



Sveriges lantbruksuniversitet  
Swedish University of Agricultural Sciences

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

# **Bildandet av kalciumoxalatstenar i hundens urinvägar**

## **En genomgång av potentiella predisponerande faktorer**

*Elina Thern*

*Uppsala  
2015*

*Kandidatarbete 15 hp inom veterinärprogrammet*

*Kandidatarbete 2015:70*



# **Bildandet av kalciumoxalatstenar i hundens urinvägar**

## **En genomgång av potentiella predisponerande faktorer**

### **The development of calcium oxalate uroliths**

#### **A review of potential predisposing factors**

*Elina Thern*

**Handledare:** Karin Vargmar, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Examinator:** Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

*Kandidatarbete i veterinärmedicin*

**Omfattning:** 15 hp

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

**Kurskod:** EX0700

**Utgivningsort:** Uppsala

**Utgivningsår:** 2015

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen / Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Delnummer i serie:** Kandidatarbete 2015:70

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

**Nyckelord:** Urinsten, urolithiasis, kalciumoxalat, hund

**Key words:** "Urinary Stones", Urolithiasis, "Calcium Oxalate", Dog, Canine

**Sveriges lantbruksuniversitet**  
**Swedish University of Agricultural Sciences**

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

<b>INNEHÅLLSFÖRTECKNING</b> .....	1
<b>SAMMANFATTNING</b> .....	1
<b>SUMMARY</b> .....	2
<b>INLEDNING</b> .....	3
<b>MATERIAL OCH METODER</b> .....	3
<b>LITTERATURÖVERSIKT</b> .....	4
<b>Utveckling av urinsten</b> .....	4
Urinstenens uppbyggnad .....	4
De vanligaste urinstenarna.....	4
<b>Kalciumoxalatstenar</b> .....	5
Uppbyggnad av kalciumoxalatstenar.....	5
Trender i urinstenarnas sammansättning .....	5
<b>Riskgrupper</b> .....	5
Kön .....	5
Ras .....	6
Ålder .....	6
<b>Predisponerande faktorer</b> .....	6
Promotorer och inhibitorer .....	6
Urinfaktorer .....	7
Nutritionsfaktorer .....	8
Tarmflora .....	9
Suturmaterial .....	9
Könshormoner .....	10
Övervikt och hälsa .....	10
<b>DISKUSSION</b> .....	10
<b>LITTERATURFÖRTECKNING</b> .....	13



## **SAMMANFATTNING**

Urinsten, urolithiasis, är en relativt vanlig åkomma i hundens urinvägar. Stenarna är uppbyggda av olika mineraler och salter av vilka kalciumoxalat och struvit (magnesiumammoniumfosfat) är de vanligaste, ensamma eller i kombination med andra ämnen. Stenarna återfinns framförallt i de nedre urinvägarna, det vill säga i urinblåsa och urinrör. De kan ställa till stora problem genom obstruktion och svår smärta. De upptäcks vanligtvis genom röntgen och måste ofta avlägsnas kirurgiskt men risken för att nya stenar utvecklas är stor. Stenar uppbyggda av kalciumoxalat är ett växande problem i stora delar av världen. I dagsläget är orsaken till uppkomsten av kalciumoxalatstenar till stor del oklar och flera faktorer tros vara inblandade i utvecklingen.

Under de senaste decennierna har man sett en ökning av andelen diagnostiserade kalciumoxalatstenar hos hund. En samtidig ökning har setts hos människa och katt. Det finns både likheter och skillnader mellan de olika arterna, till exempel återfinns de flesta av urinstenar hos människa i njuren medan detta är en mycket ovanlig lokalisering hos hund. Flera olika faktorer som kan påverka urinens sammansättning har studerats hos människa för att komma fram till varför en så kraftig ökning skett men forskning gjord på hund är mindre omfattande.

Övermättnad av urinen med de metaboliter som bygger upp stenen anses vara en viktig faktor och samtidigt verkar andra faktorer som exempelvis urin-pH, urinvolym, oxalatmetaboliserande tarmbakterier och hull ha en avgörande roll i stenutvecklingen. Även om hundar av alla åldrar, raser och kön kan drabbas av kalciumoxalatstenar i urinvägarna så förefaller hanhundar, framförallt kastrerade, av småväxta raser i övre medelåldern ha en förhöjd risk jämfört med andra grupper.

