

Norges miljø- og biovitenskapelige universitet

NMBU Veterinærhøgskolen
Institutt for sports- og familiedyrmedisin
Seksjon for smådyrsykdommer

Fordypningsoppgave 2021

Smådyrmedisin

Forekomst av subklinisk normoglykemisk glukosuri hos tilsynelatende friske, norske hunder

Prevalence of subclinical normoglycemic glycosuria in
apparently healthy Norwegian dogs

Kristin Haftun Engedal og Karina Todnem Thorstensen
Kull 2015

Veileder: Heidi Sjetne Lund

Innhold

Sammendrag.....	6
Definisjoner og forkortelser	8
Innledning.....	9
Glukosuri.....	9
Patofysiologi og etiologi ved utvikling av glukosuri	9
Generell nyrefysiologi.....	9
Utvikling av glukosuri.....	10
<i>Hyperglykemisk glukosuri</i>	11
<i>Normoglykemisk glukosuri</i>	12
Fanconi syndrom	12
Etiologi ved Fanconi syndrom	13
<i>Medfødt Fanconi syndrom</i>	13
<i>Ervervet Fanconi syndrom</i>	14
<i>Ervervet Fanconi syndrom assosiert med inntak av «jerky treats»</i>	14
Patofysiologi ved Fanconi syndrom.....	16
<i>Defekte transportmekanismer</i>	16
<i>Utvikling av glukosuri, aminoaciduri og forstyrrelser i elektrolyttbalanse</i>	17
<i>Svikt i syre-base-regulering og utvikling av renal tubulær acidose</i>	17
Sykdomsforløp, prognose og mulige komplikasjoner.....	18
Klinisk presentasjon hos hunder med glukosuri	20
Polyuri og polydipsi (PU/PD)	20
Letargi, svakhet og vekttap	20
Symptomer fra gastrointestinal-traktus	21

Andre kliniske symptomer	21
Tegn på sekundær urinveisinfeksjon.....	22
Diagnostisk tilnærming til hunder med glukosuri.....	22
Urinalyse.....	22
<i>Urinstix</i>	22
<i>Spesifikk vekt</i>	23
<i>Dyrkning av urin</i>	23
Hematologi og biokjemi.....	23
Blodgass	24
Aminosyretester	24
Videre diagnostikk	25
Behandling av hunder med glukosuri.....	25
Behandling ved ervervet Fanconi syndrom.....	25
<i>Eliminere årsaker</i>	25
<i>Støttebehandling og korreksjon av metabolsk acidose, elektrolyttforstyrrelser og tap av næringsstoffer i urinen</i>	26
<i>Monitorering</i>	27
Bakgrunn for studien	27
Formål	29
Materiale og metoder	30
Bakgrunnsmateriale.....	30
Studiedesign	30
Praktisk utførelse av studien	31
Rekruttering av hunder til studien.....	31
Innsamling av urinprøver	31

Måling av blodglukose med glukometer	32
Bearbeiding av data og statistiske metoder	33
Resultater.....	35
Forekomst av normoglykemisk glukosuri.....	35
Signalement.....	35
Kjønn og reproduksjonsstatus	35
Alder.....	36
Raser.....	36
Inntak av «jerky treats»	38
Kjente sykdommer og medisinbruk	39
Type fôr	39
Diskusjon.....	40
Vurdering av resultater.....	40
Forekomst av subklinisk normoglykemisk glukosuri	40
<i>Egenskaper ved tubulopatier som kan ha betydning for resultatet</i>	40
<i>Betydning av rasefordeling i studieutvalget</i>	41
<i>Inntak av «jerky treats»</i>	42
Vurdering av materiale og metoder.....	43
Mulige feilkilder på grunn av utformingen av spørreskjemaet og eiers subjektivitet.....	43
<i>Uheldig formulerte spørsmål</i>	43
<i>Bruk av åpne spørsmål og subjektive forhold hos eier</i>	43
Potensielle feilkilder i forbindelse med prøvetaking og analyse.....	44
Generaliserbarhet og validitet	45
Konklusjon	46
Takk til bidragsytere.....	46

Summary	47
Referanser.....	49
Vedlegg	54
Vedlegg 1: Informasjonsskriv til eiere	54
Vedlegg 2: Spørreskjema/samtykkeskjema	56

Sammendrag

Tittel: Forekomst av subklinisk normoglykemisk glukosuri hos tilsynelatende friske, norske hunder

Forfattere: Kristin Haftun Engedal og Karina Todnem Thorstensen

Veileder: Heidi Sjetne Lund, Institutt for sports- og familiedyrmedisin

Det siste tiåret har det blitt rapportert om en økning i antall tilfeller av ervervet Fanconi syndrom (FS) i flere land verden over. Fra høsten 2017 og utover våren 2018 ble den samme trenden observert i Norge. I denne perioden ble det registrert en markant økning i forekomst av ervervet Fanconi syndrom blant norske hunder ved Dyresykehuset smådyr på NMBU Veterinærhøyskolen. I et samarbeid mellom Mattilsynet og seksjon for smådyrsykdommer ved NMBU ble det da opprettet et nasjonalt register for å registrere disse tilfellene.

Fanconi syndrom er en medfødt eller ervervet tilstand som karakteriseres av en generalisert dysfunksjon i proksimale tubuli i nyrene. Lidelsen fører til nedsatt renal reabsorpsjon av en rekke substanser, herunder glukose, aminosyrer og elektrolytter. Et av de vanligste kjennetegnene ved Fanconi syndrom er normoglykemisk glukosuri. Når dette oppdages har hundene ofte så uttalt grad av glukosuri at det fører til kliniske symptomer, som f.eks. polyuri og polydipsi (PU/PD). Glukosuri kan også være et tilfeldig funn som oppdages i forbindelse med utredning for et annet problem eller andre symptomer.

Vi vet per dags dato lite om forekomsten av subklinisk normoglykemisk glukosuri hos norske hunder. Flere tidligere studier og publiserte artikler har i stor grad fokusert på hunder med klinisk Fanconi syndrom. Det er oss bekjent ikke gjort noen studier på forekomsten av subklinisk normoglykemisk glukosuri i perioden etter at økningen av ervervet Fanconi syndrom ble registrert, og det foreligger således kunnskapsmangel på dette området. På bakgrunn av dette var formålet med denne studien å undersøke forekomst av normoglykemisk glukosuri hos tilsynelatende friske, norske hunder. Subklinisk normoglykemisk glukosuri kan være en indikator på utvikling av FS, og hensikten med denne studien er derfor å bidra til bedre oversikt over forekomsten i en periode med økning i antall registrerte tilfeller av ervervet FS både i Norge og i resten av verden.

I denne studien ble det samlet inn urinprøver fra 187 norske hunder som tilsynelatende var friske basert på eieropplysninger. Urinen ble undersøkt for forekomst av glukose med urinstix. Hunder med positivt utslag skulle få tilbud om måling av blodglukose for å avgjøre om de hadde normoglykemisk eller hyperglykemisk glukosuri. Resultatet viser at ingen av hundene som deltok i studien fikk påvist glukosuri.

Til tross for økt forekomst den seneste tiden er ervervet Fanconi syndrom en relativt sjelden sykdom. For å oppnå sikrere resultater om reell forekomst av subklinisk normoglykemisk glukosuri, hadde det i fremtiden vært interessant med studier av et større antall hunder for å bekrefte at våre funn er overførbare til den norske hundepopulasjonen.

Definisjoner og forkortelser

- **Acromegali:** Sykdom som skyldes økt sekresjon av veksthormon
- **AKI:** Akutt nyresykdom/nyreskade
- **CKD:** Kronisk nyresykdom
- **FS:** Fanconi syndrom
- **GFR:** Glomerulær filtrasjonsrate
- **Glukosuri:** Glukose i urinen
- **Glykolyse:** Nedbrytning av glukose
- **Glukoneogenese:** Dannelse av glukose
- **Hydrofil substans:** Vannløselig substans
- **Jerky treats:** Tørkede godbiter av for eksempel kylling, and og søtpotet
- **NMBU:** Norges Miljø- og Biovitenskapelige Universitet
- **Polyuri:** Økt diurese/urinering
- **Polydipsi:** Økt drikkelyst/vanninntak
- **Proteinuri:** Proteiner i urinen
- **PU/PD:** Polyuri og polydipsi
- **RTA:** Renal tubulær acidose
- **Tubulopati:** Patologisk tilstand som affiserer renale tubuli

Innledning

I denne delen redegjøres det for relevant bakgrunnskunnskap for studien. Først beskrives glukosuri med fokus på patofysiologi og etiologi og en beskrivelse av de ulike formene for glukosuri som kan oppstå. Deretter følger en redegjørelse for Fanconi syndrom. Grunnen til at vi har valgt å fokusere på FS er at det er en av de vanligste årsakene til utvikling av normoglykemisk glukosuri, som er det vi ønsker å undersøke forekomsten av i denne studien. Ervervet FS er dessuten en høyst aktuell lidelse i vår tid på grunn av den økte forekomsten som er registrert både i Norge og resten av verden.

Glukosuri

Glukosuri betyr at glukose utskilles i urinen. Normalt vil all blodglukose som filtreres i nyrenes glomeruli reabsorberes fra tubulivæsken tilbake til blodbanen via spesifikke transportproteiner. Hos friske hunder finner man derfor normalt ikke målbare mengder glukose i urinen (Ettinger et al., 2017 s.4619; Szablewski, 2017). Forekomst av glukosuri, spesielt persisterende glukosuri, er derfor ofte en indikasjon på at det foreligger en patologisk tilstand. Det er viktig å merke seg at glukosuri er et *symptom*, og ikke en sykdom i seg selv. Når glukosuri oppdages er det derfor indisert med videre diagnostikk for å forsøke å identifisere eventuell underliggende etiologi.

Patofysiologi og etiologi ved utvikling av glukosuri

Generell nyrefysiologi

En av nyrenes viktigste funksjoner er å opprettholde homeostase ved å holde væske- og elektrolyttbalansen i kroppen stabil (Sjaastad et al., 2010 s.466). Dette oppnås ved at nyrene henholdsvis bevarer eller skiller ut vann og ulike substanser ut i fra kroppens behov (Sjaastad et al., 2010 s.466).

Blod som ankommer nyrene blir først filtrert i glomeruli. Det glomerulære filteret er ugjennomtrengelig for de fleste celler og proteiner, mens de fleste andre substanser kan filtreres fritt. Det glomerulære filtratet er derfor nesten fritt for celler og proteiner, men har ellers en konsentrasjon av substanser tilsvarende den i plasma (Sjaastad et al., 2010 s.466-

516), og vil bl.a inneholde glukose, aminosyrer, bikarbonat og elektrolytter (Darrigrand-Haag et al., 1996).

I tubuli endres sammensetningen og væskeinnholdet i filtratet ut ifra kroppens behov. Dette kan skje ved reabsorpsjon, som innebærer at væske og substanser transporteres fra tubuli til peritubulære kapillærer, eller ved sekresjon som innebærer at transporten av væske og substanser går i motsatt retning (Ettinger et al., 2017 s.4765; Sjaastad et al., 2010 s.466-516).

Det glomerulære filtratet ankommer først proksimale tubuli, som er den delen av tubuli som er ansvarlig for det meste av reabsorpsjonen fra filtratet. For løsninger som aminosyrer, organiske syrer, proteiner, glukose og fosfat er proksimale tubuli det eneste stedet for reabsorpsjon (Klootwijk et al., 2014; Reinert & Feldman, 2016). Normalt har tubuli stor evne til reabsorpsjon og reabsorberer 90 % av filtrert glukose, 98 % av filtrerte aminosyrer og 80-85 % av fosfor og bikarbonat (Darrigrand-Haag et al., 1996; Roth et al., 1981).

Utvikling av glukosuri

Glukose blir filtrert sammen med vann i glomeruli, og konsentrasjonen av glukose i det glomerulære filtratet er derfor den samme som i plasma (Sjaastad et al., 2010 s.486-487). Ved normal nyrefunksjon og normale konsentrasjoner av glukose i blodet, blir glukose nesten fullstendig reabsorbert i proksimale tubuli. Hos friske hunder finner man derfor normalt ikke målbare mengder glukose i urinen (Ettinger et al., 2017; Szablewski, 2017 s.4619).

Plasmamembranens lipidlag er impermeabelt for glukose fordi det er en hydrofil substans. Reabsorpsjon av glukose skjer derfor ved hjelp av transportproteiner i form av aktiv kotransport med Na⁺ i Na⁺K⁺ATPase-pumper i cellemembranen (Szablewski, 2017). Disse pumpene holder Na⁺-konsentrasjonen i cellen lav, noe som fremmer reabsorpsjon av Na⁺, og som også driver transporten av glukose mot sin elektrokjemiske gradient (Gonick, 1982; Sjaastad et al., 2010 s.486-492).

Siden transport av glukose er avhengig av transportproteiner i cellemembranen, er det begrenset hvor mye glukose som kan reabsorberes per tidsenhet. Når maksimal transportkapasitet er nådd, vil det som er til overs skilles ut i urinen, og man kan få utvikling av glukosuri.

Overskridelse av maksimal transportkapasitet for glukose i proksimale tubuli kan enten skyldes en økning i blodglukosekonsentrasjon eller unormalt lav transportkapasitet på grunn av dysfunksjon i proksimale tubuli. På bakgrunn av de ulike mekanismene som ligger bak utvikling av glukosuri skiller man derfor mellom hyperglykemisk og normoglykemisk glukosuri. Disse to hovedtypene kan videre deles inn i forbigående og persisterende glukosuri (Tilley & Smith, 2011 s.523).

Hyperglykemisk glukosuri

Ved hyperglykemi foreligger det en økning i konsentrasjon av glukose i blodet. Når denne konsentrasjonen når en viss grense, klarer ikke nyrene å reabsorbere all den filtrerte glukosen som ankommer tubuli, og det utvikles glukosuri. Hos hund er nyreterskelen for blodglukose på 10-12.2 mmol/l (Ettinger et al., 2017 s.4768). Sammenlignet med normale glukoseverdier hos hund som ligger på ca 4,4 – 6,6 mmol/l (Wilson, 2016), må glukosekonsentrasjonen omtrent fordobles for at det skal utvikles glukosuri.

Den vanligste årsaken til glukosuri som følge av hyperglykemi er diabetes mellitus (Ettinger et al., 2017 s. 4768). Ved diabetes mellitus får man en økning i blodglukose på grunn av insulinmangel eller insulinresistens. Insulin er et hormon som fremmer bevegelse av glukose inn i cellene. Utilstrekkelig mengde eller effekt av insulin vil føre til nedsatt glukoseoptak i cellene, utvikling av hyperglykemi og påfølgende glukosuri (Eclinpath.com, 2020).

Flere andre lidelser/tilstander kan også føre til hyperglykemi med påfølgende glukosuri gjennom mekanismer som fører til insulinresistens, hemmet frigivelse av insulin eller stimulering av glykolyse eller glukoneogenese. Hyperglykemisk glukosuri kan f.eks. forekomme som en fysiologisk respons på ulike former for stress, for eksempel stress i forbindelse med klinikkbesøk og prøvetaking, eller stress i forbindelse med patologiske tilstander. Stress er i disse tilfellene mediert av endogene «stress» - hormoner som adrenalin og kortikosteroider (Tilley & Smith, 2011 s.523), f.eks. ved hyperadrenokortisisme (Cushing's). Eksempler på andre lidelser som kan føre til hyperglykemi er glucagonom (glucagon-utskillende tumor i pankreas), drektighet (på grunn av progesteron-indusert frigivelse av veksthormon), pheocromocytom (katekolamin-produserende tumor i binyrene), akutt pankreatitt, sepsis, inntak av tungmetaller, legemidler eller kjemikalier og iatrogen administrering av glukoseholdige løsninger (Tilley & Smith, 2011 s.523). Hvorvidt disse

tilstandene fører til glukosuri avhenger bl.a. av grad av hyperglykemi og varigheten til tilstanden/lidelsen.

