt hver for seg og sammen. Det er uklart hvorvidt glukosuri kan representere et tidlig stadium av nyresykdom.

I USA ble det forsket på nyresvikt hos norsk elghund grå allerede på 70-tallet. Universitetet i Minnesota diagnostiserte seks unge elghunder i alderen åtte måneder til fem år med nyresvikt. Minst tre av disse var i slekt. Fem av de seks elghundene var uremiske og i sluttstadiet av nyresvikt. Symptomene deres var anoreksi, depresjon, vekttap, anemi og noen ganger polyuri og polydipsi. Den siste hunden hadde hatt polyuri og polydipsi i fire måneder, og hadde persisterende glukosuri. Han ble krysset eksperimentelt med beslektede tisper. I et av kullene fikk tre av valpene nyresvikt før de var fire måneder gamle. To av disse valpene hadde dvergvekst, antagelig på grunn av renal sekundær hyperparathyroidisme. Alle hundene med nyresvikt hadde isostenuri eller hypostenuri og anemi. To av de seks elghundene hadde glukosuri. Diabetes ble utelukket. Noen av hundene hadde moderat proteinuri. En hund hadde sterk grad aminoaciduri. Endringer i serumkonsentrasjonen av natrium, kalium og klor skyldtes antagelig anoreksi, oppkast, uremi og væskebehandling. Hunder med alvorlig nyresykdom hadde lav serum kalsium og høy serum fosfor (3).

Etterhvert etablerte de en innavlet stamme, hvor 21 av 56 avkom hadde nyresykdom. Diagnosen ble stilt ved histologisk undersøkelse. I forhold til de normale elghundene hadde alle de 21 affiserte nedsatt evne til å konsentrere urinen. Tre av dem hadde persisterende glukosuri uten hyperglykemi. Noen av hundene med nyresykdom skilte ut aminosyrer i urinen, men ikke signifikant mer enn de friske elghundene. Det var heller ikke signifikante forskjeller på blodtrykk eller serum kalsium. De affiserte hundene hadde færre monocytter, hyperamylasemi og nedsatt ekskresjon av PSP (phenolsulfonphthalein). Glomerulær filtrasjonsrate var lavere hos både friske og syke elghunder, sammenlignet med friske blandingshunder. En nedgang i GFR uten en nedgang i effective renal plasma flow kan tenkes å oppstå hvis permeabiliteten i glomerulus blir svekket, men elektronmikroskopi avslørte ikke noe spesielt ved glomerulusmembranen hos elghund. Ut fra krysningsforsøkene kunne de ikke å fastslå nedarvingsmønsteret for sykdommen (1).

Nyrevevet til de affiserte hundene ble undersøkt histopatologisk, etter biopsi, unilateral nefrektomi og obduksjon. Ut fra biospisvar kunne de forutsi hvilke hunder som kom til å utvikle isostenuri og azotemi. Årsaken til nyresykdommen ble ikke funnet, og lesjonene var ikke unike i forhold til lesjoner ved ikke arvelig nyresvikt hos hund. De tidligste lesjonene var periglomerulær fibrose, etterfulgt av interstitiell fibrose. Dyr med alvorlig sykdom hadde generalisert fibrose, men periglomerulær fibrose dominerte. Forandringer i tubuli ble sett i forbindelse med interstitiell fibrose. Det var sakkuleringer i distale tubuli og samlerørene. De fleste hundene hadde hypertrofi og hyperplasi av parietale epitelceller, og av og til var Bowman's kapsel dilatert. Antallet glomeruli var normalt i begynnelsen, men sank etterhvert som sykdommen utviklet seg. Elektronmikroskopi og immunfluorescens antydte ikke immunologisk bakgrunn, og histopatologi eller angiografi antydte ikke primære vaskulære lesjoner. Testkryssningene ga forskerne tilgang på dyr i tidligere stadier av sykdommen, og ulempene ved å undersøke endestadiumsnyrer ble dermed unngått (4).

I Nederland var det tilfeller av nyresvikt hos elghund midt på nittitallet, med flere kull hvor en eller to valper var affisert. Disse hundene var alle avkom etter en avlshund som var importert fra USA. Ut fra disse familiene er det gjort genetiske undersøkelser, blant annet ble genene til elghunder med nyresykdom sammenlignet med genene til mennesker med Alport syndrom, en familiær nyresykdom. En sammenheng kunne ikke påvises (5).

Det finnes ingen fullstendig oversikt over utbredelsen av nyresvikt hos norsk elghund grå i Norge, men siden midten av 90-tallet har antall rapporter om lidelsen økt. Dette kan skyldes både flere tilfeller og økt oppmerksomhet om nyresvikt.

En norsk elghund som ble importert til USA på midten av 80-tallet ga avkom med glukosuri. Han var i en periode en av de mest brukte avlshundene innen rasen i USA. En amerikansk oppdretter klarte å luke ut hundene med glukosuri fra avlsmaterialiet sitt.