Nutritionsfaktorer tros genom sin påverkan på urinsammansättningen kunna påverka uppkomsten av urinsten, antingen genom promotorisk eller genom inhibitorisk verkan. Även könshormoner, så som östrogen och testosteron, har visat sig ha en koppling till utveckling av kalciumoxalatstenar hos människa och råttor men inga studier om deras påverkan på hund verkar finnas publicerade idag.

Sammantaget är utvecklingen av kalciumoxalatstenar komplex och många olika faktorer medverkar. Ett fåtal potentiella faktorer som; urinsammansättning, övermättnad av olika metaboliter i urinen, urinvolym, närvaro eller avsaknad av promotorer och inhibitorer, hundens kondition och olika dieter antas kunna ha en koppling till stenutvecklingen. Bristen på studier utförda på hund gör det svårt att dra några definitiva slutsatser om vad som predisponerar för kalciumoxalatstenar och för att utvärdera olika faktorer association och inverkan på stenutvecklingen krävs fler studier utförda på hund.

## **SUMMARY**

Uroliths, urinary stones, are a common disease in the urinary tract of dogs. Stones may contain different types of minerals and salts; the greatest proportion of stones are built up by either calcium oxalate or struvite (magnesium ammonia phosphate), alone or combined with other minerals. Stones are most often located in the lower urinary tract, ie in the bladder and urethra where they can cause problems by obstruction and pain. Calcium oxalate uroliths are usually seen on x-ray and surgery is often needed for removal but the rate of recurrence is high. Calcium oxalate containing uroliths are an increasing problem in most parts of the world. The cause of calcium oxalate uroliths is still unknown and seems to be multifactorial.

In recent decades there has been a rising trend in calcium oxalate uroliths diagnosed in dogs. A similar trend is seen in humans and cats. There are similarities but also differences between species, for example, most urinary stones in humans are found in the kidneys while this location is extremely rare in dogs. In humans, several different factors affecting urine composition have been studied to determine why such a large increase has occurred, but research in dogs has been less comprehensive.

Oversaturated urine is considered to be a risk factor but other factors of importance are also associated with the development of calcium oxalate uroliths, eg. urine-pH, urine volume, oxalate metabolizing intestinal bacteria and body condition. Although dogs of different age, breeds and sex can be affected, males, in particular neutered, small breed dogs in their late middle age seem to be at higher risk compared to other groups.

Nutritional factors are thought to influence stone formation, in either a promoting or inhibitory way, through their effects on urine composition. In addition, sex hormones, such as estrogen and testosterone, also appear to play an important role in the development of calcium oxalate uroliths in human and rat, however, there are no published studies on their role in stone formation in dogs.

Taken together, current evidence would suggest stone formation is a complex process and many different factors are likely to be involved in its progression. A few potential factors such as; urine composition, urine supersaturation of different metabolites, urine volume, presence or absence of promotors and inhibitors, nutrition state and different diets have been implied in dogs. The lack of studies in dogs makes it challenging to evaluate the different predisposing factors associated with the formation of canine calcium oxalate uroliths and more research focusing on risk factors in dogs is required.



## INLEDNING

Urinsten, urolithiasis, är en vanlig åkomma i hundens urinvägar och drabbar hundar av varierande åldrar, raser och kön. I en tysk studie motsvarade antalet fall av urinsten mellan 0,5-1 % av alla besök per månad på undersökta veterinärpraktiker (Hesse, 1990). Stenarna kan ge problem genom att trycka på och skada slemhinnor eller genom obstruktion av urinvägarna. Symtom på urinsten kan vara hematuri, dysuri, minskat urinflöde eller pollakisuri (ökad urinerings) men stenar kan även finnas i urinvägarna utan att ge symtom, framförallt de som återfinns i njurar och uretärer (Bartges, 2010). Stenarna upptäckts oftast genom röntgen. De måste i de flesta fall avlägsnas via kirurgiska ingrepp och risken för återfall är stor (Hesse, 1990).