Normoglykemisk glukosuri

Ved normoglykemisk glukosuri er konsentrasjonen av glukose i blodet normal, og glukosurien oppstår som følge av et unormalt lavt transportmaksimum for glukose i nyrene pga. dysfunksjon i proksimale tubuli (Bommer et al., 2018; Bovée et al., 1979; Giger U, Bankok 2015; Igase et al., 2015; Settles & Schmidt, 1994).

Denne formen for glukosuri kan forekomme som en isolert tubulopati som bare affiserer transport av glukose. Dette er f.eks. tilfellet ved primær renal glukosuri, en arvelig tilstand som bl.a er rapportert hos Skotsk terrier, Basenji, Norsk Elghund og blandingsraser (Abraham et al., 2006; Ettinger et al., 2017 s.4768; Finco, 1976; Heiene et al., 2010; Jamieson & Chandler, 2001; Thoresen & Bredal, 1999). Hunder med primær renal glukosuri er som regel klinisk normale og har ellers normal nyrefunksjon, og det eneste unormale funnet er persisterende normoglykemisk glukosuri (Thoresen & Bredal, 1999).

Normoglykemisk glukosuri kan også være forbundet med komplekse tubulære sykdommer som påvirker flere transportsystemer i proksimale tubuli (Abraham et al., 2006; Jamieson & Chandler, 2001). I slike tilfeller vil man i tillegg til nedsatt reabsorpsjon av glukose også få nedsatt reabsorpsjon av andre substanser, som f.eks. elektrolytter og aminosyrer. Dette er bl.a. tilfellet ved Fanconi syndrom, som forekommer i både medfødt og ervervet form (Ahn et al., 2019; Carmichael et al., 2014; Tilley & Smith, 2011 s.453; Yearley et al., 2004). Den ervervede formen av syndromet er satt i sammenheng med en rekke ulike årsaker, inkludert ulike legemidler, toksiner og infeksjoner. Det er også rapportert om en assosiasjon mellom inntak av såkalte «jerky treats» med opphav i Kina og utvikling av FS, men dette er foreløpig ikke bevist (Bark H & Park, 1995; Bovee et al., 1978; Bovée et al., 1979; Brown SA, 1986; Hooper & Roberts, 2011; King, 2016; Meyer, 1977; Tangeman & Littman, 2013).

Fanconi syndrom

Fanconi syndrom (FS) er en av de vanligste årsakene til utvikling av normoglykemisk glukosuri hos hund. Sykdommen ble først beskrevet hos mennesker av barnelegen Guido Fanconi i 1931 (Fanconi, 1931). Fanconi syndrom defineres som en medfødt eller ervervet

dysfunksjon i proksimale tubuli i nyrene (Bommer et al., 2018; Bovée et al., 1979; Giger U, 2014; Igase et al., 2015; Settles & Schmidt, 1994). Lidelsen forårsaker nedsatt reabsorpsjon av en rekke substanser som filtreres i glomeruli, slik at disse tapes i unormalt store mengder i urinen. Dette gjelder bl.a. glukose, aminosyrer, bikarbonat, fosfat, natrium og kalium (Ahn et al., 2019; Carmichael et al., 2014; Tilley & Smith, 2011 s.453; Yearley et al., 2004). Som følge av denne dysfunksjonen i proksimale tubuli utvikles det typisk en normoglykemisk glukosuri og aminoaciduri, og noen hunder kan også utvikle renal tubulær acidose (RTA) og i verste fall nyresvikt (Darrigrand-Haag et al., 1996; Igase et al., 2015; Thompson et al., 2013; Yabuki et al., 2017).

I veterinærmedisin ble Fanconi syndrom først observert som en arvelig sykdom hos rasen Basenji (Bovee et al., 1978; Bovée et al., 1979; Easley & Breitschwerdt, 1976; Mainka, 1985). Lidelsen kan også affisere andre hunderaser (Abraham et al., 2006; Ahn et al., 2019; Appleman et al., 2008; Bommer et al., 2018; Darrigrand-Haag et al., 1996; Finco, 1976; Giger U, 2014; Hooijberg et al., 2015; Hooper & Roberts, 2011; Jamieson & Chandler, 2001; Major et al., 2014), og er også registrert hos andre arter som ku, katt og hest (Cesbron et al., 2017; Ohmes et al., 2014; Reinert & Feldman, 2016).

Etiologi ved Fanconi syndrom

Etiologien ved FS er multifaktoriell, og syndromet kan forekomme både som følge av genetisk betingede predisposisjoner, som følge av ervervede årsaker, eller skyldes en kombinasjon av begge deler (Abraham et al., 2006; Appleman et al., 2008; Bovee et al., 1978; Giger U, 2014; Hooper & Roberts, 2011; Hostutler et al., 2004; Thompson et al., 2013; Yearley et al., 2004).

Medfødt Fanconi syndrom

Hunderasen Basenji er genetisk predisponert for å utvikle Fanconi syndrom, som nedarves som et autosomalt recessivt trekk i rasen (Bovee et al., 1978; Bovée et al., 1979; Easley & Breitschwerdt, 1976; Yabuki et al., 2017). Sekvensering av genomet til Basenji med FS har påvist at det foreligger en homozygot mutasjon i det siste eksonet i FAN1-genet (Farias F, 2012; Hooijberg et al., 2015). Studier har vist at opp til 10 % av hundene i rasen affiseres (Bommer et al., 2018; Giger U, 2014; Noonan & Kay, 1990; Yearley et al., 2004).

Hunder med mutasjonen utvikler sykdom av varierende alvorlighetsgrad. I noen tilfeller er sykdommen subklinisk, mens andre rammes hardere og kan utvikle elektrolyttforstyrrelser, metabolsk acidose og nyresvikt (Bovee et al., 1978; Yearley et al., 2004). Hos hundene som utvikler kliniske symptomer skjer dette ofte ved 4-8 års alder (Noonan & Kay, 1990; Yearley et al., 2004).

Antatt genetisk disponerte tilfeller med større forekomst av medfødte tubulidefekter er også beskrevet hos andre raser, bl.a Norsk Elghund, Border Terrier, Cairn Terrier, Shetland Sheepdog og Schnauzer (Finco, 1976; Freeman et al., 1994; Heiene et al., 2010; Hill et al., 2008; Settles & Schmidt, 1994). Nylig er det også beskrevet et tilfelle hos irsk ulvehund der tre søsken var affisert (Bommer et al., 2018).

Ervervet Fanconi syndrom

Ervervet FS er satt i forbindelse med ulik etiologi, bl.a. infeksjoner (pyelonefritt og leptospirose), eksponering for toksiner (kobber, kvikksølv, bly), bruk av medikamenter (antibiotika; gentamicin, amoxicillin, klorambucil og cytostatika) og andre sykdommer (primær hypoparathyroidisme, maligne neoplasier, kobber-assosierte hepatopatiser) (Appleman et al., 2008; Bark H & Park, 1995; Bovee et al., 1978; Brown SA, 1986; Freeman et al., 1994; Hill et al., 2008; King, 2016; Langlois et al., 2013; Meyer, 1977; Tangeman & Littman, 2013). I senere tid er det i flere studier også beskrevet en mulig assosiasjon mellom ervervet FS og inntak av såkalte «jerky treat» - godbiter produsert i Kina (Giger U, 2014; Hooijberg et al., 2015; Hooper & Roberts, 2011; Igase et al., 2015; Major et al., 2014; Sharman et al., 2016; Sheridan et al., 2014; Thompson et al., 2013; Yabuki et al., 2017).

Ervervet Fanconi syndrom assosiert med inntak av «jerky treats»

Siden 2007 har det jenvlig blitt rapportert om en antatt sammenheng mellom inntak av «jerky treats» og ervervet Fanconi syndrom i Australia og USA (Bates et al., 2016; Carmichael et al., 2014; Giger U, 2014; Hooper & Roberts, 2011; Thompson et al., 2013; US Food and Drug Administration, 2018). I senere tid har man også sett samme tendens i Europa og Asia (Bates et al., 2016; Carmichael et al., 2014; Giger U, Bangkok 2015; Giger U, 2014; Hill et al., 2008; Hooijberg et al., 2015; Major et al., 2014; Sharman et al., 2016; Thompson et al., 2013; Yabuki et al., 2017). Siden 2017-2018 har man også registrert samme utvikling i Norge (Haaland et al., 2018). Felles for «jerky treats» - godbitene som er satt i sammenheng med

utvikling av FS er at de har vært importert fra Asia eller inneholdt ingredienser med opphav herfra (Igase et al., 2015; Yabuki et al., 2017).

US Food and Drug Administration (FDA) har utført en rekke tester for å avdekke mulige komponenter i produktene fra Asia som kan forklare sammenhengen mellom inntak av godbitene og utvikling av Fanconi syndrom (Bates et al., 2016; Sheridan et al., 2014; US Food and Drug Administration, 2018). Det er bl.a. testet for patogene bakterier, metaller, antibiotika, mykotoksiner og nefrotoksiner (US Food and Drug Administration, 2018). Foreløpig er det imidlertid ikke påvist noen agens, toksiner eller kontaminanter i produktene som kan forklare godbitenes mulige betydning i sykdomsutviklingen (Giger U, 2014; Sheridan et al., 2014; Thompson et al., 2013; Yabuki et al., 2017). Til tross for manglende påvisning av kausal etiologi er det fortsatt mistanke om at inntak av «jerky treats» er en aktuell forklaring på utvikling av ervervet FS. Dette henger blant annet sammen med at man i flere studier har sett at hunder går i remisjon etter seponering av «jerky treats». I flere av disse tilfellene har man ikke hatt mistanke om, eller kunnet påvise annen mulig etiologi som kunne forklart utviklingen av FS (Yabuki et al., 2017). I 2019 ble det også skrevet en fordypningsoppgave ved NMBU Veterinærhøgskolen som var en deskriptiv studie av ervervet FS hos norske hunder. Resultater fra denne studien viste at 90 % av hundene med registrert FS hadde kjent inntak av «jerky treats» i forkant av diagnosen (Lund et al., 2020; Lund & Thoresen, 2020). Denne studien indikerer altså at den mulige assosiasjonen mellom ervervet FS og inntak av «jerky treats» er tilsvarende i Norge som i resten av verden.

I forhold til hvilke hunder som rammes av denne godbit-assosierte formen for FS, har flere studier indikert at små raser som f.eks. Chihuahua, Jack Russel Terrier, Yorkshire terrier og West Highland White Terrier er overrepresentert (Giger U, Bangkok 2015; Giger U, 2014; Thompson et al., 2013; Yabuki et al., 2017). Det er usikkert hvorfor det eventuelt er slik. En teori er at små hunderaser har større inntaksratio av godbiter i forhold til kroppsvekt enn større hunder, eller at de har høyere grad av hypersensitivitet mot eventuelle toksiner, kontaminanter eller lignende i godbitene (Giger U, Bangkok 2015; Giger U, 2014; Hooijberg et al., 2015; Igase et al., 2015; Thompson et al., 2013; Yabuki et al., 2017). I undersøkelsen som ble foretatt i forbindelse med fordypningsoppgaven ved NMBU i 2019, så man imidlertid at også mange hunder av større raser ble rammet av denne formen for ervervet FS, og det samme fremkommer også av flere studier fra utlandet (Abraham et al., 2006; Hooper &

Roberts, 2011; Lund et al., 2020; Lund & Thoresen, 2020; Settles & Schmidt, 1994; Yabuki et al., 2017). Om små hunder faktisk er overrepresentert eller mer utsatt for å utvikle sykdommen er derfor foreløpig usikkert, og det må flere studier til for å kunne si noe sikkert om dette.

Patofysiologi ved Fanconi syndrom

Defekte transportmekanismer

Ved Fanconi syndrom svikter transportmekanismer i cellemembranen i proksimale tubuli, og det finnes ulike teorier rundt patogenesen bak dette. I litteraturen forklares patogenesen hovedsakelig ved hjelp av to ulike mekanismer uavhengig av underliggende årsak (Hooper & Roberts, 2011). Det er antatt at disse mekanismene forekommer alene eller i kombinasjon (Gonick, 1982).

En teori er at epitelcellene i proksimale nyretubuli eksponeres for høyere konsentrasjon av nyretoksiske substanser enn celler i distale tubuli. Dette fører til en svikt i lipidlaget i cellemembranen med påfølgende lekkasje av løselige substanser til lumen av proksimale tubuli (Freeman et al., 1994; Gonick, 1982; Hooper & Roberts, 2011). Denne lekkasjen vil føre til at proksimale tubulis evne til reabsorpsjon overskrides, og man får økt tap av stoffer til urinen.

En annen teori er at proksimale tubuli skades direkte gjennom nedsatt intracellulær metabolisme (Freeman et al., 1994; Gonick, 1982; Hooper & Roberts, 2011). Dette fører til mangel på energi til å drive transport av stoffer ved hjelp av bl.a. ATP-drevne protonpumper. Opphopning av stoffer i tubulilumen vil da føre til at reabsorpsjonskapasiteten overskrides med påfølgende tap av stoffene i urinen.

Uansett hvilken teori som legges til grunn er altså følgen av de defekte transportmekanismene at reabsorpsjonskapasiteten reduseres i varierende grad. Når dette skjer vil stoffer som glukose, aminosyrer, elektrolytter, bikarbonat, laktat, ketoner, vitaminer, sporstoffer og vann i økende grad tapes i urinen (Roth et al., 1981). Dette vil kunne føre til renal glukosuri, aminoaciduri og renal tubulær acidose (Roth et al., 1981; Settles & Schmidt, 1994).

Utvikling av glukosuri, aminoaciduri og forstyrrelser i elektrolyttbalanse

Glukose, aminosyrer, bikarbonat og ulike elektrolytter filtreres sammen med vann i glomeruli, og blir hos friske dyr nesten fullstendig reabsorbert i proksimale tubuli (Darrigrand-Haag et al., 1996; Sjaastad et al., 2010 s.486-492). Reabsorpsjonen er avhengig av transportproteiner i cellemembranen, og det er begrenset hvor mye av disse stoffene som kan reabsorberes per tidsenhet (Szablewski, 2017). Når maksimal transportkapasitet er nådd vil det som er til overs av stoffene skilles ut i urinen.

Siden det ved FS foreligger svikt i flere transportsystemer samtidig får man i tillegg til glukose også tap av bl.a. aminosyrer, fosfat, natrium og kalium til urinen, med påfølgende glukosuri, aminoaciduri og endring i elektrolyttbalanse (Abraham et al., 2006; Bovee et al., 1978; Bovée et al., 1979; Hooijberg et al., 2015; Jamieson & Chandler, 2001). Hunder med FS har ofte et massivt tap av aminosyrer. Dette tapet kan være selektivt eller generalisert, i form av at en/noen få eller mange aminosyrer tapes i urinen samtidig (Ettinger et al., 2017 s.4620; Giger U, 2014).

Svikt i syre-base-regulering og utvikling av renal tubulær acidose

Nyrene bidrar i syre-base regulering ved å reabsorbere filtrert bikarbonat i proksimale tubuli og ved å skille ut syrer hovedsakelig i distale tubuli (Ettinger et al., 2017 s.4769; Igase et al., 2015; Martinez & Hostutler, 2014).

Renal tubulær acidose (RTA) er et begrep som omfatter sykdommer som forårsaker sviktende reabsorpsjon av bikarbonat, utskillelse av hydrogenioner eller begge deler (Hooper & Roberts, 2011; Martinez & Hostutler, 2014). RTA deles inn i ulike typer avhengig av hvilken del av tubuli defekten rammer (Hooper & Roberts, 2011; Igase et al., 2015). Type I RTA affiserer distale tubuli og type II RTA affiserer proksimale tubuli (Gonick, 1982). Ved FS har man defekter i proksimale tubuli, og det er altså en RTA type II som eventuelt kan utvikles. Ved proksimal RTA får man lekkasje og redusert reabsorpsjon av bikarbonat fra tubulilumen (Hooper & Roberts, 2011; Igase et al., 2015). Mer bikarbonat vil da tapes i urinen, og over tid kan man få for lav konsentrasjon av bikarbonat i plasma og utvikling av metabolsk acidose. RTA type II kjennetegnes av en hyperkloremisk metabolsk acidose med normalt anion gap og ofte relativt normal GFR (Hooijberg et al., 2015; Hostutler et al., 2004; Martinez & Hostutler, 2014).