Veterinærer på høyskolen og veterinærer i elghunddistrikter startet i 1999/2000 et prosjekt om nyresvikt hos norsk elghund grå. Følgende mål ble satt opp:

- Kartlegge rasen for å definere problemets omfang
- Undersøke hvorvidt glukosuri og nyresvikt vanligvis representerer to forskjellige utviklingstrinn innen samme sykdom, eller om det er to ulike lidelser.
- Undersøke arvbarhetsforhold og mulighet for DNA-testing

Prosjektet ble definert med seks elementer:

1. Urinprøver for glukosuri
2. Nyre-utredning på veterinærhøgskolen: ultralyd, nyrefunksjonstesting (GFR) og eventuelt nyrebiopsi
3. Obduksjon av affiserte dyr
4. Arbeid med stamtavler
5. Selektiv avl / testparringer
6. Innsamling av blodprøver eller biologisk materiale for DNA-analyser

Ved en foreløpig oppsummering av resultatene i år 2004 hadde prosjektgruppa for lite data til å kunne bekrefte eller avkrefte om vi har arvelig nyresvikt hos elghund i Norge, men mistanken er fortsatt til stede.

De fleste hundene med nyresvikt som prosjektgruppa har fått informasjon om har vært to til fire år gamle. Det har sjelden vært slektskap mellom de affiserte hundene, bortsett fra noen få individer før år 2000. Tolv slektinger av affiserte dyr har blitt utredet på veterinærhøgskolen, med blodprøve, urinprøve, måling av glomerulær filtrasjonsrate, ultralydundersøkelse og eventuelt nyrebiopsi, men dette har ikke med sikkerhet påvist nyresvikt. Prosjektet har til nå fått tilsendt ca 20 vevsprøver. De patologiske forandringene har som regel vært forenlig med endestadiumsnyrer. Det er derfor vanskelig å sammenlikne med materialet fra USA, som har vært fra tidligere stadier av sykdom. Periglomerulær fibrose dominerte ikke bildet hos de norske hundene (2).

Noen av hundene med nyresvikt har hatt glukosuri, men glukosuri er også sett hos ellers friske hunder. Et eksempel på det sistnevnte er en elleve år gammel elghundtispe som har hatt glukosuri og økt drikkelyst hele livet. Hun er klinisk frisk, og hadde normale nyrer ved ultralydundersøkelse. Hun fikk et kull med to valper, hvor en hannvalp hadde glukosuri. Han er nå fire år. Ultralyd av nyrene hans viser økt ekkogenitet, men GFR og nyrebiopsi er uten anmerkning.

I forbindelse med prosjektet om nyresvikt ble det samlet 78 urinprøver fra elghunder, ingen av dem var positive for glukose. Prøvene ble tatt på en utstilling og når elghunder var hos veterinæren (6).

Formål

- Formålet med denne studien var å se hvor stor andel av elghundene som hadde glukose i urinen på utstilling, sammenlignet med andre raser.
- Delmål en var å undersøke om hunder som hadde glukose i urinen på utstilling også var positive ved testing hjemme på et senere tidspunkt
- Delmål to var å undersøke om det er en sammenheng mellom glukosuri og nyresvikt, ved å følge opp elghundene som var positive på utstilling.

Materiale og metoder

Hunder og utstillinger

Studiepopulasjonen var antatt friske hunder av rasen norsk elghund grå på hundeutstilling. Disse ble sammenlignet med en kontrollgruppe, som bestod av hunder av tilfeldige raser. Alle urinprøver ble tatt av tilfeldige hunder som var til stede på hundeutstillingene. Det ble ikke tatt hensyn til alder. Prøveinnsamlingen foregikk i tidsrommet april 2005 til mai 2006, over totalt 17 utstillingsdager.

Når prøven var tatt, ble følgende registrert: hundens navn, kjønn, fødselsdato, registreringsnummer i kennelklubben, eiers navn og adresse, oppdretters navn og adresse, om hunden hadde normal allmenntilstand og drikkelyst og resultatene fra urinundersøkelsen.

Urinundersøkelse

Urinprøvene ble undersøkt rett etter prøvetakingen. Prøver tatt om vinteren ble undersøkt innendørs. Glukoseinnholdet ble målt med urinstix¹ Fargeskalaen var gradert med kategoriene negativ, 1+, 2+, 3+ og 4+. Hunder med utslag på 1+ eller mer ble betegnet som positive. Spesifikk vekt ble målt med refraktometer.

Undersøkelse hjemme

I de tilfellene hvor urinprøven ga utslag på glukose, ble eier bedt om å teste hunden hjemme på et senere tidspunkt. Han/hun fikk med seg to urinstix i en lynlåspose, eller stixen ble sendt i posten. Det var med en kortfattet bruksanvisning som forklarte at prøven var positiv for glukose hvis det aktuelle feltet byttet farge fra gult til grønt.

Oppfølging av de positive

Noen av elghundene som hadde glukosuri på utstilling fikk tilbud om utredning av nyrefunksjonen på NVH, med måling av glomerulær filtrasjonsrate og ultralydundersøkelse.

Før studien ble avsluttet ble eierne til elghunder som hadde vært positive på utstilling oppringt, og fikk spørsmål om hunden fremdeles var frisk.