En urinsten består av konkret som bildat en organiserad struktur och kan återfinnas både i de övre och nedre urinvägarna (Chew et al., 2011). Hos hund förekommer stenarna vanligtvis i urinblåsa och urinrör och endast 1,3 % återfinns i njurar och uretärer (Hesse, 1990). Stenar som till störst del är uppbyggda av mineralerna kalciumoxalat eller magnesiumammoniumfosfat (struviter) utgör tillsammans uppemot 85 % av alla urinstenar hos hund (Houston & Moore, 2009). Under de senaste årtiondena har det skett en kraftig ökning av andelen kalciumoxalatstenar diagnostiserade hos hund i jämförelse med andra stenar och en samtidig minskning av antalet struvitstenar (Osborne *et al.*, 2009; Lulich *et al.*, 2013). Under samma tidsperiod syns en ökning av antalet människor diagnostiserade med urinstenar bestående av kalciumoxalat lokaliserade i njuren, d.v.s. njursten. Hos människor i västvärlden och industrialiserade länder är njuren den vanligaste lokaliseringen. I 75 % av fallen är dessa stenar till största del uppbyggda av kalciumoxalat (Wasserstein, 2011). Den årliga incidensen uppgår till 0,5 % och under en livstid är risken för människa att drabbas av urinsten 10-25 %. Återkommande stenar är vanligt och på 10 år är risken för återfall 50 % (Basavaraj *et al.*, 2007). Det finns teorier om att ett ändrat levnadsmönster och förändrade motion- och matvanor kan utgöra ett samband mellan de parallella ökningarna (Wasserstein, 2011).

Utvecklingen av kalciumoxalatstenar hos hund verkar vara mer komplex än hos andra djurslag och vilka faktorer som påverkar uppkomsten är i dagsläget inte helt kartlagt (Furrow *et al.*, 2015). Vissa grupper verkar vara mer utsatta än andra t.ex. verkar hanar av småväxta raser i övre medelåldern vara predisponerade (Lekcharoensuk *et al.*, 2000).

Syftet med denna litteraturstudie är att besvara frågeställningen: Vad finns det för troliga predisponerande faktorer som påverkar uppkomsten av kalciumoxalatstenar i hundens urinvägar?

## MATERIAL OCH METODER

Sökningar har främst gjorts i Web of Science, PubMed och Google Scholar. Termer som har använts är: urolith\*, "urinary stone\*", "bladder stone\*", urolithiasis, "calcium oxalate", "urinary calculi", dog\* och canine\*. Vidare har sökningar på relevanta artiklar i andra författares referenslistor gjort. Även två böcker har använts för att för en mer översiktlig förståelse om urinsten.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Utveckling av urinsten

Uppkomsten av urinsten anses vara multifaktoriell och mycket tyder på att samverkan mellan flera faktorer, både ärftliga, medfödda och förvärvade, bidrar till ökad eller minskad risk för en individs benägenhet att bilda urinsten genom att påverka utfällning av olika metaboliter i urinen (Osborne *et al.*, 2009).

### **Urinstenens uppbyggnad**

Stenarna är framförallt uppbyggda av kristalloida substanser. En kristalloid är t.ex. ett mineral, en jon eller ett salt av ett visst ämne som formar en kristallin struktur. Det kan även återfinnas organiska material, så kallat matrix, i stenarna (Chew *et al.*, 2011).

Första steget vid utveckling av urinsten är att ämnen i urinen fällt ut som kristaller. Urinkristaller behöver inte ha någon association med utveckling av urinsten utan kan ske spontant i urinen (Bartges, 2010). En förutsättning för att urinkristaller ska kunna bildas är att urinen är övermättad med salter eller mineraler, d.v.s. att det finns mer av ett ämne i urinen än vad som kan lösas upp under normala förhållanden. I en övermättad lösning kan urinkristallerna med tiden bilda kluster i en stabil struktur. Klustret kommer utgöra stenens kärna och fasen kallas därför för nukleationsfas eller kärnfas. Kärnbildningen i urinen sker troligtvis i anslutning till en befintlig yta eller ett annat fast material och kallas för heterogen nukleation. I urinvägarna kan dessa ytor utgöras av andra kristaller, epitelceller, röda blodkroppar, bakterier eller annat organiskt material. Homogen nukleation är en spontan kristallisering i en övermättad lösning och sker troligtvis inte i urin (Basavaraj *et al.*, 2007). När kärnan nått en viss storlek kommer kristalliseringen så kallade tillväxtfas då stenen börjar växa till genom att mer och mer kristaller byggs på den befintliga kärnan. Kristallerna som bildats kommer sedan att aggregera med andra kristaller och bilda en sten i det som kallas för aggregationsfasen (Basavaraj *et al.*, 2007).