Sykdomsforløp, prognose og mulige komplikasjoner

Tidligere ble genetisk betinget FS ansett for å ha avventende til slett prognose på grunn av syndromets progressive forløp (Giger U, Bankok 2015; Giger U, 2014). Nå ser man derimot at hunder med både medfødt og ervervet FS kan leve fullverdige og lange liv dersom de får korrekt behandling raskt nok (Giger U, 2014). En studie fra 2004 viste at median overlevelsestid for hunder med påvist FS var 5,25 år (Yearley et al., 2004).

Både prognose og sykdomsforløp vil avhenge av faktorer som underliggende årsak; særlig om denne kan identifiseres og elimineres, lengden på sykdomsforløpet og graden av nyreskade (Hooijberg et al., 2015; Yabuki et al., 2017).

Sykdomsforløpet ved FS kan variere sterkt. Hos noen hunder er symptomene milde og forbigående, og de kan gå i remisjon uten at man verken klarer å identifisere eller eliminerende underliggende årsak. Flere hunder som har fått diagnosen FS forbundet med inntak av «jerky treats» har også vist seg å ha forbigående FS som restituerer fullstendig når inntaket av godbitene stoppes, særlig om dette oppdages og håndteres raskt (Freeman et al., 1994; Giger U, 2014; Thompson et al., 2013; Yearley et al., 2004). Andre kan ha mer fremtredende symptomer, men forholde seg stabile i lang tid etter at sykdommen ble diagnostisert (Abraham et al., 2006; Bovee et al., 1978; Bovée et al., 1979; Yearley et al., 2004). Atter andre kan utvikle generalisert nyresvikt. Dette kan skje kort tid (uker-måneder) eller lengre tid (år) etter at de kliniske symptomene først oppstod (Bovée et al., 1979; Darrigrand-Haag et al., 1996; Thompson et al., 2013; Yearley et al., 2004).

I tilfeller av ervervet FS som er forbundet med inntak av nyretoksiske substanser vil det variere hvor lang tid som går fra inntak til utvikling av symptomer. I en retrospektiv studie fra 2013 som undersøkte 108 tilfeller av ervervet FS assosiert med «jerky treats» varierte tiden fra inntak til utvikling av sykdom fra 0,3 til 78 uker (Thompson et al., 2013).

Hos de som blir friske vil det variere hvor lang tid det tar før de går i remisjon. Studier av hunder med ervervet FS forbundet med «jerky treats» har vist at majoriteten blir erklært friske ca 1-8 måneder etter avsluttet inntak av godbitene (Hooijberg et al., 2015; Major et al., 2014; Yabuki et al., 2017). Hvor lang tid det tar avhenger bl.a. av hvor store mengder de har inntatt, varigheten av inntaket og individuelle forskjeller (Thompson et al., 2013).

Noen pasienter med ubehandlet FS kan utvikle nyresvikt og få alvorlige syre-base og elektrolyttforstyrrelser som kan kreve intensiv støttebehandling og monitorering (Hooijberg et al., 2015; Hostutler et al., 2004). En retrospektiv studie fra 2013 viste at 5,5 % av hunder med FS døde eller ble avlivet på grunn av sykdommen (Thompson et al., 2013). Dødsfall i forbindelse med FS skyldes som regel akutt nyresvikt med papillær nekrose (Hooper & Roberts, 2011; Noonan & Kay, 1990; Settles & Schmidt, 1994).

Nyresvikt utvikles når antallet funksjonelle nefroner ikke lenger er tilstrekkelig til å opprettholde homeostase. Så lenge ≥ 25 % av nefronene er funksjonelle vil nyrene klare å opprettholde sin funksjon (Yin, 2010 kap.21.20). Når denne grensen overskrides vil avfallsstoffer som normalt skilles ut i urinen akkumuleres i blodet og dyret utvikler azotemi (Nelson & Couto, 2014 s.663).

Individene som utvikler nyresvikt kan enten utvikle akutt nyreskade/svikt (AKI/AKF) eller kronisk nyresvikt (CKD) (Hooijberg et al., 2015; Igase et al., 2015; Thompson et al., 2013). Ved akutt nyreskade har man en plutselig innsettende skade på nyrene som fører til nedsatt GFR med påfølgende opphopning av nitrogenholdige avfallsstoffer og svikt i regulering av væske-, elektrolytt-, og syre-base-balanse (Ettinger et al., 2017 s.4650). Denne tilstanden kan være reversibel dersom årsaken identifiseres og elimineres raskt nok (Ettinger et al., 2017 s.4605).

CKD er definert som en defekt i en struktur eller funksjon i ett eller begge nyrene i en lengre periode, vanligvis angis >2 - 3 måneder varighet (Ettinger et al., 2017 s. 4605 og 4693). Dette er en irreversibel tilstand hvor ødelagte nefroner ikke har evne til å regenerere (Ettinger et al., 2017 s.4605).

Ved begge formene for nyresvikt vil utskillelse av hydrogenioner og kalium reduseres, noe som kan føre til hyperkalemi og alvorlig metabolsk acidose. Hyperkalemi er vanligst ved AKI, men forekommer også ved CKD (Ettinger et al., 2017 s.4605). Pasienter med FS kan ha renal tubulær acidose, og når nyresvikt oppstår kan acidosen forverres. Dette kan i verste fall resultere i multiorgansvikt og død. Dyr med nyresvikt kan også utvikle anemi som følge av redusert erythropoietinproduksjon i nyrene (Ettinger et al., 2017 s. 4605 og 4702).

Klinisk presentasjon hos hunder med glukosuri

Hvilke kliniske symptomer som foreligger hos hunder med glukosuri vil bl.a avhenge av underliggende årsak, varighet av sykdommen/tilstanden og omfang av glukosurien.

Symptomene kan være få og uspesifikke, og i noen tilfeller kan glukosuri være et tilfeldig funn i forbindelse med utredning for andre symptomer (Giger U, 2014; Hooijberg et al., 2015). Noen av de vanligst rapporterte symptomene ved FS er PU/PD, dehydrering, vekttap, oppkast og letargi (Giger U, 2014; Hooijberg et al., 2015; Hostutler et al., 2004; Thompson et al., 2013; Yearley et al., 2004), og disse kan variere fra milde til mer alvorlige (Reinert & Feldman, 2016). De samme kliniske tegnene er også vanlige forekommende ved flere av de andre underliggende årsakene til glukosuri.

Polyuri og polydipsi (PU/PD)

En av de vanligste kliniske presentasjonene uavhengig av underliggende årsak er polyuri og polydipsi (PU/PD) (Giger U, 2014; Hooijberg et al., 2015; Hostutler et al., 2004 s.17, 368, 601, 990; Thompson et al., 2013; Tilley & Smith, 2011; Yearley et al., 2004). Dette henger sammen med at glukosemolekylene er osmotisk aktive partikler og vil føre til en osmotisk diurese med påfølgende polyuri (Ettinger et al., 2017 s.4768; Giger U, 2014; Hooijberg et al., 2015). Polyuri foreligger ved diurese >45 ml/kg/dag (Tilley & Smith, 2011 s.1030). Når væske tapes på grunn av økt diurese vil hundene kompensere ved å øke vanninntaket (polydipsi). Normalt væskeinntak hos hund ligger på opp til 60-90 ml/kg/dag (Nelson & Couto, 2014 s.633), og polydipsi foreligger om inntaket er >90-100 ml/kg/dag (Ettinger et al., 2017 s.4603; Tilley & Smith, 2011 s.1030). Ved PU/PD kan væskeinntaket være mye høyere, og hos hunder med FS er det registrert tilfeller med væskeinntak så høyt som 350 ml/kg/dag (Major et al., 2014). Dersom hunden ikke klarer å kompensere for væsketapet i tilstrekkelig grad vil den bli dehydrert. PU/PD kan forekomme i forbindelse med glukosuri som følge av både renale og ikke-renale årsaker. Grundig anamnese og klinisk undersøkelse er derfor viktig for å kunne vurdere om årsaken mest sannsynlig er renal eller ikke-renal (Ettinger et al., 2017 s.4603).

Letargi, svakhet og vekttap

Letargi, svakhet og vekttap er andre vanlig forekommende symptomer. Dette er uspesifikke kliniske tegn som kan ses ved flere av sykdomstilstandene som gir glukosuri, bl.a. Fanconi

syndrom, Diabetes Mellitus, pheocromocytom og hyperadrenokortisisme (Tilley & Smith, 2011 s.17, 368, 601, 990).

Ved alvorlig polyuri vil store mengder glukose kunne tapes i urinen og føre til mangel på energi og utvikling av letargi og svakhet (Thompson et al., 2013). Underskuddet av glukose vil også kunne føre til en konstant sulthetsfølelse med påfølgende polyfagi. Dette er et vanlig klinisk tegn ved diabetes mellitus og hyperadrenokortikoisme (Tilley & Smith, 2011 s.368 og 601). Til tross for økt fôropptak vil vekten likevel reduseres fordi kroppen ikke klarer å nyttiggjøre seg næringsstoffene og går inn i en tilstand med katabolsk nedbrytning av proteiner.

Ved FS kan letargi, svakhet og vekttap henge sammen med tap av aminosyrer og elektrolytter, herunder kalium i urinen (Thompson et al., 2013). Kalium har en viktig rolle i forbindelse med muskelarbeid i både skjelettmuskler og hjertemuskel og ved hypokalemi er en av følgene muskelsvakhet (Nelson & Couto, 2014 s.883). Andre mulige forklaringer i forbindelse med FS er forekomst av metabolsk acidose med påfølgende allmennpåkjenning og utvikling av anoreksi.

Symptomer fra gastrointestinal-traktus

Oppkast og diaré er blant de hyppigst rapporterte symptomene ved FS, og kan også forekomme ved andre underliggende årsaker som f.eks. diabetes mellitus. Man vet ikke sikkert hvorfor noen hunder med FS utvikler slike symptomer fra gastrointestinal-traktus, men ved ervervet FS kan det tenkes at det skyldes systemiske effekter av toksiner og/eller direkte effekter på slimhinner i GI-traktus som følge av nyresvikt (Thompson et al., 2013).

Andre kliniske symptomer

Andre kliniske symptomer kan være mer fremtredende ved noen av tilstandene enn andre og kan bidra til å kunne differensiere mellom ulike etiologi. F.eks. kan man ved hyperadrenokortikoisme se tegn som bilateral symmetrisk alopeci, hyperpigmentering og residiverende pyodermi, mens man ved diabetes mellitus bl.a kan ha symptomer som katarrakt (Tilley & Smith, 2011 s.368 og 601).

Tegn på sekundær urinveisinfeksjon

Glukose i urinen gir gunstige vekstforhold for bakterier og disponerer for sekundære urinveisinfeksjoner (Tilley & Smith, 2011 s.523). Ved urinveisinfeksjon kan man ha kliniske tegn som stranguri, pollakiuri, dysuri og hematuri.

Diagnostisk tilnærming til hunder med glukosuri

Hensikten med å bruke ulike diagnostiske hjelpemidler er å påvise glukosuri og differensiere mellom ulike årsaker til glukosuri. Ulike tilstander/lidelser vil kunne gi ulike utslag på ulike diagnostiske tester, som f.eks. urinprøver, blodprøver og blodgassanalyser. Dette kan sammen med klinisk bilde gi indikasjoner på underliggende etiologi og gi veiledning i valget av eventuell videre diagnostikk.

Urinanalyse

Urinstitix

Undersøkelse av urin med urinstix vil som regel kunne påvise forekomst av glukosuri (Giger U, 2014), og dersom det verifiseres at glukosurien er persisterende vil det være en indikasjon for videre diagnostikk. Påvisning av glukosuri sier ikke noe om underliggende etiologi alene, og må derfor sammenholdes med kliniske funn og resultater fra andre diagnostiske tester.

pH kan variere avhengig av den underliggende årsaken til glukosurien, og som følge av eventuelle følgestilstander. Ved FS kan nedsatt reabsorpsjon av bikarbonat føre til alkalisk urin (pH >7,5). Ved FS er imidlertid distale tubuli ofte intakte, og det er her acidifisering av urinen skjer. Når bikarbonat forekommer i forøkede mengder i tubuli vil pasienten kompensere med å skille ut hydrogenioner til urinen, og man kan få produksjon av sur urin (Freeman et al., 1994). Glukose gir gunstige vekstforhold for bakterier og disponerer for sekundære urinveisinfeksjoner (Tilley & Smith, 2011 s.523). Infeksjon med urease-produserende bakterier, som *Staphylococcus spp* og *Proteus spp* kan føre til alkalisk urin (Idexx Laboratories, 2013).

Proteinuri kan forekomme ved flere av tilstandene som gir glukosuri, bl.a ved hyperadrenokortisisme og FS. (Tilley & Smith, 2011 s.368 og 601). Ved FS er proteinurien ofte mild. Mer markert proteinuri kan observeres dersom det foreligger generalisert nyreskade med affeksjon av glomeruli. I slike tilfeller er det aktuelt å følge opp med testing av UPC

(urin protein creatinin ratio) for å få en bedre oversikt over hvor mye proteiner som tapes i urinen og dermed en indikasjon på graden av nyreskade (Idexx laboratories).

Utslag på stix for blod i urinen kan også forekomme f.eks. som følge av nyresvikt eller sekundær bakteriell urinveisinfeksjon. Ketonuri kan forekomme ved diabetes mellitus (Tilley & Smith, 2011 s.368)

Spesifikk vekt

Spesifikk vekt (USG) kan variere veldig. Ved Fanconi syndrom er urinen ofte lite konsentrert på grunn av PU/PD (Thompson et al., 2013; Tilley & Smith, 2011 s.453). Massiv glukosuri kan forekomme ved f.eks. diabetes mellitus og Fanconi syndrom, og dette kan resultere i forekomst av høyere spesifikk vekt på grunn av vekten til glukosemolekylene (Elliott et al., 2007). Spesifikk vekt kan også øke ved markert proteinuri som følge av generalisert nyreskade.

Dyrkning av urin

Dyrkning av urinen kan være indisert med tanke på å identifisere potensielt underliggende årsaker til FS som f.eks. pyelonefritt og for å identifisere eventuelle sekundære urinveisinfeksjoner.

Hematologi og biokjemi

Ved mistenkt Fanconi syndrom eller primær renal glukosuri vil blodprøver kunne påvise normoglykemi som bidrar til å utelukke andre årsaker til glukosuri, som f.eks diabetes mellitus. Hvilke andre funn som forekommer ved FS vil variere fra individ til individ og være avhengig av bl.a underliggende årsak, omfanget av skaden/dysfunksjonen i proksimale tubuli og hvilket stadium av sykdomsutviklingen individet befinner seg på når prøvene tas.

Eksempler på funn som er vanlig forekommende ved FS er mild til moderat azotemi og elektrolyttforstyrrelser som hypokalemi, hypofosfatemi, hyponatremi, hypokalsemi og hyperkloremi (Bovee et al., 1978; Carmichael et al., 2014; Freeman et al., 1994; Hooijberg et al., 2015; Thompson et al., 2013). Ved FS sekundært til kopperlagringshepatopatis er det også rapportert om økning i leverenzymmer (Appleman et al., 2008; Langlois et al., 2013; Thompson et al., 2013). I alvorlige tilfeller med omfattende nyreskade kan en få resultater som indikerer nedsatt GFR og omfattende azotemi. Det kan derfor være indisert å undersøke

nyrefunksjonsverdiene kreatinin, urea og eventuelt SDMA for å få en indikasjon på nyrenes filtrasjonsrate og graden av nyreskade som foreligger.