¹ Combur-10-Test®, fra Roche Diagnostics.

Statistikk

Beregning 1) Hypotesetesting: Pearson's kjiikvadrat-metode, 2-sidig test. Ved hjelp av en 2x2-tabell ble antall positive hunder i studiegruppa og kontrollgruppa sammenlignet med det forventede antall positive, som ble estimert ved å behandle utvalgs materialet som om det ikke var forskjell på gruppene. Nullhypotese: det er ingen forskjell mellom studiegruppe og kontrollgruppe med hensyn på andel hunder med glukosuri på utstilling.

Beregning 2) Mål for assosiasjon².

- Relativ risiko: $(a / (a+b)) / (c / (c+d))$, forteller hvor stor risikoen er uttrykt som forholdet mellom forekomstene.
- Relativ risiko med 95% konfidensintervall: Relativ risiko $^{(1 \pm 1,96/X)}$, hvor X refererer til kvadratrot av X^2 fra hypotesetestingen som ble utført tidligere.
- Absolutt mer-risiko: $(a / (a+b)) - (c / (c+d))$, uttrykker den absolutte forskjellen mellom eksponert og ikke-eksponert, målt i prosent.

Beregning 3) Temperatur versus antall positive prøver: Vi sorterte utstillingene etter om temperaturen hadde vært over eller under gjennomsnittstemperaturen for alle utstillingene, 6.15 grader. Resultatene ble summert, og satt inn i en 2x2-tabell (over eller under 6.15 grader, mot positiv eller negativ). Kjikvadrat-metoden med kontinuitetskorleksjon ble brukt.

Beregning 4) Elghund versus positiv by temperatur over 10 grader. Med dette menes at vi skilte materialet ved 10 grader og beregnet om forskjellen mellom elghundgruppa og kontrollgruppa var signifikant både når temperaturen var over 10 grader og når den var under 10 grader. Sagt på en annen måte gjorde vi en statistisk analyse med positiv/negativ som respons i en logistisk regresjon med Elghund/kontroll (binomisk) og Temperatur (kontinuerlig) som forklaringsvariabler³.

² Beregningene ble gjort i Epicalc, versjon 1.02

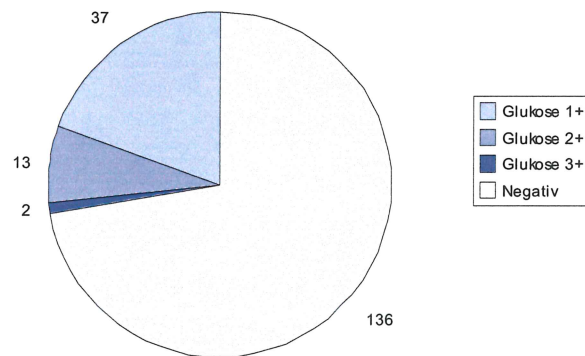
³ Beregningene ble gjort i JMP, fra SAS Institute Inc.

Resultater

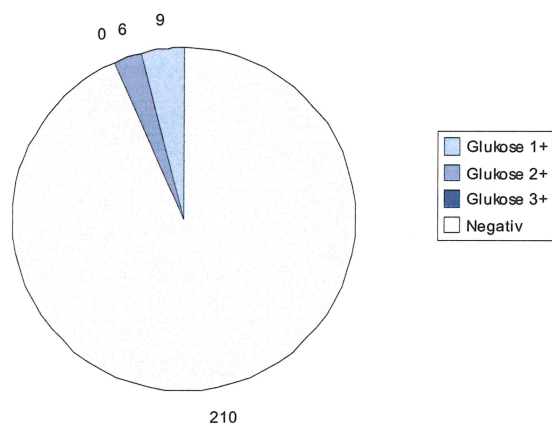
Vi samlet inn 188 urinprøver fra norsk elghund grå og 225 fra andre raser. Prøvene ble tatt på hundeutstillinger i tidsrommet april 2005 til mai 2006, over totalt 17 utstillingsdager.

Vi fikk utslag på glukose i begge gruppene. I elghundgruppa var 52 av 188 hunder positive og i kontrollgruppa var 15 av 225 hunder positive. Dette utgjør 27.7 % av elghundene og 6.67 % av kontrollene.

Figur 1: Fordelingen av glukoseutslag hos elghund på hundeutstilling, n=188.



Figur 2: Fordelingen av glukoseutslag hos andre raser på hundeutstilling, n=225

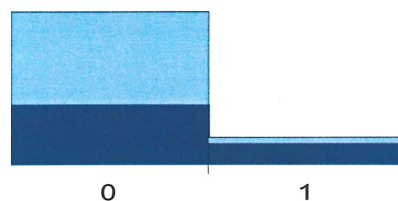


Disse resultatene ble testet statistisk, beregning 1. Kjikvadratverdien var 33.11, mens den kritiske verdien med signifikansnivå $\alpha = 0.05$ var 3.84, det vil si det er mer enn 95 % sannsynlighet for at forskjellen mellom gruppene ikke skyldes tilfeldighet. Elghundgruppa har altså signifikant flere positive enn kontrollgruppa.