Urinstenen kan byggas upp av en eller flera olika typer av mineraler eller salter. Stenar där över 70 % utgörs av ett och samma ämne klassificeras efter det dominerande ämnet. Stenar där inget mineral eller salt ensam utgör över 70 % av stenens totala vikt delas in i två grupper; blandade (mixed) och sammansatta (compounded). De blandade stenarna är uppbyggda av två eller flera mineraler i en oorganiserad struktur, oftast utan ett tydligt nidus, kärna, medan de sammansatta utgörs av väl avgränsade lager bestående av olika sorters mineraler. Runt stenen kan det finnas ett yttre koncentrisk skal av andra mineraler varpå det kan finnas olika ytkristaller (Chew *et al.*, 2011).

### **De vanligaste urinstenarna**

Hos hund är de två vanligaste mineralerna som bygger upp urinstenar kalciumoxalater (CaOx) och struviter (magnesiumammoniumfosfat) (Houston *et al.*, 2004; Osborne *et al.*, 2009).

Andra typer av salter och mineraler som förekommer är puriner (inklusive urater), cystein, kalciumfosfat och silikat. Även andra mindre vanliga mineraler förekommer (Osborne *et al.*, 2009).

## **Kalciumoxalatstenar**

### ***Uppbyggnad av kalciumoxalatstenar***

Kalciumoxalater hos hund byggs upp av två olika mineraler, weddellite (kalciumoxalatdihydrat (COD)) och whewellite (kalciumoxalatmonohydrat (COM)). En kalciumoxalatinnehållande sten kan innehålla antingen COD eller COM eller båda. COD ses oftast som välformade stora kristaller medan COM ofta ses som finkorniga kristaller. Mineralerna i kalciumoxalatinnehållande stenar kan anta flera olika morfologiska strukturer, både kristallina och amorfa (Domingo-Neumann *et al.*, 2001).

### ***Trender i urinstenarnas sammansättning***

Under de två senaste decennierna har ett flertal studier visat en ökning av antalet kalciumoxalatstenar hos hund och en samtidig minskning av antalet struvitstenar (Houston *et al.*, 2004; Osborne *et al.*, 2009; Low *et al.*, 2010; Lulich *et al.*, 2013). Under åren 1981-2007 har antalet kalciumoxalatstenar ökat från 5 % till 41 % av alla analyserade stenar vid Minnesota Urolith Center i USA (Osborne *et al.*, 2009). Kalciumoxalatstenar är den överlägset vanligaste mineraltypen i de övre urinvägarna även om en generell minskning av stenar i njurar och uretärer skett (Low *et al.*, 2010). En ännu mer uttalad ökning av antalet kalciumoxalatstenar har setts hos katt där även en kraftig ökning av antalet njurstenar skett (Osborne *et al.*, 2009).

En ökning av andelen kalciumoxalatstenar hos hund har setts i Nordamerika, Sydamerika, Asien, Afrika och Oceanien medan en minskning skett totalt sett i Europa under åren 1999/2000 till 2009/2010 även om endast ökningen i Nordamerika och Asien är statistiskt signifikant. Inom Europa har en ökning setts i Nederländerna, Belgien, Luxemburg (Picavet *et al.*, 2007) och Spanien medan en minskning har skett i Storbritannien (Lulich *et al.*, 2013). Varför andelen kalciumoxalatstenar ökat så kraftigt är fortfarande till största del oklart (Osborne *et al.*, 2009).

## **Riskgrupper**

Studier har visat att vissa grupper av individer tycks bli diagnostiserade med kalciumoxalatstenar oftare än andra. En typisk patient är en äldre hanhund av småväxt ras (Wisener *et al.*, 2010).

## **Kön**

Hanar tycks vara mer predisponerade för att utveckla kalciumoxalatstenar än tikar (Houston *et al.*, 2004; Lulich *et al.*, 2013). Risken för hanhundar i förhållande till könsintakta tikar har visat sig vara tre gånger förhöjd och man har sett att kastrerade hanar har 14 gånger högre risk än könsintakta tikar (Lekcharoensuk *et al.*, 2000). I en annan studie sågs att 74,2 % av de analyserade stenarna kom från hanhundar, varav 78,4 % från kastrater (Lulich *et al.*, 2013).

Tikar anses mer benägna att bilda struvitstenar än kalciumoxalatstenar, med undantag för dvärgschnauzertikar vars stenar i en studie till 48 % visat sig bestå av kalciumoxalat och 39 % av struviter (Houston & Moore, 2009).