Hematologi og biokjemi vil også kunne bidra i diagnostikken av andre underliggende årsaker til glukosuri. Forekomst av inflammatorisk leukogram sammen med økt lipase og/eller amylase kan f.eks peke i retning av pankreatitt, mens økning i ALP, blodglukose, kolesterol og triglycider kan peke i retning av cushing's (Tilley & Smith, 2011 s.601 og 938). Ved diabetes mellitus kan man se avvik som hyperkolesterolemi, lipemi, ketonemi og varierende grad av elektrolyttavvik (Tilley & Smith, 2011 s.368)

Blodgass

Ved mistanke om FS kan venøs blodgass brukes for å påvise en eventuell metabolsk acidose. Hyperkløremisk metabolsk acidose er et av kjennetegnene ved FS, og resultatene vil da vise bl.a nedgang i bikarbonat, nedgang i pH og økning i klorid. Et slikt funn hos dyr med normoglykemisk glukosuri er en sterk indikasjon på at FS foreligger (Giger U, 2014; Yabuki et al., 2017). Metabolsk acidose kan også forekomme ved diabetisk ketoacidose (DKA) som følge av økt mobilisering av lipider med økt produksjon av ketonlegemer (Tilley & Smith, 2011 s.368).

Aminosyretester

Aminoaciduri er vanlig forekommende ved FS (Ahn et al., 2019; Bovée et al., 1979; Giger U, 2014; Hooijberg et al., 2015; Igase et al., 2015; Yearley et al., 2004), og analyser som undersøker tap av aminosyrer er indisert ved mistanke om denne sykdommen. Det finnes flere laboratorier som tilbyr ulike tester som analyserer tap av ulike aminosyrer til urinen på markedet.

Noen tester analyserer bare urine for aminosyren cystin (Giger U, 2014), mens andre tester inkluderer flere aminosyrer i analysen for å øke testens sensitivitet. Et eksempel er den såkalte COLA-testen som bl.a tilbys ved Laboklin laboratoriet (Laboklin.com). Dette er per definisjon ikke en screening test for FS, men testen er likevel hyppig brukt ved diagnostisering av lidelsen. I tillegg til cystin, analyserer denne testen også for aminosyrene ornitin, lysin og arginin. Ved FS ser man ofte et massivt generelt tap av aminosyrer til urinen, og COLA-testen vil være egnet til å fange opp tap av flere aminosyrer. Det er viktig å merke

seg at denne typen tester kun er en indikasjon på FS dersom klinikken og resultatene fra andre tester er forenelig med diagnosen.

Flere laboratorier tilbyr også egne Fanconi-screeninger. Et eksempel er Laboklin. Deres Fanconi-screening gir en kvantitativ vurdering av aminosyrene treonin, glutamin, prolin, glycin og alanin. I tillegg undersøkes også glukosekonsentrasjonen i urinen (laboklin.com). Et annet eksempel er IDEXX laboratories. Deres Fanconi-screening analyserer for ulike aminosyrer, organiske syrer, karbohydrater, glukose, ketonlegemer og nitroprusside (idexx laboratories).

Videre diagnostikk

Ut ifra funnene på testene som er omtalt over, sammenholdt med kliniske funn, kan man vurdere andre tester ut ifra hvilke differensialdiagnoser man mistenker og rangeringen av disse. Ved mistanke om pankreatitt kan man f.eks gå videre med cPLi og ved mistanke om Cushing's kan man vurdere diagnostikk som UCCR og lav-dose dexamethason-test. Videre kan det være aktuelt med bildediagnostikk, f.eks ved mistanke om Cushing's, pankreatitt og neoplasi.

Behandling av hunder med glukosuri

Glukosuri er et symptom på underliggende patologi, og ikke en sykdom i seg selv.

Behandling vil derfor rette seg mot primærårsak der denne kan identifiseres.

En gjennomgang av behandling av alle sykdommer som kan medføre glukosuri er utenfor oppgavens omfang. I det følgende gjennomgås kort behandlingen av ervervet Fanconi syndrom siden det er den lidelsen som kan føre til normoglykemisk glukosuri vi har valgt å fokusere mest på i denne oppgaven.

Behandling ved ervervet Fanconi syndrom

Eliminere årsaker

Ved behandling av ervervet Fanconi er det viktig å identifisere og fjerne underliggende årsaker der det er mulig (Ahn et al., 2019; Hooijberg et al., 2015; Settles & Schmidt, 1994), f.eks. ved kjent inntak av potensielt nyretoksiske substanser. Tidlig eliminering av underliggende årsak kan bidra til å begrense nyreskaden og muliggjør reversering av

tilstanden. Manglende evne til å identifisere og eliminere underliggende årsaker kan medføre persisterende FS og i verste fall fatal nyresvikt (Ahn et al., 2019).

På grunn av den mulige assosiasjonen mellom ervervet FS og inntak av «jerky treats» man har observert de siste årene, er det sentralt å forhøre seg om inntak av eventuelle godbiter. Mange hunder med ervervet FS assosiert med av inntak av jerky treats har vist seg å ha forbigående FS som ofte kan gå i remisjon uten annen behandling enn seponering av godbitene (Freeman et al., 1994; Giger U, 2014; Thompson et al., 2013; Yearley et al., 2004).

Støttebehandling og korreksjon av metabolsk acidose, elektrolyttforstyrrelser og tap av næringsstoffer i urinen

Det finnes ingen behandling som kan kurere skader i tubuli som allerede foreligger (Freeman et al., 1994; Hooper & Roberts, 2011). Uavhengig av underliggende årsak går derfor resten av behandlingsregimet ved FS ut på å igangsette støttebehandling basert på enkeltindividets behov. Målet er å eliminere eventuell metabolsk acidose, normalisere væskestatus og elektrolyttforstyrrelser og korrigere tap av næringsstoffer i urinen (Ahn et al., 2019; Major et al., 2014; Thompson et al., 2013; Yearley et al., 2004). Dette gjøres i grove trekk ved å tilføre de stoffene som det skilles ut for mye av i urinen, som f.eks. bikarbonat, elektrolytter, aminosyrer og vitaminer.

Initielt kan hundens kliniske symptomer være så alvorlige at hospitalisering er nødvendig, f.eks. for å kunne gi væskebehandling og overvåke syre-base- og elektrolyttstatus.

Dersom det foreligger alvorlig acidose kan man f.eks. benytte natrium bikarbonat for å kompensere for den økte mengden bikarbonat som taps i urinen. Mengden baseres på resultater fra blodgassanalyser (Giger U, 2014; Gonto, 2003; Yearley et al., 2004).

Et annet mål med behandlingen er å rette opp i sekundære elektrolyttforandringer. Hypokalemi er ikke uvanlig forekommende ved FS. Når man behandler acidose med bikarbonat vil dessuten blodet alkaliseres, noe som vil bidra til at kalium tapes i urinen (Hooper & Roberts, 2011; Hostutler et al., 2004; Major et al., 2014). Det kan derfor bli nødvendig å supplere eller eventuelt erstatte natrium-bikarbonat med kaliumsitrat (Hostutler

et al., 2004; Yearley et al., 2004). Det kan videre være aktuelt å rette opp i en eventuell hypofosfatemi og hypokalsemi (Hooijberg et al., 2015).

For å kompensere for tapet av vitaminer og mineraler i urinen kan man gi mineral- og vitamintilskudd. Fôring av FS- pasienter er omdiskutert i fagmiljøene. De fleste anbefaler et fôr med høyverdige proteiner for å kompensere for det som tapes i urinen. I tillegg til fôring og tilskudd er det videre viktig at pasientene alltid har tilgang på friskt vann siden de er utsatt for dehydrering.

Avsnittene over gir en kort oversikt over mulig behandling ved Fanconi syndrom. Målet er i alle tilfeller å rette opp i de avvikene som foreligger, men det er viktig å understreke at dette må gjøres individuelt for hver enkelt pasient. Tilfeller med ervervet FS kan ha ulik etiologi, og i noen tilfeller vil det være behov for spesifikk behandling rettet mot primærårsaken i tillegg til støttebehandling. Videre vil det kunne være stor variasjon i graden av nyreskade/påkjenning hos pasientene noe som kan påvirke hvor intensiv, omfattende og/eller langvarig behandling de vil ha behov for.

Monitorering

Monitorering ved FS går hovedsakelig ut på å overvåke kliniske symptomer, syre-base-status og elektrolyttforandringer ved hjelp av blodgass og biokjemi. Etter initiell presentasjon med alvorlige symptomer er hyppige kontroller indisert i startfasen. Hunder som har hatt mildere symptomer trenger ikke like hyppige kontroller.

Bakgrunn for studien

Det siste tiåret er det registrert en økning i antall tilfeller av ervervet Fanconi syndrom både i Norge og i resten av verden. Sykdommen er satt i sammenheng med mange mulige årsaker, men det siste tiåret er det særlig den mulige assosiasjonen mellom inntak av «jerky treats» og utvikling av Fanconi syndrom som har vært på dagsorden.

Det er foreløpig ikke funnet bevis for agens, kontaminanter eller toksiner i disse produktene som kan forklare hvordan de eventuelt bidrar til utvikling av FS, og man vet derfor ikke hvorfor noen av hundene som inntar slike godbiter blir syke, mens andre ikke blir det. Hundene som utvikler sykdommen kan ha alt fra milde, forbigående symptomer til alvorlig

sykdom med nyresvikt, metabolsk acidose og elektrolyttforstyrrelser. Siden en endelig kausalitet mellom «jerky treats» og ervervet Fanconi syndrom ikke er bevist, vet vi heller ikke sikkert hvorfor noen av hunder rammes hardere enn andre. Den mulige assosiasjonen med inntak av «jerky treats» og det store spennet i alvorlighetsgrad hos de som rammes, gjør det legitimt å reflektere over hvor stor den reelle forekomsten av ervervet Fanconi syndrom faktisk er. En del av hundene som har fått påvist diagnosen har hatt milde, og forbigående symptomer, og dette er ikke alltid like lett å oppdage for verken veterinær eller eier. Det er derfor mulig at flere hunder er affisert enn det vi har klart å fange opp foreløpig, og det er denne problemstillingen vi ønsker å bidra til å belyse gjennom denne studien.

Formål

Formålet med denne studien var å undersøke forekomst av subklinisk normoglykemisk glukosuri hos hunder som tilsynelatende er friske basert på eieropplysninger.

Normoglykemisk glukosuri er et av de vanligste kjennetegnene på Fanconi syndrom, men når dette oppdages har hundene ofte så uttalt grad av glukosuri at det fører til kliniske symptomer, som f.eks. polyuri og polydipsi (PU/PD). Vi vet per dags dato lite om forekomsten av subklinisk normoglykemisk glukosuri. Det er så vidt vi vet ikke gjort noen studier på dette i tiden etter at økningen i antall tilfeller med ervervet Fanconi syndrom ble registrert. Det er mulig at en del hunder har normoglykemisk glukosuri, men at tilfellene ikke fanges opp i klinikk eller av eier fordi hunden ellers fremstår som frisk. Hensikten med denne studien er derfor å bidra med økt kunnskap omkring dette, noe som i høyeste grad er aktuelt i en periode hvor det registreres økt antall tilfeller av ervervet FS både i Norge og i resten av verden.

De viktigste spørsmålene som skulle besvares i forhold til hundene som deltok i studien var om de hadde glukosuri eller ikke, og hvis de hadde glukosuri, om de hadde normal eller forøkt blodglukose.

Dersom vi hadde funnet hunder i studieutvalget vårt som hadde normoglykemisk glukosuri, hadde et delmål vært å sett på prevalensen av positive i forhold til ulike variabler som inntak av «jerky treats», alder og rase.

Materiale og metoder

Bakgrunnsmateriale

Bakgrunnsmateriale er innhentet fra flere ulike kilder, herunder fagartikler i databaser (hovedsakelig PubMed), fagbøker som omhandler emnet, tidligere fordypningsoppgaver skrevet av studenter ved NMBU Veterinærhøyskolen, forelesningsnotater og veterinærmedisinske nettsider (f.eks. vin.com og eclinpat.com).

Studiedesign

Studien ble utført som en tverrsnittstudie der hensikten var å undersøke forekomsten av normoglykemisk glukosuri hos hundene som var med i studieutvalget. Referansepopulasjonen for studien var friske hunder i Norge og studiepopulasjonen var hunder som oppsøkte klinikk i forbindelse med rutinemessig behandling (vaskiner, kloklipp osv), hunder rekruttert via hundegrupper på Facebook.com, hunder rekruttert i parker i Oslo, hunder rekruttert via venner og bekjente og friske kontrollhunder som hadde deltatt i et huggormprosjekt på Dyresykehuset smådyr ved NMBU Veterinærhøyskolen. Studieutvalget besto av 187 hunder fra gruppene nevnt over. Inklusjonskriteriet for alle hundene som fikk bli med i studien var at de tilsynelatende var friske basert på eieropplysninger. Det ble ikke tatt hensyn til alder ved rekruttering av hundene.

Som eksklusjonskriterier hadde vi bestemt at hunder med kjente sykdom(er) og hunder som brukte medisiner som potensielt kan føre til glukosuri (f.eks. gentamicin, amoxicillin, klorambucil og cytostatika) ikke fikk være med i studien. (Bark H & Park, 1995; Bovee et al., 1978; Bovée et al., 1979; Brown SA, 1986; Meyer, 1977). Det var ikke et eksklusjonskriterie at to eller flere hunder hadde samme eier. En hund ble ekskludert fra studien på grunn av nylig innleggelse på et dyresykehus i forkant av prøvetakingen. En hund hadde kjent hoftelddysplasi og en hund hadde kjent allergi. Disse ble ikke ekskludert fra studien selv om dette er sykdommer, fordi vi anså at det var lite sannsynlig at disse to lidelsene ville kunne medføre utvikling av glukosuri.

Praktisk utførelse av studien

Rekruttering av hunder til studien

For å rekruttere hunder via Facebook.com meldte vi oss inn i to hundegrupper. Den ene gruppen var for hundeeiere i Oslo generelt, og den andre var for hundeeiere på Grefsen/Kjelsås. Førstnevnte gruppe hadde rett i overkant av 5000 medlemmer, mens sistnevnte gruppe hadde 254 medlemmer. Det ble lagt ut et innlegg med informasjon om studien i gruppene, og interesserte ble bedt om å ta kontakt med oss om de ønsket å delta. De som meldte seg fikk tilsendt et informasjonsskriv og et kombinert spørre- og samtykkeskjema elektronisk.

Når spørreskjemaet ble utformet var hensikten å ha med så få og så korte spørsmål som mulig. Håpet var at dette ville øke svarprosenten, særlig med tanke på hundene vi skulle rekruttere via facebookgruppene. I spørreskjemaet ble det stilt spørsmål om rase, alder, kjønn, reproduksjonsstatus, kjente sykdommer, medisinbruk, type fôr og inntak av «jerky treats». Vi sendte også med et bilde som viste et eksempel på hva vi mente med såkalte «jerky treats» i spørreskjemaet. Eierne kunne velge å fylle ut skjemaet elektronisk og sende det til oss via Facebook.com eller på mail. Vi tilbød også å ta med blanke skjema som de kunne fylle ut i forbindelse med prøvetakingen. For eiere som ikke svarte etter at de fikk tilsendt informasjonsskriv og spørreskjema, ble det purret en gang.

Hundene som ble rekruttert via klinikk og via venner og bekjente fylte ut spørreskjemaet i forbindelse med prøvetakingen. Rekrutteringen av hundene i ulike parker i Oslo skjedde i en periode med høye smittetall av covid-19. For å unngå unødig kontakt ble spørreskjemaene derfor fylt ut av oss basert på eiers muntlige meddelelser. Samtykke ble også gitt muntlig for disse hundene.