Relativ risiko ble beregnet til 4.15, det vil si at elghundene har cirka 4 ganger større sjanse enn andre hunder for å få glukosuri på utstilling.

- Et 95% konfidensintervall for den relative risikoen er 2.42 til 7.13. Det betyr at det er 95 % sikkert at elghund har mellom 2.4 og 7.1 ganger større sjanse enn andre hunder for å få glukosuri på utstilling.
- Absolutt mer-risiko ble beregnet til 0.21. Det vil si at 21 % flere av elghundene hadde glukosuri på utstilling.

Figur 3: Elghundene (mørkeblå) og kontrollene (lyseblå) fordelte seg slik mellom negativ (0) og positiv (1).



Utslagene varierte fra negativ til 3+ hos elghundene, og fra negativ til 2+ i kontrollgruppa. Gjennomsnittlig utslag på urinstix hos hundene som var positive var 1.3 hos elghundene og 1.4 i kontrollgruppa.

Andelen positive hunder varierte fra utstilling til utstilling.

Tabell 1: Antall positive på hver utstilling i elghundgruppa.

Sted	Måned	Antall positive	Antall prøver
Halden	April 2005	5	6
Rena	April 2005	4	15
Hokksund	Mai 2005	4	24
Drammen	Juni 2005	3	8
Lom	Juni 2005	14	24
Lom	Juni 2005	9	21
Saltstraumen	September 2005	0	8
Mysen	September 2005	8	28
Fredrikstad	Oktober 2005	2	2
Trysil	Januar 2006	1	14
Hof	Februar 2006	0	21
Bø i Telemark	Februar 2006	1	8
Nittedal	Mai 2006	1	9
Sum		52	188

Tabell 2: Antall positive på hver utstilling i kontrollgruppa.

Sted	Måned	Antall positive	Antall prøver
Drammen	Juni 2005	3	10
Fredrikstad	Oktober 2005	1	18
Trysil	Januar 2006	0	1
Bø i Telemark	Februar 2006	2	44
Bø i Telemark	Februar 2006	0	45
Nittedal	Mars 2006	0	16
Harestua	April 2006	0	12
Askim	April 2006	4	28
Kristiansand	Mai 2006	5	51
Sum		15	225

Undersøkelse hjemme

52 elghunder hadde utslag på utstilling. 49 hunder er testet hjemme av eierne, 3 svarte ikke.

1 hund var positiv hjemme.

2 hunder var noen ganger positive og noen ganger negative ved testing hjemme.

15 hunder i kontrollgruppa hadde utslag på utstilling. 13 hunder er testet hjemme, 2 svarte ikke.

1 hund var positiv ved testing hjemme.

En av elghundene som var positiv på utstilling (2+) og negativ ved testing hjemme ble senere testet to ganger til på utstilling, og hadde da utslag på glukose igjen.

Oppfølging av hundene

Før studien ble avsluttet ringte vi eiere av elghunder som hadde vært positive for glukose på utstilling, og spurte om hunden var frisk fremdeles. 49 av 52 eiere svarte. Alle var friske, unntatt to hunder som vi allerede hadde fått beskjed om.

Fire elghunder har vist tegn på nyresykdom mens studien har pågått. Disse har vært undersøkt på NVH, og følgende observasjoner ble gjort:

Hund 1: En 2 år gammel hannhund som var positiv for glukose på utstilling utviklet nyresvikt noen måneder senere. På utstillingen var glukose 3+ og spesifikk vekt 1017. På høsten hadde han polyuri og polydipsi og nedsatt utholdenhet på jakt. Eierne testet han hjemme og fikk utslag på glukose. Han ble tatt inn på NVH til utredning, det vil si blodprøve, urinundersøkelse, måling av glomerulær filtrasjonsrate og ultralydundersøkelse. Klinisk undersøkelse var uten anmerkning. Blodprøve: urea 9.1 (3.5 – 7.2), kreatinin 148 (65 – 110). Urinundersøkelse: glukose: 3+, spesifikk vekt: 1013. Glomerulær filtrasjonsrate: 1.5 (1.9 – 3.5). Ultralydundersøkelse: "Begge nyrene lå i nedre normalområdet mhp størrelse. Nyrecortex hadde økt ekkogenitet og det ble påvist moderat reduksjon av overgangen mellom cortex og medulla. Innbyrdes ekkogenitet: lever < nyrecortex < milt"

King

Hund 2: En 3.5 år gammel tisper fikk nyresvikt. Hun var testet på utstilling noen måneder tidligere. På utstillingen var glukose negativ, spesifikk vekt 1015 og protein 1+. Hun ble undersøkt på NVH. Forut for det hadde hun hatt dårlig matlyst i 2 måneder og hadde gått ned 2 – 3 kg. Klinisk undersøkelse: litt bleke slimhinner, ellers uten anmerkning. Blodprøve: urea 34.7 (3.5 – 7.2), kreatinin 396 (65 - 110), hematokrit 0.33 (0.35 – 0.55). Urinundersøkelse: negativ for glukose, protein 1 – 2+, spesifikk vekt 1011. Urin protein/kreatinin ratio var 1.50 (0.0 – 0.2). Ultralydundersøkelse: "Nyrene lå under normalområdet mhp størrelse, men var rimelig normale i formen. Det forelå økt ekkogenitet av nyrecortex og signifikant reduksjon av overgangen mellom cortex og medulla. Det ble påvist få – svært små anekkoogene strukturer i cortex – forenlig med cyster. Nyrebekkenet var ua. Innbyrdes ekkogenitet: lever < milt = nyrecortex."