## **Ras**

Vissa hundraser har en högre risk att drabbas av urinsten än andra. Det finns ett samband mellan ökad risk för utveckling av kalciumoxalatstenar och hundar av dvärg- och småraser jämfört med medelstora raser och blandraser (Houston & Moore, 2009; Low *et al.*, 2010; Lulich *et al.*, 2013; Okafor *et al.*, 2014). Bichon frisé, dvärgschnauzer, shih tzu, llasa apso, pomeranian, cairnterrier, yorkshireterrier, malteser och keeshound har visat sig ha en förhöjd risk i jämförelse med blandraser. Av dessa är det endast keeshound som inte tillhör gruppen småväxta hundar. En signifikant lägre risk för utveckling av kalciumoxalatstenar finns dokumenterad för följande raser: korthårig vorsteh, grand danois, rottweiler och australian cattle dog (Low *et al.*, 2010).

I Lulich *et al.*'s (2013) världsomspännande studie påvisades att dvärgschanuzer var den ras i vilken den största andelen analyserade kalciumoxalatstenar återfanns totalt sett. Dvärgschnauzerna svarade 20,3 % (1999-2000) resp. 15,1 % (2009-2010) av alla analyserade kalciumoxalatstenar. Det finns dock skillnader mellan de olika världsdelen. Under 2009-2010 var följande raser de som stod för största andelen i respektive världsdelen: Afrika och Europa: yorkshireterrier (30 % resp. 18 %), Asien: shih tzu (17 %), Australien och Oceanien: bichon frisé (15 %), Sydamerika: llasa apso (16 %), Nordamerika: dvärgschnauzer (14,9%). Dessa fem raser tillsammans med blandraser stod för 58 % av alla kalciumoxalatstenar som totalt analyserades i studien mellan åren 2009 och 2010 (Lulich *et al.*, 2013).

## **Ålder**

I en retrospektiv fall-kontrollstudie sågs medelåldern ligga på 7,47 år för förstangångsdiagnos av urolithiasis med kalciumoxalat hos hund (Okafor *et al.*, 2014). Medelåldern i en annan studie visade sig ligga på 8,4 +/- 2,9 år under åren 2009 till 2010 (Lulich *et al.*, 2013). Mellan åren 2009 och 2010 var 75 % av de drabbade hundarna mellan 5-11 år, och endast <1 % av hundarna var under 1 år i Lulich *et al.*'s (2013) studie. Medelåldern för hund vid diagnos av struvitstenar är något lägre än för kalciumoxalatstenar och det finns en signifikant skillnad mellan åldersfördelning vad gäller struvitstenar och kalciumoxalatstenar. I en studie kom 55,2 % av struvitstenarna respektive 25,0 % av kalciumoxalatstenarna från hundar under sju års ålder (Low *et al.*, 2010).

## **Predisponerande faktorer**

Bildningen av kalciumoxalat är komplex och många olika faktorer har studerats för att försöka förstå varför de utvecklas. Flera av dem antas kunna ha en koppling till stenutvecklingen och nedan följer en del troliga predisponerande faktorer.

### **Promotorer och inhibitorer**

För att generellt underlätta för kristaller att aggregera med varandra och bilda komplex krävs närvaro av promotorer (Aggarwal *et al.*, 2013). Inhibitorer har motsatt effekt och förhindrar kristallaggregationen eller upplöser saltkristaller. De kan även verka genom att tillåta ytterligare upplösning av salter och mineraler i en redan mättad lösning och på så sätt minska risken för övermättnad. En inhibitor kan under vissa omständigheter verka som promotor genom att fastna i kristallerna och därmed förhindra upplösning av kristaller när urinen är omättad (Basavaraj *et al.*, 2007).

Man har undersökt ämnen som normalt återfinns i urinen och som skulle kunna verka som inhibitorer. Ämnen som har påvisats ha en delvis inhibitorisk effekt på kristalltillväxten eller aggregationen och som normalt finns i urinen är bl.a. citrat, magnesium, pyrofosfat och glukosaminoglykaner (Ryall *et al.*, 1981). Magnesium verkar troligen genom att komplexbinda med oxalat (Ryall *et al.*, 1981). Citrat har visat sig ha en inhibitorisk effekt på tillväxten och aggregationen av kalciumoxalatstenar (Ryall *et al.*, 1981; Chow *et al.*, 2004) och har även förmågan att binda till sig kalciumjoner och därmed förhindra övermättnad av kalcium i urinen (Nicar *et al.*, 1987). I Lulich *et al.*'s (1991a) studie fann man ingen skillnad mellan stenbildande dvärgschnauzrars och friska beagglars citratnivåer i urinen.