De friske kontrollhundene fra huggormprosjektet hadde fylt inn et eget samtykkeskjema med informasjon i forbindelse med prøvetakingen på Dyresykehuset smådyr ved NMBU.

Innsamling av urinprøver

Spontanurin ble samlet opp ved hjelp av et engangsbekken i plast eller papp. Oppsamlingen ble i flertallet av tilfeller utført av oss, men i to tilfeller var hunden så nervøs/usikker at eier

selv samlet opp urinen med oss til stede. Tre eiere ønsket å samle urinprøven selv hjemme før de møtte oss for å få prøven analysert. Disse eierne fikk beskjed om at prøven skulle tas så nært opp mot møtetidspunktet som mulig, og ikke lenger enn maksimalt en time før. De fikk videre beskjed om å benytte enten en steril urinbeholder eller en godt vasket beholder av en annen type. Det ble presisert at vi ønsket at de unngikk å bruke beholdere som hadde inneholdt sukkerholdige produkter som f.eks. syltetøy og is om det var mulig. Dersom de likevel skulle benytte slike fikk de beskjed om at beholderen måtte være grundig rengjort for å unngå falskt positive utslag for glukose i prøven. Urinprøvene fra hundene i huggormprosjektet ble samlet opp av veterinær ved Dyresykehuset smådyr på NMBU Veterinærhøyskolen.

Oppsamlet urin ble umiddelbart undersøkt med urinstix av typen Idexx UA strips rett etter prøvetaking (med unntak av hundene der prøven ble tatt hjemme på forhånd). Putene på stixen ble fuktet med urin ved hjelp av en pipette. Deretter ventet vi 60 sekundær før prøven ble avlest manuelt ved at fargen på feltet for glukose på stixen ble sammenlignet med de ulike fargealternativene for glukose på stix-boksen. Fargeskalaen på boksen var gradert med kategoriene negativ, +1,+2 og +3. Hunder med utslag på +1 eller mer ville ha blitt betegnet som positive dersom vi hadde fått utslag for glukose på noen av prøvene som ble analysert.

Glukosetesten på urinstixen vi benyttet er basert på en glukose-oxidase/peroxidase-reaksjon som gir fargeutsalg dersom prøven inneholder glukose (jf. Informasjonsvedlegg fra pakken til idexx ua strips). Siden testen er enzymatisk er den temperatursensitiv, og vi forsøkte etter beste evne å sikre at prøvens temperatur var så nært opp mot romtemperatur som mulig når den ble analysert. Noen av prøvene ble oppsamlet ute på kalde dager med temperatur ned mot -15 grader. Der det var mulig tok vi prøvene med oss innendørs for å analysere dem, men dette var ikke mulig i alle tilfeller. Noen av prøvene ble derfor undersøkt ute, og det er mulig at temperaturen i disse var en god del under romtemperatur.

Etter avlesning ble resultatet skrevet ned på samtykkeskjemaet.

Måling av blodglukose med glukometer

Dersom vi fikk utslag for glukose i urinen var planen å tilby måling av blodglukose ved hjelp av et glukometer for å avgjøre om hunden var normoglykemisk eller hyperglykemisk. For å

kunne utføre denne testen hadde vi med oss et glukometer av typen Accu-chek 929. For å utføre målingen var planen å samle blod ved å bruke enten Accu-chek softclix eller en liten kanyle til å punktere et blodkar i øret, for deretter å avlese resultatet ved å applisere blod på en test-strip innsatt i glukometeret. Vi hadde ikke utslag for glukose i noen av våre prøver, og det ble derfor ikke aktuelt å analysere blodglukose på noen av hundene.

Bearbeiding av data og statistiske metoder

I forbindelse med studien ble det innhentet flere ulike variabler, både i forbindelse med selve prøvetakingen og i forbindelse med informasjonen som ble innhentet på spørreskjemaet.

Den viktigste problemstillingen vi ønsket å besvare i denne studien var forekomst av subklinisk normoglykemisk glukosuri. For å kunne si noe om denne prevalensen benyttet vi oss av diskret binominale variabler ved at hundene ble plassert i to kategorier ut ifra om de hadde glukosuri eller ikke. Dersom det hadde vært hunder som fikk utslag for glukose i urinen med i studien hadde disse videre blitt delt i to kategorier ut ifra om de hadde normal eller forhøyet blodglukose basert på måling med glukometer.

Dersom vi hadde fått utslag for glukose i noen av urinprøvene hadde vi også benyttet oss av kategoriske rangerte variabler ved å dele hundene med glukosuri inn i grupper basert på graden av glukoseutslag på urinstixen (+1,+2,+3). For å systematisere blodglukoseverdier i form av mmol/l, som er kontinuerlige variabler ville vi ha delt glukoseverdiene inn i grupper basert på hensiktsmessige intervaller.

Spørreskjemaet som ble benyttet inneholdt spørsmål om ulike typer variabler, herunder kategoriske variabler (f.eks rase, kjønn), kontinuerlige variabler (alder) og kvalitative variabler som fremkom gjennom bruk av mer åpne spørsmål (f.eks. bruk av medisiner, i så fall hvilke(n), kjent(e) sykdom(er), i så fall hvilke(n)).

Innsamlede data fra spørreskjemaet og resultatene fra prøvetakingen ble organisert i en database ved hjelp av excel. For å gjøre de innhentede dataene mer oversiktlige og for å kunne lage passende figurer, ble variablene for hvert spørsmål kategorisert i ulike grupper.

Alder ble på spørreskjemaet oppgitt i form av hundens fødselsdato. I excel laget vi en tabell der hundene ble delt inn i grupper basert på alder i hele år. For hunder der det var mindre enn 6 måneder siden forrige fødselsdag ble det rundet ned til nærmeste hele år, for hunder der det var mer enn 6 måneder siden forrige fødselsdag ble det rundet opp til nærmeste hele år.

I forhold til rase valgte vi å dele hundene inn i kategoriene toy-og miniatyr raser (>5 kg), små raser (5-10 kg), mellomstore raser (10-25 kg), store raser (25-45 kg) og gigantraser (>45 kg).

For en del av hundene i datamaterialet vi fikk av Heidi Sjetne Lund manglet det informasjon om inntak av jerky treats eller eier hadde oppgitt at hunde fikk diverse godbiter, uten at det var spesifisert om dette inkluderte jerky treats. For materialet som omhandlet inntak av jerky treats ble det derfor i tillegg til kategoriene ja/nei tatt med kategorier for «diverse godbiter» og «ukjent». Disse hundene ble undersøkt før denne fordypningsoppgaven ble definert, men likevel inkludert da materialet ble samlet inn i perioden med økende antall kasus med ervervet FS.

Fordelingen av hundene i de ulike kategoriene for de ulike variablene presenteres i form av antall individer eller prosentandeler i ulike figurer laget ved hjelp av excel.

Resultater

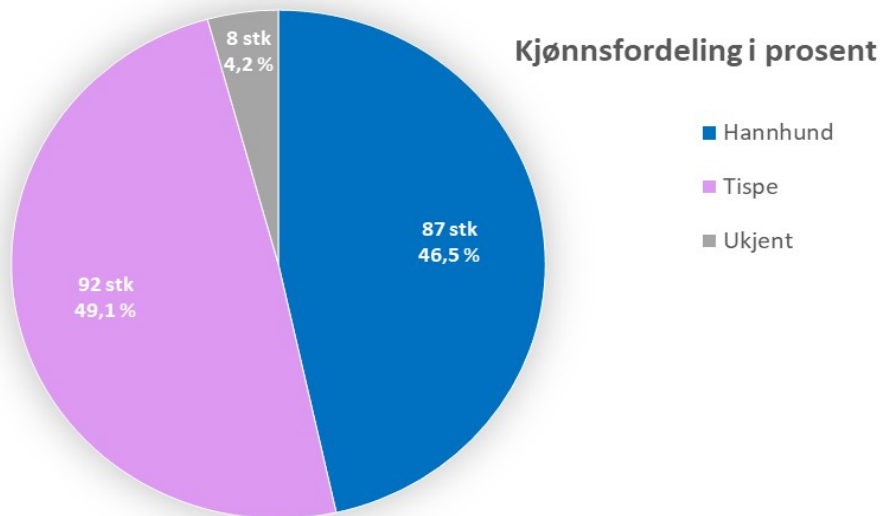
Forekomst av normoglykemisk glukosuri

Totalt 187 hunder deltok i studien, og ingen av disse hadde positivt utslag for glukose i urinen. Siden ingen av hundene hadde glukosuri ble det ikke målt blodglukose på noen av hundene for å avgjøre om de var normo- eller hyperglykemiske.

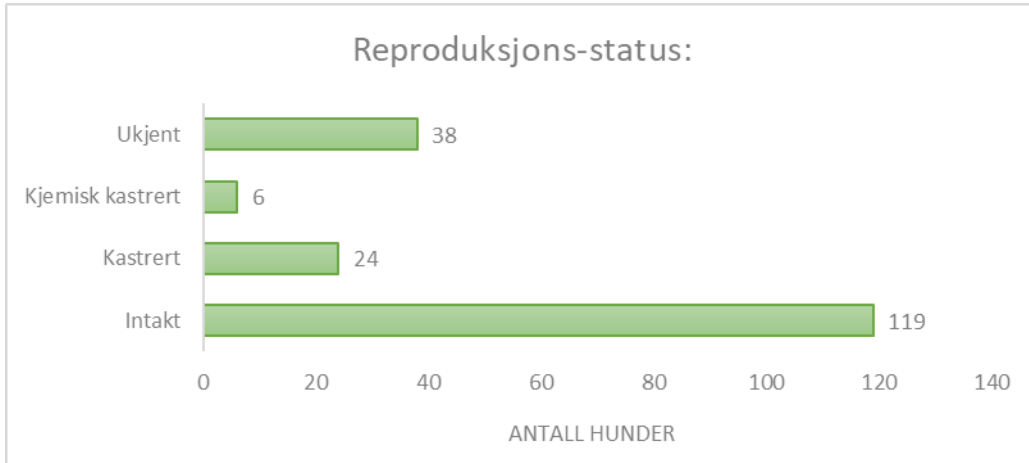
Signalement

Kjønn og reproduksjonsstatus

Hundens kjønn var kjent for 95,7 % (179/187) av hundene som deltok i studien. Det var 49,1 % (92/187) tisper og 46,5 % (87/187) hannhunder. Reproduksjonsstatus var kjent for 79,7 % (149/187) av hundene (Figur 1). 79,9 % (119/149) av disse hundene var intakte og 20,1 % (30/149) var kastrede. Av de kastrede var 6 individer kjemisk kastret (6/30) (figur 2).



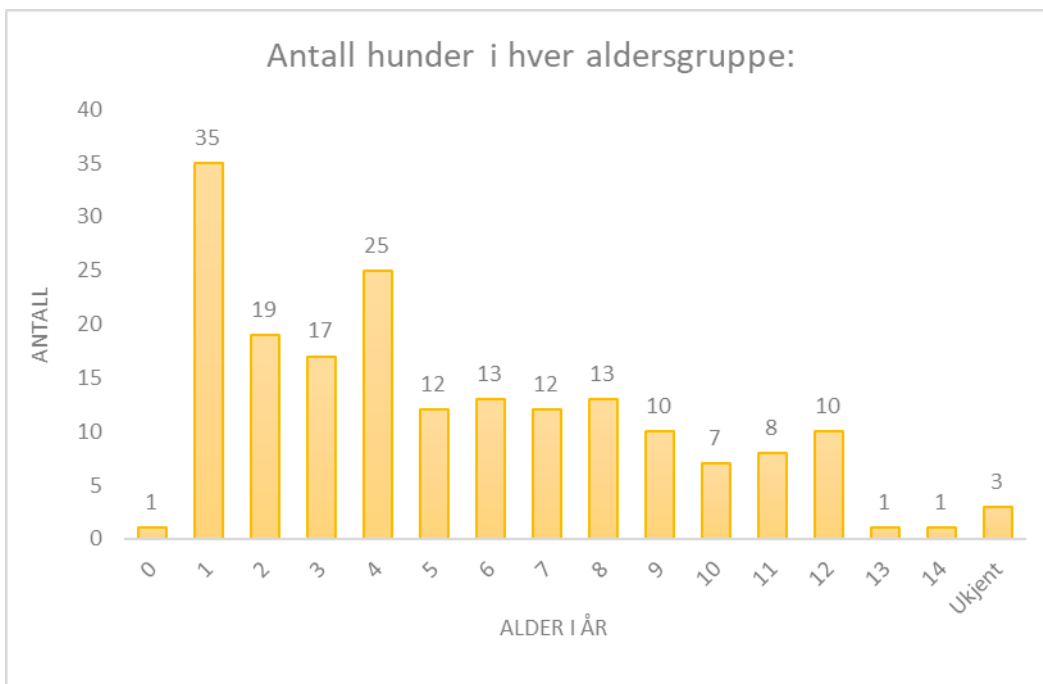
Figur 1: Prosentvis fordeling av kjønn i studieutvalget, n=187



Figur 2: Fordeling av reproduksjonsstatus i studieutvalget, n=187

Alder

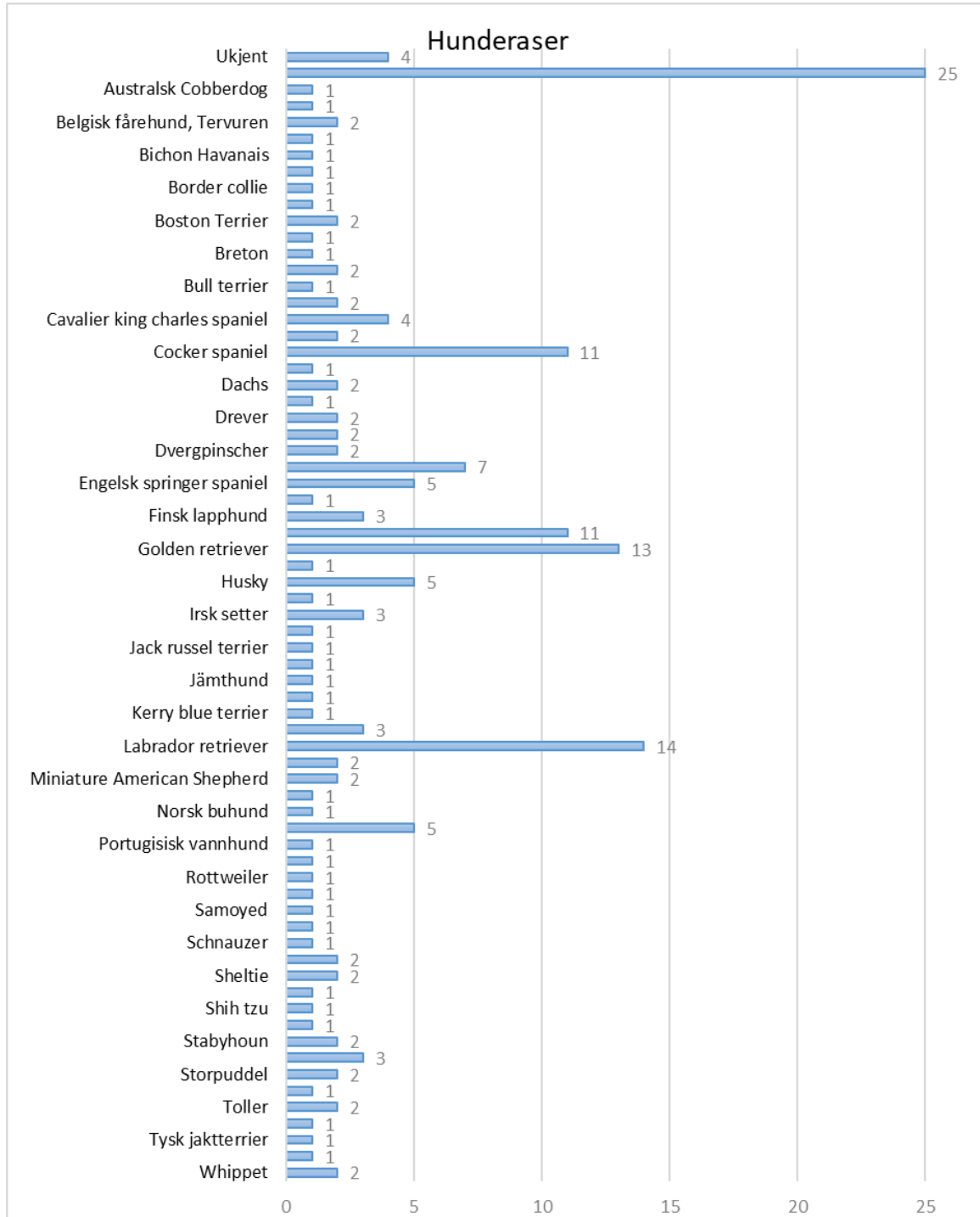
Alderen på hundene som deltok var mellom 0 og 14 år, med en vektet gjennomsnittsalder på 5,1 år, og en median på 4. For 3 av hundene som deltok var alderen ukjent. (Figur 3).