Nadja
Ubt. :-

Hund 3: En 4 år gammel tisper ble tatt inn til utredning på NVH, det vil si blodprøve, urinundersøkelse, urin protein/kreatinin ratio, måling av glomerulær filtrasjonsrate og ultralydundersøkelse. På utstilling var glukose 1+ og spesifikk vekt 1032. Hun har vært noen ganger positiv og noen ganger negativ ved testing hjemme og hos veterinæren. Eier opplyste at hunden har dårlige dager, hvor hun blir slapp. Blodprøven viste noe forhøyede nyreverdier: urea: 7.9 (3.5 – 7.2), kreatinin: 117 (65 – 110). Urinundersøkelse: uten anmerkning, spesifikk vekt 1035. Hun hadde ikke glukosuri etter å ha vært en hel dag på medisiner. Urin protein/kreatinin ratio: normal. Glomerulær filtrasjonsrate: 1.8 (1.9 – 3.5). Ultralydundersøkelse: "Nyrene hadde normal form og lå innenfor normalområdet mhp størrelse. Nyrecortex hadde normal ekkogenitet og rimelig god overgang mellom cortex og medulla".

Ubt. +

Tilba

Hund 4: I 2005 ble det født en tisperalp som har persisterende glukosuri. Dette ble oppdaget i forbindelse med en urinveisinfeksjon da hun var 10 uker. Veterinæren målte glukose 4+ på urinstix, blodglukosen var normal. Hun ble utredet på medisinsk klinikk på NVH, det vil si blodprøve, urinprøve, måling av glomerulær filtrasjonsrate og ultralydundersøkelse. Hun hadde fremdeles glukosuri (4+), men var ellers klinisk normal. Spesifikk vekt: 1054. Ikke polyuri og polydipsi ifølge eier. Blodprøve: urea 7.3 (3.5 – 7.2), kreatinin 96 (65 - 110). Glomerulær filtrasjonsrate: 2.7 (1.9 – 3.5). Ultralydundersøkelse: Ingen unormale funn. Hunden vil bli fulgt opp av prosjektgruppa.

(msa
(=Ubt.)

Diskusjon

27.7 % av elghundene og 6,67 % av hundene i kontrollgruppa hadde glukosuri på utstilling. Vi fikk altså mange positive hunder i begge gruppene. Dette var langt flere enn vi hadde forventet på forhånd. Hundene viste varierende grad av stress på utstilling, og vi regner med at de høye tallene skyldes en stressrespons på grunn av utstillingssituasjonen. Det stemmer godt at de fleste hundene var negative når eier testet dem hjemme på et senere tidspunkt.

Hyperglykemi ved stress kommer på grunn av frigjøring av endogent adrenalin og glukokortikoider, og avhenger av mobilisering av glykogenlagrene i leveren (7). Glukosuri på grunn av stress er velkjent hos katt, som kan få hyperglykemi på over 16 mmol/L (8). Kapasiteten for transportsystemet overskrides ikke før blodglukosen overstiger 12-16 mmol/L hos katt. Hos hund skjer det ved 10-12 mmol/L (9). Normalverdiene for glukose i blodet er 3,6 – 6,6 mmol/L. Glukosuri utvikles vanligvis ikke ved stress-hyperglykemi fordi økningen i blodglukose er så mild, under nyreterskelen for glukose, eller går så raskt over at glukose ikke akkumuleres i urinen i målbare konsentrasjoner (8).

En skulle tro at hunder som er hos veterinæren er minst like stresset som på utstilling, men ved laboratoriet på NVH ses glukose i urinen hos hund sjelden eller aldri, unntatt ved diabetes (Else-Britt Gondrosen, personlig meddelelse).

Glukosuri kan oppstå ved to forskjellige mekanismer:

1. En økning i blodglukose og dermed mengden glukose i tubuli slik at det tubulære transportmaksimum for glukose overskrides.
2. Et abnormt lavt transportmaksimum for glukose som tillater tap av glukose ved normal eller lett forøket konsentrasjon av glukose i blodet. Dette kan forekomme ved mange sykdommer. Ved noen sykdommer er bare transportsystemet for glukose unormalt, mens ved andre er det defekter i mange transportsystemer i proximale tubuli. Sykdommer med multiple defekter i reabsorpsjonen i proximale tubuli kalles Fanconi syndrom (10).