### **Urinfaktorer**

Hos människor är onormala värden av urinmetaboliter ett vanligt fynd hos urinstenspatienter och har i en studie kunnat påvisas hos 96,8 % av alla undersökta. Inklusionskriterierna i den studien var minst två episoder av urinsten, kreatininclearance under 60 ml/min och ingen proteinuri eller bakteriuri. De vanligaste urinabnormaliteterna visade sig vara: hyperkalkiuri (50.8%), hypomagnesuri (50.1%) hypocitraturi (35.4%) och hyperurikosuri (ökade halter av urinsyra i urinen) (30.7%) (Amaro *et al.*, 2015).

### **Urin-pH**

Sur urin ökar risken för bildning av kalciumoxalatstenar (Borghi *et al.*, 1999) medan struvitstenar oftare bildas i alkalisk urin (Okafor *et al.*, 2013).

### **Urinvolym**

I en undersökning på friska dvärgschnauzrar och labradorer visade det sig att dvärgschnauzrarna urinerade färre gånger och hade en lägre urinvolym i relation till vikten än labradorerna. De hade även mer koncentrerad urin som uppehöll sig längre i blåsan (Stevenson & Markwell, 2001).

I Borghi *et al.*'s (1999) undersökning av kvinnor och män med idiopatisk stenbildning kunde man se att 87 % av personerna hade en låg urinvolym (<2L/dygn). Ett ökat intag av vätska har hos människa kunnat visa sig ge en signifikant högre urinvolym och samtidigt en minskning av antalet återfall av urinstenar, längre tid till återfall och en signifikant skillnad i mättnadsgrad av litogena, stenbildande, substanser i urinen (Borghi *et al.*, 1996). Trots att en ökad urinvolym resulterar i en minskad koncentration av inhibitorer som citrat, magnesium och glykosaminoglykaner har en minskad tendens till kristallisering av kalciumoxlater påvisats (Borghi *et al.*, 1999).

### **Hyperkalkiuri**

Hyperkalkiuri är en onormalt hög halt av kalcium i urinen. Vid normala kalciumkoncentrationer i blodet men förhöjda halter i urinen benämns hyperkalkiurin som idiopatisk (Furrow *et al.*, 2015).

Förhöjda koncentrationer av kalcium i urinen har setts hos hundar drabbade av eller med en historia av kalciumoxalatstenar (Lulich *et al.*, 1991a; Furrow *et al.*, 2015). I en undersökning gjord på dvärgschnauzer, bichon frisé och shih tzu, tre hundraser med hög incidens av kalciumoxalatstenar kunde man se att kvoten mellan kalcium och kreatinin i urinen var

förhöjd jämfört med rasmatchande friska kontrollhundar. Hos dessa tre raser hade de stenformande hundarna även en signifikant högre halt av joniserat kalcium (iCa) i plasman även om båda gruppernas värden låg inom referensvärdena och därmed benämndes hyperkalciurin i de båda grupperna som idiopatisk (Furrow *et al.*, 2015).

I en jämförelse mellan friska dvärgschnauzrar och labrador retrievers urinsammansättning hade dvärgschnauzrarna en högre koncentration av kalcium i urinen än labradorerna (Stevenson & Markwell, 2001). I Lulich *et al.*'s (1991a) studie på stenbildande dvärgschnauzrar hade hundarna både vid födointag och fasta en högre urinkalciumkoncentration än friska beaglar och en högre urinkalciumnivå efter födointag än vid fasta. Lulich *et al.* (1991) antog att de förhöjda urinkoncentrationerna av kalcium efter matintag kunde bero på en ärftlig absorptiv hyperkalcuri inom rasen.