Figur 3: Aldersfordeling. Antall hunder per aldersgruppe, n=187

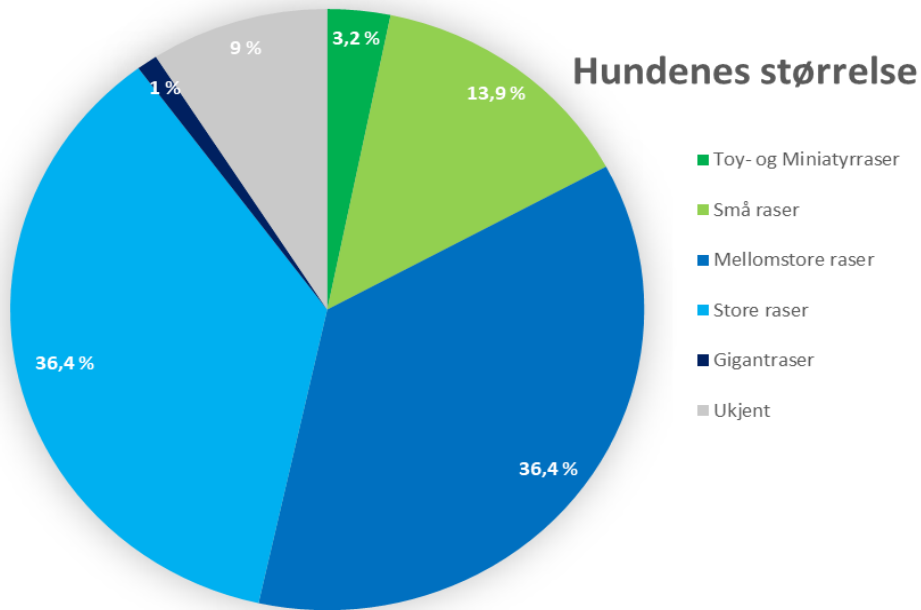
Raser

66 ulike hunderaser var representert i studien, og disse utgjorde 84,5 % (158/187) av studieutvalget. I tillegg var det 25 blandingshunder med i studieutvalget, noe som utgjør en prosentandel på 13,4 %. For 4 av hundene var rase ukjent (figur 4).



Figur 4: Representerte raser og antall hunder per rase, n=187

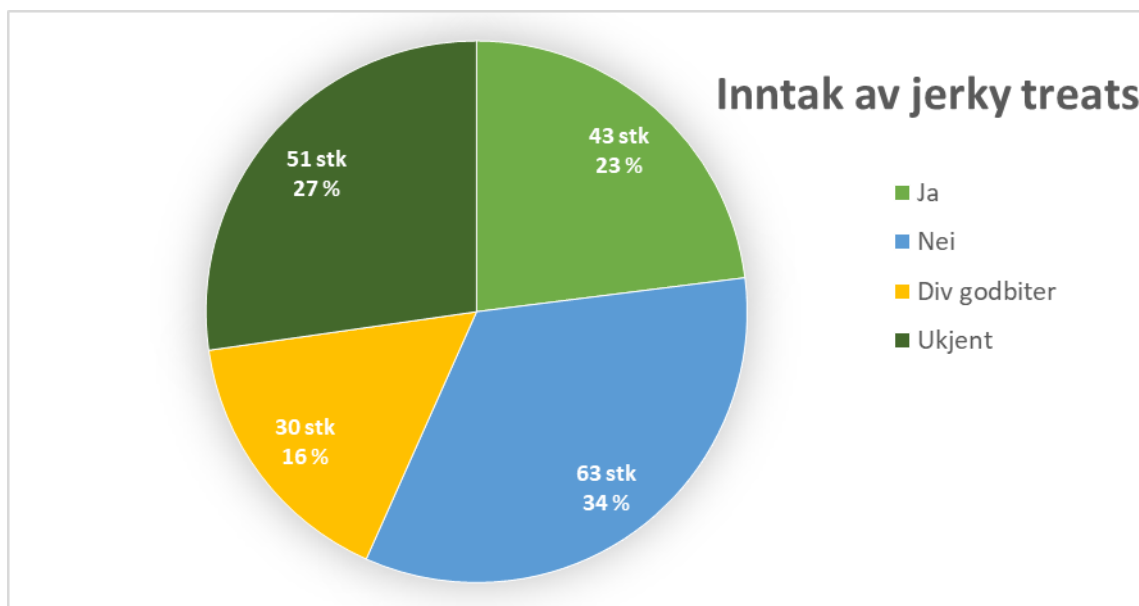
Hundene i utvalget ble delt inn fem grupper basert på oppgitt rase og gjennomsnittlig kroppsvekt for de ulike rasene (figur 5). De fem gruppene var toy-og miniatyraser (<5 kg), små raser (5-10 kg), medium raser (10-25 kg), store raser (25-45 kg) og gigantraser (> 45 kg). For 17 av hundene var rase/størrelse ukjent. Mellomstore og store hunderaser utgjorde til sammen 72,7 % (136/187) av utvalget.



Figur 5: Fordeling av studieutvalget i rasegrupper basert på kroppsvekt, n=187

Inntak av «jerky treats»

For 23 % (43/187) av hundene ble det oppgitt at de hadde fått «jerky treats», mens det for 33,7 % ble oppgitt at de ikke hadde fått det. For 27,3 % (51/187) var inntak av «jerky treats» ukjent og for 16 % (30/187) hadde vi bare informasjon om at hundene hadde fått diverse godbiter, uten at det var spesifisert om dette inkluderte «jerky treats» eller ikke.



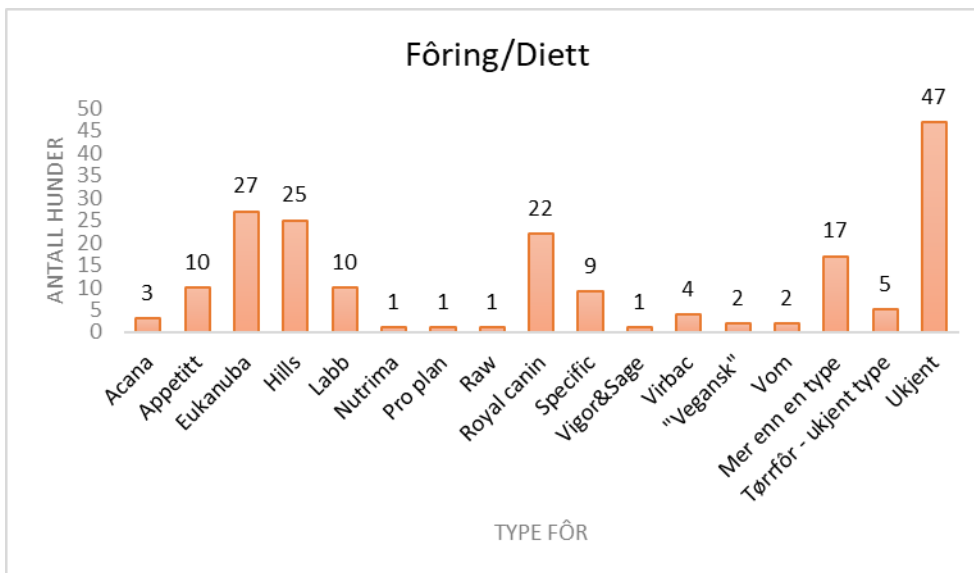
Figur 6: Inntak av «jerky treats» hos hundene i studieutvalget, n=187

Kjente sykdommer og medisinbruk

På spørreskjemaet til 2 hunder ble det oppitt at de hadde kjent sykdom. Den ene hadde hofteladdsdysplasi og den andre allergi. 3 av hundene brukte medisiner. Den ene brukte Cytosol (Lokivetmab), den andre Onsior (Robenakoksib) og den tredje Cartrophen (Natriumpentosanolysulfat) og Lyrica (Pregabalin). Hundene som brukte medisiner var ikke de samme hundene som hadde kjent sykdom. Årsaken til medisinbruken ble ikke oppklart for disse tilfellene.

Type fôr

Basert på informasjonen på spørreskjemaet ble type fôr delt inn i ulike kategorier basert på produsentmerke i 17 ulike kategorier. I disse 17 kategoriene var det også kategorier for hunder som fikk fôr fra mer enn en produsent, hunder som fikk tørrfôr av ukjent type og en kategori for hunder der både merke var ukjent og om hunden fikk våt- eller tørrfôr eller en kombinasjon av dette. En eier som eide to av hundene som var med i studien oppga at hunden fikk «vegansk diett» uten at eventuell produsent ble spesifisert. Disse ble også plassert i en egen kategori. Ved inndeling i kategorier basert på produsentmerke ble det ikke tatt hensyn til type diett. f.eks. allergifor, skånefor osv. Hundene som fikk et bestemt fôr fra en bestemt produsent utgjorde 63,1 % (118/187). For 38 % (71/187) av hundene var merket på fôret enten ukjent, eller hundene fikk mer enn en type fôr.



Figur 7: Fordeling av antall hunder i forhold til hvilken type fôr de får, n=187

Diskusjon

Vurdering av resultater

Forekomst av subklinisk normoglykemisk glukosuri

Før innsamlingen av prøver startet opp diskuterte vi hvilke resultater vi forventet i denne studien. Vår hypotese var at vi ville finne få eller ingen hunder som hadde subklinisk normoglykemisk glukosuri. Dette stemte godt overens med de resultatene vi fikk i studien; Av de 187 urinprøvene som ble undersøkt var ingen positive for glukose. Dersom man ser på resultatet fra studien alene, kan de isolert sett tilsi at forekomsten av subklinisk normoglykemisk glukosuri i den norske hundepopulasjonen er lav. For å belyse sannsynlig reell forekomst må resultatene imidlertid tolkes i sammenheng med en rekke ulike faktorer som kan ha påvirket det resultatet vi fikk. Videre må det også vurderes om resultatene fra vår studiepopulasjon er representativ for hunder andre steder i landet og hunder i landet generelt.

Egenskaper ved tubulopatier som kan ha betydning for resultatet

Resultatet fra studien må for det første tolkes i lys av det faktum at tubulopatier som kan føre til normoglykemisk glukosuri generelt er relativt sjeldne sykdommer. Når det gjelder ervervet FS ble det f.eks. registrert 8 tilfeller ved NMBU Veterinærhøyskolen i 2017, og 12 tilfeller i 2018 (Lund et al., 2020; Lund & Thoresen, 2020). Selv om dette utgjorde en markant økning i forhold til tidligere år, er forekomsten fortsatt lav med tanke på antall hunder som finnes i Norge. Det er selvfølgelig mulig at det reelle antallet er en god del høyere pga. faktorer som at eier ikke oppsøker klinikk og underdiagnostisering. Vi vet heller ikke noe om nøyaktig antall tilfeller som er diagnostisert ved andre klinikker. Nøyaktig hvor vanlig eller uvanlig ervervet FS er er altså usikkert, men det er likevel enighet i fagmiljøet om at FS er en relativt uvanlig sykdom – til tross for den observerte økningen.

Sett i lys av at tubulopatier som kan føre til normoglykemisk glukosuri, herunder FS, er relativt sjeldne sykdommer må studieutvalget i vår studie anses som lite (187 hunder). Et lite studieutvalg kombinert med sjeldne sykdommer kan gjøre det utfordrende å klare å fange opp individer som ville hatt utslag for glukose i urinen. Utvalgsstørrelsen er altså en potensiell svakhet ved vår studie. For å oppnå sikrere resultater om reell forekomst av subklinisk

normoglykemisk glukosuri, hadde det i fremtiden vært interessant med studier av et større antall hunder for å bekrefte at våre funn er overførbare til den norske hundepopulasjonen.

Et annet trekk ved ervervet FS som potensielt kan ha medført at vi ikke fikk noen positive utslag, er at hunder med ervervet FS kan gå i remisjon når underliggende etiologi (f.eks. «jerky treats») seponeres (Freeman et al., 1994; Giger U, Bankok 2015; Thompson et al., 2013; Yearley et al., 2004). Hvor lang tid det tar før de går i remisjon, kan ifølge flere studier variere mellom ca 1-8 måneder etter at inntaket av godbiter ble avsluttet (Hooijberg et al., 2015; Major et al., 2014). Videre vil det også variere hvor lang tid som går fra inntak av godbitene til utvikling av symptomer, herunder glukosuri. I en retrospektiv studie fra 2013 som undersøkte 108 tilfeller av ervervet FS assosiert med inntak av «jerky treats» varierte tiden fra inntak til utvikling av sykdom fra 0,3 til 78 uker (Thompson et al., 2013).

I en studie som vår, der vi bare analysere en prøve per hund tatt på et gitt tidspunkt, vil de overnevnte faktorene kunne bidra til at den reelle prevalensen av normoglykemisk glukosuri blir utfordrende å fange opp. For å få utslag på prøver fra slike hunder er man avhengig av at prøven tas på et tidspunkt som kommer etter av hunden har utviklet glukosuri, men før den eventuelt går inn i remisjon. Siden vi bare tok en prøve per hund på ett gitt tidspunkt kan vi ikke vite om noen av hundene vi testet har hatt glukosuri i forkant av prøvetakingen eller om de kommer til å utvikle glukosuri i etterkant av prøvetakingen. Sistnevnte kan f.eks. være tilfelle i tidlige stadier av sykdomsutviklingen, der dysfunksjonen i proksimale tubuli foreløpig ikke er så omfattende at den påvirker glukosetransporten i nyretubuli. Det er derfor mulig at vi kan ha gått glipp av noen tilfeller med normoglykemisk glukosuri fordi prøvetidspunktet i de gitte tilfellene ikke var «optimalt». For å øke sannsynligheten for å «treffe riktig tidspunkt» for å fange opp de positive tilfellene, kunne det vært interessant med studier der flere urinprøver ble samlet inn fra de samme hundene over en lengre tidsperiode.

Betydning av rasefordeling i studieutvalget

I vår studie utgjorde mellomstore og store hunderaser den desidert største andelen av studieutvalget (72.7 %). Flere tidlige studier har indikert at toy- og minatyrraser og små hunderaser, som f.eks. Chihuahua, Jack Russel Terrier og West Highland White terrier er overrepresentert i forhold til utvikling av ervervet FS (Giger U, 2014; Thompson et al., 2013; Yabuki et al., 2017). I vår studie utgjorde slike raser bare 17,1 % av studieutvalget. Dersom denne overrepresentasjonen hos små raser er reell, kan det potensielt ha medvirket til at vi

ikke fanget opp noen positive resultater i vår studie. Skjevfordelingen mellom små og store hunder kan i så fall ha vært en svakhet ved studien. Det er imidlertid kjent fra flere studier at også større hunderaser utvikler ervervet FS (Abraham et al., 2006; Hooper & Roberts, 2011; Lund et al., 2020; Lund & Thoresen, 2020; Settles & Schmidt, 1994; Yabuki et al., 2017). Om små hunder faktisk er overrepresentert eller mer utsatt for å utvikle sykdommen er fortsatt usikkert. Av den grunn er det også usikkert om skjevheten mellom små og store raser i vårt studieutvalg faktisk er en faktor som kan ha påvirket resultatene vi fikk.