De tre prosessene som inngår i dannelsen av urin er glomerulær filtrasjon, tubulær reabsorpsjon og tubulær sekresjon. Reabsorpsjonen skal ta vare på stoffer som er viktige for kroppsfunksjonen, for eksempel natrium, aminosyrer og glukose. Disse stoffene er små og passerer lett glomerulusmembranen. Reabsorpsjonen skjer ved aktiv transport. Glukose og aminosyrer reabsorberes ved at de bindes til spesifikke bærermolekyler og diffunderer inn i peritubulærrommet sammen med Na⁺. Dette skjer fordi Na⁺-K⁺ ATPase pumper Na⁺ ut i de peritubulære kapillærer, slik at det blir en Na⁺-gradient. For stoffer som trenger et bærermolekyl for å bli reabsorbent, kan reabsorpsjonen skje bare opptil en viss hastighet. Når det tubulære transportmaksimum for glukose er nådd i et nefron, får dyret glukosuri. En sier at nyreterskelen for glukose overskrides (11).

Glukosuri skyldes vanligvis hyperglykemi, heller enn sykdom i urinveiene. Glukosuri som ikke skyldes hyperglykemi er en indikasjon på renal tubulær dysfunksjon (12). Signifikant glukosuri opptrer sjelden ved naturlig forekommende, primær nyresvikt fordi nedsatt tubulær funksjon kommer samtidig som nedsatt glomerulær filtrasjonsrate (10).

Elghundgruppa hadde signifikant flere positive enn kontrollgruppa. En forklaring på dette kan være at elghunder har lavere nyreterskel for glukose enn andre raser. Dette vil lettere komme til uttrykk når blodglukosen er forhøyet, slik den er i en stressituasjon som hundeutstilling. Våre data støtter en slik hypotese. Finco fant at elghunder, friske og med nyresykdom, hadde lavere glomerulær filtrasjonsrate sammenlignet med blandingshunder (1). Det har vært noe utveksling av avlshunder mellom Norge og USA, men det er uklart hvordan det genetiske materialet overlapper.

En annen mulighet kan være at elghunder reagerer litt annerledes på stress og mobiliserer mer glukose enn de andre hundene. Blodglukose ble ikke målt parallelt med urinprøvetakingen.

Sammenlignet med urinprøvene som ble tatt hos veterinæren i forbindelse med prosjektgruppas arbeid, ble det flere positive elghunder nå. En forklaring på det kan være at det er et høyere og mer langvarig stressnivå på hundeutstilling.

Det er mulig at elghundene har arvelig glukosuri uten sammenheng med nyresvikt. Primær renal glukosuri er arvelig hos menneske, og er ansett som en ufarlig tilstand (13).

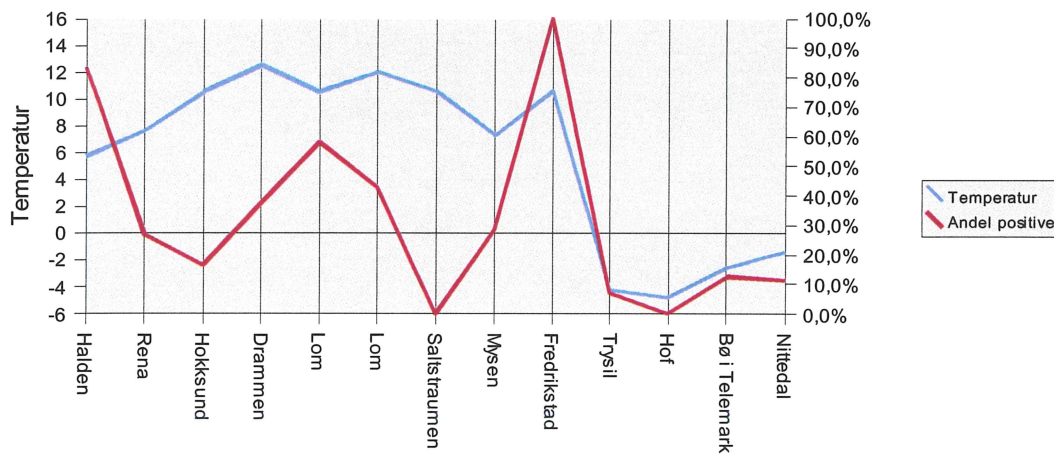
Påvisning av glukose i urinprøve skjer vanligvis med urinstix som bruker glucose oxidase-metoden. Fordi testen er enzymatisk og dermed temperatursensitiv, må prøvene ha romtemperatur før testingen. Testen måler glukose ned mot 5.5 mmol/l. Gamle stix eller stix utsatt for lys kan gi feilaktige resultater. Glukose bør måles i en fersk prøve fordi glukosen kan metaboliseres av bakterier i urinen (9).

I løpet av arbeidet med oppgaven har seks eiere fortalt at den forrige elghunden deres ble avlivet på grunn av nyresvikt, eller at de har en elghund hjemme som drikker mye. Historiene bidrar til å vekke mistanken om at det finnes en arvelig nyresykdom hos norsk elghund grå. Dette kan imidlertid ikke regnes som vitenskaplig dokumentasjon.

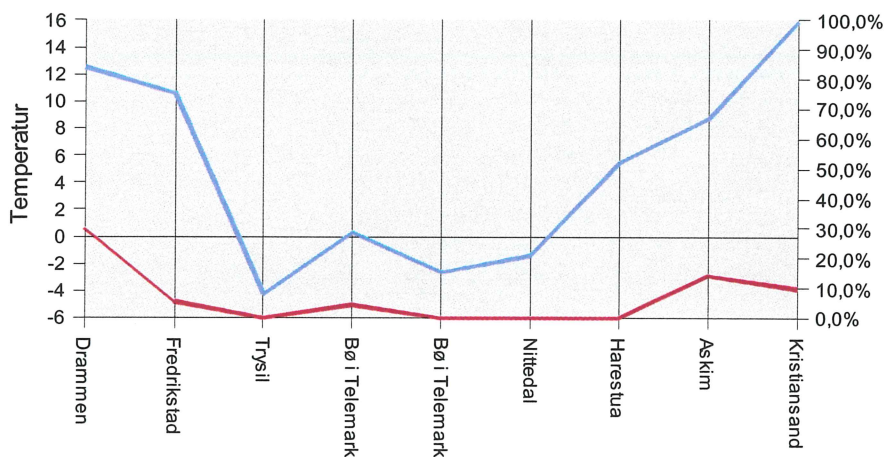
Feilkilder

Antall positive varierte mye fra utstilling til utstilling. Mens vi holdt på med prøveinnsamlingen ble det tydelig at det var flere positive om sommeren enn om vinteren, både i elghundgruppa og kontrollgruppa. Det så ut til å være en sammenheng mellom temperaturen og antall positive.

Figur 4: Andel positive på utstillingene varierte med temperaturen; elghundgruppa.



Figur 5: Andel positive på utstillingene varierte med temperaturen; kontrollgruppa.



Vi hentet inn data fra værstasjoner⁴ i nærheten av utstillingsstedene, og gjorde beregninger med middeltemperaturen.

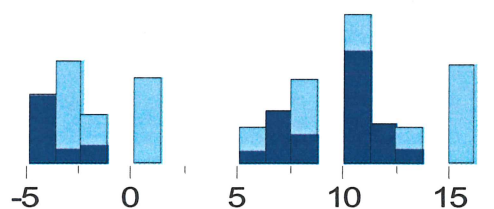
Først beregnet vi temperatur versus antall positive prøver, beregning 3. Kjikvadratverdien ble 35,86 ($P < 0.001$). Dette betyr at det er en statistisk signifikant sammenheng mellom temperaturen og antall positive. Vi har altså to variabler som påvirker resultatene, den ene er om hunden er elghund eller kontroll, den andre er temperaturen på utstillinga.

Resultatet av den statistiske analysen, beregning 4, ble at begge forklaringsvariablene (elghund/kontroll og temperatur) er statistisk høysignifikante ($P < 0.0001$). Forskjellen mellom elghundgruppa og kontrollgruppa er altså signifikant både når temperaturen på utstillingene var over 10 grader og når den var under 10 grader.

På utstillingene der temperaturen var lavest er det mindre forskjell mellom elghundene og kontrollgruppa, fordi det ble få positive. Dette kan forklares med at testen ikke klarte å skille mellom positiv og negativ når temperaturen ble for lav.

I utregningene har vi ikke tatt hensyn til at det ble tatt forskjellig antall prøver på utstillingene.

Figur 6: Fordelingen av elghundene (mørkeblå) og kontrollene (lyseblå) etter temperaturen på utstillingene.



Årsaken til at temperaturen fikk så stor innvirkning på antall positive prøver er sannsynligvis følgende: Ved for lave temperaturer kan den enzymatiske reaksjonen som skjer i urinstixen gå langsommere, og utslaget bli svakere. Det kan derfor tenkes at urinstixen ikke slår om selv om det er glukose i urinen (Roche Diagnostics, personlig meddelelse). Det er mulig at urinprøvene ble for kalde mens vi bar dem inn. Prøvene burde stått til temperering før urinundersøkelsen ble foretatt. Det samme gjelder urinprøver med temperatur over romtemperatur. Under feltforhold kan dette være vanskelig å få til, særlig når det ikke er innendørs lokaler. Hundene kan også ha vært mindre stresset når det var kaldere i været.

⁴ Meteorologisk institutt, klimadivisjonen

Produsenten var skeptisk til å sende ut urinstix i lynlåsposer fordi stixen kan ødelegges av fuktighet. Urinstix skal oppbevares i originalemballasjen: en aluminiumsboks med et lokk som inneholder et tørkemiddel (Roche Diagnostics, personlig meddelelse). Dette kan ha medvirket til at få hunder ble positive ved testing hjemme.

Avlesning av urinstix er forbundet med en viss usikkerhet fordi bedømmelsen av fargene blir subjektiv. De angitte fargene for 1+ og 2+ er nesten like, og fargen på stixen passer ikke alltid med fargeskalaen. 27 prøver i kontrollgruppa og 30 prøver i elghundgruppa viste en svak fargereaksjon, hvor glukosefeltet ble gulgrønt eller lysegrønt, men svakere enn 1+ på skalaen. Dette kan ha vært på grunn av en liten glukosemengde i prøven, men prøver skal aldri tolkes som positive når utslaget er mindre enn 1+ (Roche Diagnostics, personlig meddelelse). Svake utslag i glukosefeltet ses sjelden eller aldri på laboratoriet på medisinsk klinikk, NVH (Else-Britt Gondrosen, personlig meddelelse). Eiere som testet hunden hjemme hadde ingen skala å sammenligne mot, slik at svakt positive kan ha blitt angitt som positive.