Inntak av «jerky treats»

Den mulige assosiasjonen mellom utvikling av ervervet FS og inntak av «jerky treats» har det siste tiåret jevnlig blitt rapportert fra flere land verden over. I fordypningsoppgaven fra 2019 som var en deskriptiv studie av ervervet Fanconi syndrom hos norske hunder, fremgikk det at 90 % av hundene i studien hadde kjent inntak av «jerky treats» i forkant av diagnosen (Lund et al., 2020; Lund & Thoresen, 2020). I vår studie var det bare 23 % av hundene som hadde kjent inntak av «jerky treats». På bakgrunn av den mulige assosiasjonen mellom inntak av «jerky treats» og utvikling av FS, er det mulig at den lave andelen hunder med kjent inntak av «jerky treats» i vår studie kan ha påvirket resultatet vi fikk. Det er f.eks, mulig at vi hadde fanget opp flere positive tilfeller dersom andelen hunder som hadde fått «jerky treats» var høyere i studieutvalget vårt, og at den reelle forekomsten av normoglykemisk glukosuri derfor er høyere enn det våre resultater tilsier. Det er imidlertid ikke endelig bekreftet at inntak av «jerky treats» er en årsak til utvikling av Fanconi syndrom. Betydningen av en lav andel hunder med kjent inntak av «jerky treats» for våre resultater er derfor ikke avklart.

En annen svakhet ved vårt studieutvalg er at vi for 16 % av hundene bare hadde informasjon om at hundene hadde fått diverse godbiter, uten at det var spesifisert om dette inkluderte «jerky treats» eller ikke. Den reelle andelen av hunder i studiepopulasjonen vår som har fått «jerky treats» er derfor usikker.

Vurdering av materiale og metoder

Mulige feilkilder på grunn av utformingen av spørreskjemaet og eiers subjektivitet

Uheldig formulerte spørsmål

I starten av studien hadde vi med et spørsmål i spørreskjemaet om hundens diett. Vi opplevde da flere ganger at eierne misforsto/ikke forsto hva vi mente med spørsmålet. Formuleringen ble derfor endret til type fôr. Eierne valgte i flertallet av tilfellene å fylle ut spørreskjemaet i forbindelse med prøvetakingen, fremfor å fylle det inn elektronisk på forhånd. Vi hadde derfor mulighet til å presisere hva vi mente med spørsmålet og rette opp i eventuelle misforståelser i de fleste av disse tilfellene. På bakgrunn av dette, og siden formuleringen ble endret tidlig i studien vil denne feilkilden ikke ha påvirket studien i betydelig grad.

Bruk av åpne spørsmål og subjektive forhold hos eier

Når spørreskjemaet ble utformet var tanken at vi i utgangspunktet ønsket å unngå bruk av åpne spørsmål. For å få den informasjonen vi trengte ble det likevel benyttet en del slike, og dette kan gi rom for feiltolkninger. Hvor presise og nøyaktige svar man får på åpent formulerte spørsmål avhenger bl.a av hvordan personen som svarer tolker spørsmålet, hva personen husker om informasjonen det spørres om, vilje til å svare utfyllende og eventuelle misforståelser omkring tolkning av spørsmålet.

Denne typen spørsmål ble bl.a benyttet for å besvare spørsmål omkring inntak av «jerky treats», kjente sykdommer og medisinbruk. I forhold til «jerky treats» ble f.eks. eierne bedt om å spesifisere når hunden fikk dette sist og hvor ofte den eventuelt pleide å få slike godbiter. Vi opplevde i mange tilfeller at eier ikke visste eller husket når hunden fikk slike sist eller hvor ofte den pleide å få godbitene. Feilkilden i denne forbindelsen er altså manglende hukommelse hos eier, og det er mulig at det reelle inntaket av «jerky treats» var lavere eller høyere enn det som fremkom på spørreskjemaene.

Det ble vurdert å bruke multiple choice spørsmål som kategoriserte svaralternativene inn i ulike tidsintervaller for henholdsvis siste inntak og hyppighet av inntak. Grunnen til at vi valgte bort denne løsningen var at vi anså risikoen for uriktige svar som høyere ved bruk av denne metoden enn ved bruk av åpne spørsmål. Tanken var at det sannsynligvis er «lettere» å sette et kryss for et svaralternativ i forhold til siste inntak eller hyppighet av inntak selv om

eier egentlig ikke er sikker/husker enn å oppgi feilaktig informasjon når eier må presisere dette med egne ord selv på papir.

Eiers subjektivitet kan også være en potensiell feilkilde i forbindelse med spørsmålene omkring medisnbruk og kjente sykdommer ved at eier kan ha en annen oppfatning om hva som faller inn under begrepene «sykdom» og «medisin» enn det vi har. Eier kan også ha inntrykk av at hunden er frisk selv om den ikke er det, fordi symptomer på sykdom ikke er oppdaget av eier. De langt fleste hundeeiere er nok oppmerksomme når det gjelder hunden og dens helse, og vil ofte oppdage forandringer og symptomer på sykdom. Det kan likevel ikke utelukkes at noen hunder kan ha hatt sykdom som ikke er oppdaget av eier. Spørsmålene i spørreskjemaet omkring sykdom og medisnbruk var veldig generelt formulert, og inneholdt ikke nærmere presiseringer på hva vi mente med begrepene i vår sammenheng, f.eks i form av alvorlighetsgrad, varighet og tidsaspekt. For å øke sannsynligheten for presise svar kunne vi ha definert dette nærmere, men siden ingen av hundene hadde utslag for glukose i urin vil denne feilkilden uansett ikke være av stor betydning i vår studie.

Potensielle feilkilder i forbindelse med prøvetaking og analyse

I underkant av 20 urinprøver ble samlet inn og undersøkt i en periode med temperaturer ned mot -15 grader. Vi forsøkte etter beste evne å sørge for at prøvene ble analysert når de hadde en temperatur så nært opp mot romtemperatur som mulig. Dette var imidlertid ikke mulig i alle tilfellene, og noen av prøvene måtte undersøkes ute. Det er sannsynlig at temperaturen i noen av disse prøvene var en god del under romtemperatur. Ved for lav temperatur kan den enzymatiske reaksjonen som skjer når urinen kommer i kontakt med urin-stixen gå langsommere og utslaget kan bli svakere (Tilley & Smith, 2011 s.523). Noen av disse prøvene kan derfor potensielt ha inneholdt glukose, selv om det ikke ble observert fargeomslag på urin-stixen.

Dersom vi hadde fått utslag for glukose på urin-stix er det en mulig feilkilde at avlesning av resultatet er basert på en subjektiv vurdering. Fargene på avlesningsskalaen på urinstix-boksen for resultatene 1+ og 2+ er veldig like i fargen og kunne potensielt ha blitt feiltolket. En annen mulig feilkilde i denne forbindelsen er at fargeutslagene på stixen ikke alltid er helt lik fargene på boksen. Siden vi i denne studien hovedsakelig var opptatt av å registrere

forekomsten av glukosuri, og var mindre opptatt av graden av glukosuri ville denne feilkilden sannsynligvis ikke ha spilt noen stor rolle for vår studie.

Glukometeret vi hadde til disposisjon var laget for human bruk. Dersom vi hadde målt blodglukose med dette apparatet kunne en mulig feilkilde ha vært at vi fikk verdier som ikke samsvarte med reell glukosekonsentrasjon i blodet. Dette henger sammen med at det er forskjellig distribusjon av glukose i de røde blodcellene hos ulike arter og de ulike apparatene som er tilpasset ulike arter er derfor kalibrert på ulikt vis (Goodwin, 1956).

Generaliserbarhet og validitet

Tubulopatier som kan føre til normoglykemisk glukosuri er relativt sjeldne sykdommer. I lys av dette må antallet i vårt studieutvalg anses som relativt lite, og det er av den grunn vanskelig å vite sikkert om resultatet fra vår studie er representativt for studiepopulasjonen eller referansepopulasjonen.

De fleste hundene som var med i denne studien er dessuten rekruttert fra Oslo og omegn. Det er mulig at faktorer som f.eks rasefordeling og type hundehold kan variere mellom by og distrikt, eller mellom ulike byer. Noen raser er f.eks. kanskje mer populære i noen steder av landet enn andre. Den geografiske begrensningen i studieutvalget har dermed negativ innvirkning på resultatenes generaliserbarhet.

For å kompensere for disse svakhetene og for å sikre bedre generaliserbarhet for tilsvarende studier i fremtiden bør studieutvalget være større og omfatte flere deler av landet.

Konklusjon

Formålet med denne studien var å undersøke forekomsten av subklinisk normoglykemisk glukosuri hos tilsynelatende friske, norske hunder. Ingen av hundene som deltok i studien hadde utslag for glukose i urinen, og dette kan isolert sett tilsa at forekomsten av subklinisk normoglykemisk glukosuri hos norske hunder er lav. Studieutvalget vårt var imidlertid relativt lite, og når dette ses i sammenheng med at tubulopatiene som kan føre til glukosuri er relativt sjeldne, blir det vanskelig å trekke slutningen om at subklinisk normoglykemisk glukosuri har lav prevalens basert på resultatene fra denne studien alene. Det er derfor fortsatt usikkerhet omkring den reelle forekomsten av subklinisk normoglykemisk glukosuri. For å oppnå bedre oversikt over reell prevalens er det i fremtiden ønskelig med studier av et større antall hunder fra flere deler av landet.

Takk til bidragsyttere

Vi ønsker å takke vår veileder Heidi Sjetne Lund for tålmodigheten hun har vist oss i arbeidet med denne oppgaven. Situasjonen ble en ganske annen enn noen av oss kunne forutse og vi setter derfor spesielt pris på at vi alltid ble møtt med et smil og oppmuntrende ord gjennom hele perioden.

Vi ønsker også å takke Tove Nicolaysen og Hannah Harjen for muligheten til å inkludere materiale fra deres grupper av friske kontrollhunder da dette ble samlet inn i perioden vi ønsket å undersøke.

En stor takk rettes også til alle hunder og eiere som deltok i studien.

Summary

Title: Prevalence of subclinical normoglycemic glycosuria in apparently healthy Norwegian dogs

Authors: Kristin Haftun Engedal og Karina Todnem Thorstensen

Supervisor: Heidi Sjetne Lund, Institutt for sports- og familiedyrmedisin

In the last decade there has been an increase in reported cases of acquired Fanconi syndrome (FS) in several countries all over the world. The same trend has been observed in Norway since 2017-2018.

Fanconi syndrome is a congenital or acquired condition characterized by a general dysfunction in the proximal renal tubules, which causes a reduction in renal reabsorption of numerous substances, including glucose, aminoacids and electrolytes. One common characteristic of Fanconi syndrome is the development of normoglycemic glycosuria. Typically, this is not discovered before the degree of glycosuria is severe enough to cause clinical symptoms like polyuria and polydipsia (PU/PD). Milder degrees of glycosuria may, however be detected as a random finding during veterinary consultation in general.

The prevalence of subclinical normoglycemic glycosuria is unknown. Previous studies and published articles have mostly focused on dogs with clinical Fanconi syndrome. To the authors' knowledge, studies focusing on the prevalence of subclinical normoglycemic glycosuria has not been conducted after the increase in cases of acquired Fanconi syndrome was observed. The purpose of this study was therefore to investigate the prevalence of normoglycemic glycosuria in apparently healthy Norwegian dogs. Subclinical normoglycemic glycosuria can indicate development of Fanconi syndrome, and the goal of this study is to contribute to a better understanding of prevalence in light of the increases in cases of acquired FS both In Norway and the rest of the world.

In this study we collected 187 urine samples from dogs who apparently was healthy based on information given by their owners. The urine was analyzed for glucose with a urinstix. To

determine whether dogs with glucosuria were normo- or hyperglycemic the plan was to offer blood glucose measurement. The result of this study shows that none of the participating dogs had glucosuria.

In spite of the increased prevalence of acquired Fanconi syndrome the last decade it is still regarded as a relatively rare disease. To achieve more valid results in the future it would be interesting to collect samples from a larger selection of dogs over a longer period of time.

Referanser

- Abraham, L. A., Tyrrell, D. & Charles, J. A. (2006). Transient renal tubulopathy in a racing Greyhound. *Aust Vet J*, 84 (11): 398-401. doi: 10.1111/j.1751-0813.2006.00056.x.
- Ahn, J. O., Kim, S. M., Song, W. J., Ryu, M. O., Li, Q., Chung, J. Y. & Youn, H. Y. (2019). Transient Fanconi Syndrome After Treatment with Firocoxib, Cefadroxil, Tramadol, and Famotidine in a Maltese. *J Am Anim Hosp Assoc*, 55 (6): 323-327. doi: 10.5326/jaaha-ms-6786.
- Appleman, E. H., Cianciolo, R., Mosenco, A. S., Bounds, M. E. & Al-Ghazlat, S. (2008). Transient acquired fanconi syndrome associated with copper storage hepatopathy in 3 dogs. *J Vet Intern Med*, 22 (4): 1038-42. doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0140.x.
- Bark H & Park, R. (1995). Fanconi syndrome associated with amoxicillin therapy in the dog *Canine Prac*, 20 (3): 19-22.
- Bates, N., Sharman, M., Lam, A., Kent, A., Walker, D., Smith, V. & Carmichael, N. (2016). Reporting cases of Fanconi syndrome in dogs in the UK. *Vet Rec*, 178 (20): 510. doi: 10.1136/vr.i2677.
- Bommer, N. X., Brownlie, S. E., Morrison, L. R., Chandler, M. L. & Simpson, J. W. (2018). Fanconi Syndrome in Irish Wolfhound Siblings. *J Am Anim Hosp Assoc*, 54 (3): 173-178. doi: 10.5326/jaaha-ms-6439.
- Bovee, K. C., Joyce, T., Reynolds, R. & Segal, S. (1978). The fanconi syndrome in Basenji dogs: a new model for renal transport defects. *Science*, 201 (4361): 1129-31. doi: 10.1126/science.684432.
- Bovée, K. C., Joyce, T., Blazer-Yost, B., Goldschmidt, M. S. & Segal, S. (1979). Characterization of renal defects in dogs with a syndrome similar to the Fanconi syndrome in man. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 174 (10): 1094-9.
- Brown SA, R. P., Barasanti JA, Flinco DR, Klickbush C. . (1986). Fanconi syndrome and axute renal failure associated with gentamicin therapy in a dog *J Am Anim Hosp Assoc* 22 (5): 635-40.
- Carmichael, N., Lee, J. & Giger, U. (2014). Fanconi syndrome in dog in the UK. *Vet Rec*, 174 (14): 357-8. doi: 10.1136/vr.g2554.
- Cesbron, N., Dorso, L., Royer, A. L., Dervilly-Pinel, G. & Hervé, J. (2017). Aminoaciduria Caused by Fanconi Syndrome in a Heifer. *J Vet Intern Med*, 31 (2): 598-603. doi: 10.1111/jvim.14605.
- Darrigrand-Haag, R. A., Center, S. A., Randolph, J. F., Lewis, R. M. & Wood, P. A. (1996). Congenital Fanconi syndrome associated with renal dysplasia in 2 Border Terriers. *J Vet Intern Med*, 10 (6): 412-9. doi: 10.1111/j.1939-1676.1996.tb02090.x.
- Easley, J. R. & Breitschwerdt, D. B. (1976). Glucosuria associated with renal tubular dysfunction in three Basenji dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 168 (10): 938-43.
- Eclinpath.com. (2020). Glucose. Tilgjengelig fra: <https://eclinpath.com/chemistry/energy-metabolism/glucose/> (Lest april 2021).
- Elliott, J., Grauer, G. F. & British Small Animal Veterinary, A. (2007). *BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology*, 2.ed. Quedgeley, Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.