Konklusjon

Flere elghunder hadde glukosuri på utstilling, sammenlignet med andre raser. Forskjellen var signifikant. Noen få hunder var positive ved testing hjemme. Fire elghunder viste tegn til nyresykdom mens studien pågikk, to av dem hadde vist glukosuri på utstilling. Vi har dokumentert at en elghund med glukosuri på utstilling fikk nyresvikt og persisterende glukosuri. Resten av elghundene som hadde vært positive på utstilling var friske ved avslutning av studien. Graden av glukosuri og risiko for nyresvikt lar seg ikke evaluere i et såpass begrenset materiale.

Etterskrift

Jeg ønsker å takke Reidun Heiene for god og inspirerende veiledning, Rolf Bjerke Larssen for hjelp med statistikken, Gunhild Breidalen for samarbeid i startfasen, Camilla Lilleholt for gode idéer, og Marianne Aas og Anna Monica Hansen for hjelp med innsamling av prøver. Takk også til alle hundeeierne som har vært med. Forsidebildet er tatt av Irene Sørum.

Litteraturreferanser

1. Finco DR. Familial renal disease in Norwegian Elkhound dogs: physiologic and biochemical examinations. *Am J Vet Res* 1976;37:87-91
2. Heiene R. Prosjektet «Nyresvikt hos norsk elghund grå». *Nor Vet Tidsskr* 2006;118:154-6
3. Finco DR, Kurtz HJ, Low DG, Perman V. Familial renal disease in Norwegian Elkhound dogs. *J Am Vet Med Ass* 1970;156:747-60
4. Finco DR, Duncan JR, Crowell WA, Hulseley ML. Familial renal disease in Norwegian Elkhound dogs: morphologic examinations. *Am J Vet Res* 1977;38:941-7
5. Wiersma AC, Millon LV, van Dongen AM, van Oost BA, Bannasch DL. Evaluation of canine COL4A3 and COL4A4 as candidates for familial renal disease in the Norwegian elkhound. *J Hered* 2005;96:739-44
6. Heiene R, Aubert JH, Lingås F, Thoresen SI, Wedul S, Tosterud M et al. Initial screening for familial renal disease in the Grey Norwegian Elkhound (NE) 1999-2004. *ECVIM Annual Congress, Barcelona 2004*
7. Greco D, Stabenfeldt GH. Endocrine glands and their function, In: Cunningham GJ, ed. *Textbook of veterinary physiology* 3. ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2002:358-9
8. Nelson RW. Diabetes mellitus. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of veterinary internal medicine and diseases of the dog and cat*. 6. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:1570
9. Macdougall DF, Curd GJ. Urine collection and complete analysis. In: Bainbridge J, Elliott J, eds. *Manual of canine and feline nephrology and urology*. Cheltenham: British Small Animal Veterinary Association, 1996:92
10. Finco DR. Applied physiology of the kidney. In: Osborne CA, Finco DR, eds. *Canine and feline nephrology and urology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995:36
11. Reece WO. Kidney function in mammals. In: Reece WO ed. *Duke's Physiology of domestic animals* 12. ed. Ithaca / N.Y.: Comstock, 2004:78-86
12. Lees GE. Fundamentals of the practice of veterinary nephrology and urology. In: Osborne CA, Finco DR, eds. *Canine and feline nephrology and urology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995:61
13. Renal disease, diuresis and micurition. In: Guyton AC, *Textbook of medical physiology*. 8. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1991:349
14. Clinical algorithms and data bases for urinary tract disorders. In: Osborne CA, Finco DR, eds. *Canine and feline nephrology and urology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995:81

Algoritme for diagnosen ved glukosuri (14)

Positiv på urinstix (glukose oksidase-test)

Fastende blodglukose

Normoglykemi:

- 1) Kongenital (medfødt):
 - Primær glukosuri
 - Fanconisyndrom
 - Kongenitale nyrelidelser
- 2) Ervervet
 - Fanconisyndrom
 - Noen ganger ved akutt nyresvikt (nefrotoksisk)
 - Pseudoglukosuri
- 3) Pseudoglukosuri
- 4) Transient (forbigående) post stress-indusert hyperglykemi

Usikker blodglukose:

Glukose toleranse-test⁵

Hyperglykemi:

Persisterende

1. Diabetes mellitus
2. Hyperadrenocortisisme
3. Pheochromocytom
4. Noen ganger ved CNS-lesjoner

Transient / forbigående

1. Stresspåvirkning
2. Medisiner (glukokortikoider, etylenglykol, glukosebehandling)
3. Akutt pankreatitt

⁵ I dag er det vanlig å måle serum fructosamin