- Ettinger, S. J., Feldman, E. C. & Côté, E. (2017). *Textbook of veterinary internal medicine : diseases of the dog and the cat : Volume 2*. 8th ed. utg. Textbook of veterinary internal medicine diseases of the dog and cat Volume 2, b. Volume 2. St.Louis: Elsevier.
- Fanconi, G. (1931). Die nicht diabetischen Glykosurien und Hyperglykämien des älteren Kindes. *Jahrb Kinderheilkd*, 133: 258-300.
- Farias F, M.-M. T., Taylor JF, O' Brian DP, Schnabel RB, Johnson GS. (2012). Whole genome sequencing shows a deletion of the last exon of Fan 1 in Basenji Fanconi syndrome. *6th International Conference on "Advances in Canine and Feline Genomics and Inherited Diseases"*. Visby 2012, Proceedings 51.
- Finco, D. R. (1976). Familial renal disease in Norwegian Elkhound dogs: physiologic and biochemical examinations. *Am J Vet Res*, 37 (1): 87-91.
- Freeman, L. M., Breitschwerdt, E. B., Keene, B. W. & Hansen, B. (1994). Fanconi's syndrome in a dog with primary hypoparathyroidism. *J Vet Intern Med*, 8 (5): 349-54. doi: 10.1111/j.1939-1676.1994.tb03249.x.
- Giger U, B. A., Mizukami K, Slutsky J, Rai K, Fitzgerald CA et al (Bankok 2015). Update on Fanconi syndrome and cystinuria. *40th World Small Animal Veterinary Association Congress*, Proceedings book:154-6.
- Giger U, B. A., Slutsky J, Rai K, Fitzgerald CA, Slutsky J, Stora V et al. . (2014). Updates on cystinuria and Fanconi syndrome: amino acidurias in dogs *American College of Veterinary Internal Medicine (AMVIC) Forum, Nashville Tennessee*, 579-81.
- Gonick, H. C. (1982). Pathophysiology of human proximal tubular transport defects. *Klin Wochenschr*, 60 (19): 1201-11. doi: 10.1007/bf01716723.
- Gonto, S. (2003). Fanconi Disease Management Protocol for Veterinarians. tilgjengelig via link på: <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=7259145&pid=14365&print=1> (lest februar 2021)
- Goodwin, R. F. (1956). The distribution of sugar between red cells and plasma: variations associated with age and species. *J Physiol*, 134 (1): 88-101. doi: 10.1113/jphysiol.1956.sp005625.
- Heiene, R., Bjørndal, H. & Indrebø, A. (2010). Glucosuria in Norwegian elkhounds and other breeds during dog shows. *Vet Rec*, 166 (15): 459-62. doi: 10.1136/vr.b4793.
- Hill, T. L., Breitschwerdt, E. B., Cecere, T. & Vaden, S. (2008). Concurrent hepatic copper toxicosis and Fanconi's syndrome in a dog. *J Vet Intern Med*, 22 (1): 219-22. doi: 10.1111/j.1939-1676.2007.0040.x.
- Hooijberg, E. H., Furman, E., Leidinger, J., Brandstetter, D., Hochleithner, C., Sewell, A. C., Leidinger, E. & Giger, U. (2015). Transient renal Fanconi syndrome in a Chihuahua exposed to Chinese chicken jerky treats. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*, 43 (3): 188-92. doi: 10.15654/tpk-140841.
- Hooper, A. N. & Roberts, B. K. (2011). Fanconi syndrome in four non-basenji dogs exposed to chicken jerky treats. *Journal of the American Hospital Association*, 47 (6): e178-87. doi: 10.5326/jaaha-ms-5602.
- Hostutler, R. A., DiBartola, S. P. & Eaton, K. A. (2004). Transient proximal renal tubular acidosis and Fanconi syndrome in a dog. *J Am Vet Med Assoc*, 224 (10): 1611-4, 1605. doi: 10.2460/javma.2004.224.1611.

- Haaland, A. H., Anfinnsen, K. P., Lund, H. S., Hultman, J. & Moe, L. (2018). Ervervet Fanconis Syndrom hos hund *Norsk veterinærtidsskrift nr.5 2018*.
idexx laboratories. Directory of tests and services. Tilgjengelig på:
<https://www.idexx.com/en/veterinary/reference-laboratories/tests-and-services/#directory> (lest april 2021)
- Idexx laboratories. Urine Protein Creatinine Ratio. Tilgjengelig fra:
<https://www.idexx.no/nb/veterinary/reference-laboratories/upc/> (lest april 2021).
- Idexx Laboratories. (2013). ph (urine) Interpretive summary. Tilgjengelig fra
<https://www.google.com/search?q=ph+interpretiv+summary+urin+ph&oq=ph+interpretiv+summary+urin+ph&aqs=chrome..69i57j33i160.9483j0j9&sourceid=chrome&ie=UTF-8> (lest april 2021).
- Igase, M., Baba, K., Shimokawa Miyama, T., Noguchi, S., Mizuno, T. & Okuda, M. (2015). Acquired Fanconi syndrome in a dog exposed to jerky treats in Japan. *J Vet Med Sci*, 77 (11): 1507-10. doi: 10.1292/jvms.15-0180.
- Jamieson, P. M. & Chandler, M. L. (2001). Transient renal tubulopathy in a Labrador retriever. *J Small Anim Pract*, 42 (11): 546-9. doi: 10.1111/j.1748-5827.2001.tb06025.x.
- King, J. B. (2016). Proximal tubular nephropathy in two dogs diagnosed with lead toxicity. *Aust Vet J*, 94 (8): 280-4. doi: 10.1111/avj.12463.
- Klootwijk, E. D., Reichold, M., Unwin, R. J., Kleta, R., Warth, R. & Bockenbauer, D. (2014). Renal Fanconi syndrome: taking a proximal look at the nephron. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30 (9): 1456-1460. doi: 10.1093/ndt/gfu377.
- Laboklin.com. COLA Test. Tilgjengelig fra
<https://laboklin.com/en/products/detail/cola-test-1/?r=1%2C122%2C270%2C127&cHash=f95d16bc1df1ecf6d5b64a1702060738> (lest april 2021).
- laboklin.com. Fanconi Screening. tilgjengelig fra:
<https://laboklin.com/fi/products/detail/fanconi-screening/?r=1%2C122%2C270%2C127&cHash=a8d007dbd619ca4acf2aec1957153be4> (lest april 2021).
- Langlois, D. K., Smedley, R. C., Schall, W. D. & Kruger, J. M. (2013). Acquired proximal renal tubular dysfunction in 9 Labrador Retrievers with copper-associated hepatitis (2006-2012). *J Vet Intern Med*, 27 (3): 491-9. doi: 10.1111/jvim.12065.
- Lund, H. S., Anfinnsen, K. P. & Haaland, A. H. (2020). Outbreak of acquired Fanconi syndrome in dogs in Norway. . *30th ECVIM-CA (European College of Veterinary Internal Medicine - Companion Animals), congress, abstract. Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34, 3058-3166.
- Lund, H. S. & Thoresen, S. I. (2020). Increase in canine cystine urolithiasis in Norway. *30th ECVIM-CA (European College of Veterinary Internal Medicine - Companion Animals), congress, abstract. Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34, 3058-3166.
- Mainka, S. A. (1985). Fanconi syndrome in a basenji. *Can Vet J*, 26 (10): 303-5.
- Major, A., Schweighauser, A., Hinden, S. E. & Francey, T. (2014). Transient Fanconi syndrome with severe polyuria and polydipsia in a 4-year old Shih Tzu fed

- chicken jerky treats. *Schweiz Arch Tierheilkd*, 156 (12): 593-8. doi: 10.1024/0036-7281/a000655.
- Martinez, S. A. & Hostutler, R. A. (2014). Distal renal tubular acidosis associated with concurrent leptospirosis in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, 50 (3): 203-8. doi: 10.5326/jaaha-ms-5993.
- Meyer, D. J. (1977). Temporary remission of hypoglycemia in a dog with an insulinoma after treatment with streptozotocin. *Am J Vet Res*, 38 (8): 1201-4.
- Nelson, R. W. & Couto, C. G. (2014). *Small animal internal medicine*. 5th ed. utg. St. Louis, Mo: Mosby Elsevier.
- Noonan, C. H. & Kay, J. M. (1990). Prevalence and geographic distribution of Fanconi syndrome in Basenjis in the United States. *J Am Vet Med Assoc*, 197 (3): 345-9.
- Ohmes, C. M., Davis, E. G., Beard, L. A., Vander Werf, K. A., Bianco, A. W. & Giger, U. (2014). Transient Fanconi syndrome in Quarter horses. *Can Vet J*, 55 (2): 147-51.
- Reinert, N. C. & Feldman, D. G. (2016). Acquired Fanconi syndrome in four cats treated with chlorambucil. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18: 1034 - 1040.
- Roth, K. S., Foreman, J. W. & Segal, S. (1981). The Fanconi syndrome and mechanisms of tubular transport dysfunction. *Kidney Int*, 20 (6): 705-16. doi: 10.1038/ki.1981.200.
- Settles, E. L. & Schmidt, D. (1994). Fanconi syndrome in a Labrador retriever. *J Vet Intern Med*, 8 (6): 390-3. doi: 10.1111/j.1939-1676.1994.tb03256.x.
- Sharman, M., Seth, M., Lam, A., Kent, A., Smith, V. & Carmichael, N. (2016). Acquired Fanconi-like syndrome cases associated with dried chicken and duck meat ingestion. *Vet Rec*, 178 (8): 196. doi: 10.1136/vr.i968.
- Sheridan, R., Mirabile, J. & Hafler, K. (2014). Determination of Six Illegal Antibiotics in Chicken Jerky Dog Treats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62 (17): 3690-3696. doi: 10.1021/jf405458m.
- Sjaastad, Ø. V., Sand, O. & Hove, K. (2010). *Physiology of domestic animals*. 2nd ed. utg. Oslo: Scandinavian Veterinary Press.
- Szablewski, L. (2017). Distribution of glucose transporters in renal diseases. *Journal of Biomedical Science*, 24 (1): 64. doi: 10.1186/s12929-017-0371-7.
- Tangeman, L. E. & Littman, M. P. (2013). Clinicopathologic and atypical features of naturally occurring leptospirosis in dogs: 51 cases (2000-2010). *J Am Vet Med Assoc*, 243 (9): 1316-22. doi: 10.2460/javma.243.9.1316.
- Thompson, M. F., Fleeman, L. M., Kessell, A. E., Steenhard, L. A. & Foster, S. F. (2013). Acquired proximal renal tubulopathy in dogs exposed to a common dried chicken treat: retrospective study of 108 cases (2007-2009). *Aust Vet J*, 91 (9): 368-73. doi: 10.1111/avj.12100.
- Thoresen, S. I. & Bredal, W. P. (1999). Serum fructosamine measurement: a new diagnostic approach to renal glucosuria in dogs. *Res Vet Sci*, 67 (3): 267-71. doi: 10.1053/rvsc.1999.0320.
- Tilley, L. P. & Smith, F. W. K. (2011). *Blackwell's five-minute veterinary consult*. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell.
- US Food and Drug Administration. (2018). *FDA Investigates Animal Illness Linked to Jerky Pet Treats*. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/outbreaks-and-advisories/fda-investigates-animal-illnesses-linked-jerky-pet-treats> (lest mars 2021).

- Wilson, S. (2016). Blood glucose curves help keep diabetic pets on the straight and narrow. Tilgjengelig fra:
<https://www.vin.com/vetinsight/default.aspx?pid=756&catId=5860&id=760041>
1 (Lest april 2021)
- Yabuki, A., Iwanaga, T., Giger, U., Sawa, M., Kohyama, M. & Yamato, O. (2017). Acquired Fanconi syndrome in two dogs following long-term consumption of pet jerky treats in Japan: case report. *J Vet Med Sci*, 79 (5): 818-821. doi: 10.1292/jvms.17-0043.
- Yearley, J. H., Hancock, D. D. & Mealey, K. L. (2004). Survival time, lifespan, and quality of life in dogs with idiopathic Fanconi syndrome. *J Am Vet Med Assoc*, 225 (3): 377-83. doi: 10.2460/javma.2004.225.377.
- Yin, S. A. (2010). *The small animal veterinary nerdbook*. 3rd ed. utg. Davis, Ca.: Cattledog Publ.

Vedlegg

Vedlegg 1: Informasjonsskriv til eiere

Informasjonsskriv til eiere av hunder som deltar i prosjektet «Glukosuri – forekomst hos tilsynelatende friske, norske hunder»

Prosjektet har som formål å kartlegge forekomsten av glukose i urinen (glukosuri) hos tilsynelatende friske hunder, og utføres ved seksjon for smådyrsykdommer, Institutt for sports- og familiedyrmedisin, Veterinærhøgskolen NMBU.

Det har de senere årene blitt registrert en økning i forekomst av ervervet Fanconi syndrom blant norske hunder. Fanconi syndrom er en nyresykdom som medfører at hunden taper stoffer via urinen som normalt ikke skulle blitt skilt ut med urinen, blant annet glukose.

Hos hunder som viser kliniske symptomer på Fanconi syndrom ser man ofte at hunden begynner å drikke og tisse mer, og noen hunder får også nedsatt allmenntilstand. Sykdomstegnene ved Fanconi syndrom kan imidlertid også være milde og uspesifikke så lenge nyrefunksjonen ikke er betydelig redusert.

Vi vet foreløpig lite om forekomsten av glukose i urinen hos friske hunder med normal blodglukose, og ønsker å få en bedre oversikt over dette i en periode med økning av ervervet Fanconi syndrom.

For å kartlegge forekomsten av glukose i urinen trenger vi skålurin fra din hund. Denne undersøkes med urinstix på stedet. Dersom denne gir utslag for glukose får du tilbud om måling av glukosenivået i blodet for å undersøke om din hund har utslag på dette også. Denne prøven krever kun en veldig liten mengde blod og utføres ved at vi gjør et lite stikk i øre eller labb. Ved å samtykke til innhenting og bruk av prøver fra ditt dyr bidrar du til viktig kunnskap. Prøvetakingen er uten kostnad for deg.

All informasjon behandles konfidensielt og data anonymiseres. Du kan trekke deg fra prosjektet til enhver tid fram til data publiseres.

Tusen takk for deltakelsen, kontakt oss gjerne dersom du har spørsmål

Veterinærstudenter: Karina Todnem Thorstensen og Kristin Haftun Engedal

(Karina.todnem@nmbu.no)

Veiledere: Kristin Paaske Anfinsen og Heidi Sjetne Lund (heidi.sjetne.lund@nmbu.no)

Vedlegg 2: Spørreskjema/samtykkeskjema

SAMTYKKESKJEMA

EIERS NAVN:

ADRESSE:

TLF.:

E-POST:

HUNDENS NAVN:

KJØNN:

RASE:

FØDSELSDATO:

ER HUNDEN KASTRERT?

HAR HUNDEN NOEN KJENTE SYKDOMMER, I SÅ FALL HVILKE(N)?

STÅR HUNDEN PÅ MEDISINER, I SÅ FALL HVILKE(N)?

TYPE FÔR:

HAR DIN HUND FÅTT TØRKEDE GODBITER FRA KYLLING, AND ELLER SÔTPOTET ("JERKY TREATS«)? SKRIV GJERNE NÅR DEN FIKK DET SIST OG HVOR OFTE DEN EVENTUELT PLEIER Å FÅ SLIKE

Jeg har lest informasjonsskrivet om prosjektet og samtykker med dette til at resultatene fra urinprøve og eventuell blodprøve kan brukes til forskning og undervisning.

Sted, dato

Underskrift eier:



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Postboks 5003
NO-1432 Ås
67 23 00 00
www.nmbu.no