### **Hyperoxaluri**

Oxalat är en restmetabolit från levermetabolismen som utsöndras via urinen (Yoshioka *et al.*, 2010). Hyperoxaluri har visat sig kunna ha ett samband med utveckling av kalciumoxalatstenar hos människa (Wasserstein, 2011) men i studier på hund har inte någon koppling påvisats mellan oxalatkoncentrationer i urinen och urinsten (Lulich *et al.*, 1991a; Dijcker *et al.*, 2012; Furrow *et al.*, 2015). Både Dijcker *et al.* (2012) och Lulich *et al.*'s (1991a) studier visar att hundar med kalciumoxalatstenar har lägre halter av oxalat i urinen än kontrollgrupperna medan det i Furrow *et al.* (2015) studie inte uppmättes någon skillnad mellan fall- och kontrollgrupp.

### **Nutritionsfaktorer**

Höga proteinnivåer i urinen hos hund (>30mg/ml) ökar risken att drabbas av kalciumoxalatstenar jämfört med lägre proteinnivåer i urinen (<30mg/ml) (Okafor *et al.*, 2014). Samtidigt visar två studier att en diet hög på protein minskar risken för kalciumoxalatstenar (Lekcharoensuk *et al.*, 2002a; b). Hundar som fått äta torrfoder rikt på protein har visat sig ha en 1,8 gånger lägre risk än hundar som fått torrfoder med ett lågt proteininnehåll och högt innehåll av kolhydrater, stärkelse eller pH-sänkande substanser (Lekcharoensuk *et al.*, 2002b). Ett liknande samband sågs vid jämförelser mellan burkmat med högt respektive lågt proteininnehåll; då var risken 4,8 gånger lägre. Liknande resultat har setts i studie på katt och där tros sambandet delvis bero på att ett högt proteininnehåll leder till ökat vattenintag och därmed ökad urinmängd (Lekcharoensuk *et al.*, 2002a).

Vid en jämförelse mellan foder innehållande de högsta och lägsta halterna av kalcium, fosfor, magnesium, natrium, kalium och klor visade det sig att fodret med de högsta värdena av respektive ämnen hade en skyddande effekt i förhållande till foder med de lägsta värdena (Lekcharoensuk *et al.*, 2002a; b).

Hos människa har man sett en liten ökning av risken vid högt intag av oxalater men det dietära intaget antas inte ha någon större påverkan på stenformationen. Trots detta ordineras ofta lågoxalatdieter till njurstenspatienter på humansidan (Taylor & Curhan, 2007). Hos friska beaglar har ingen signifikant ökning av oxalat i urinen efter födointag påvisats (Lulich *et al.*, 1991b) vilket man dock har setts hos dvärgschnauzrar med urinsten (Lulich *et al.*, 1991a).

I undersökningar gjorda på friska beaglar visade det sig att en ökad mängd natriumklorid i fodret ökade urinvolymen markant, gav en lägre mättnadsgrad av CaOx, ökad exkreation av kalcium men utan förhöjda koncentrationer i urinen. Det gav även ökad koncentration av parathyroideahormon i blodet för att behålla en normal kalciumbalans i kroppen vid ökad exkreation av kalcium från njuren (Lulich *et al.*, 2005).

### **Tarmflora**

Tarmfloran hos hundar med kalciumoxalatstenar har visat sig kunna skilja sig från den hos friska hundar (Gnanandarajah *et al.* 2012b). Studier på människa har visat att en kolonisering av *Oxalobacter formigenes* kan ha en skyddande effekt mot kalciumoxalatstenar (Kaufman *et al.*, 2008). *Oxalobacter formigenes* är en kommensal tarmbakterie som finns hos vissa individer och metaboliserar oxalater som intas via födan och därmed minskar mängden oxalater tillgängliga för upptag i tarmen (Kaufman *et al.*, 2008).

I Gnanandarajah *et al.* (2012a) undersöktes förekomsten av gener som kodar för enzymet oxalyl CoA dekarboxylas i träckprov och därigenom närvaro av *O. formigenes* och biokemisk oxalatmetaboliserande aktivitet hos faeceskulturur. Undersökningen genomfördes på hundar diagnostiserade med kalciumoxalatstenar och icke stenbildande hundar som i övrigt var matchande vad avser ras, ålder och kön samt dessa två grupper jämfört med hundraser som har en låg frekvens av diagnostiserade kalciumoxalatstenar. Resultatet av studien blev att hundraser som generellt har en låg förekomst av kalciumoxalatstenar jämfört med hundar som ingick i fallgruppen d.v.s. de med en bakgrund av diagnostiserade kalciumoxalatstenar, hade en signifikant högre kolonisering av *O. formigenes*. I de icke-stenbildande raserna kunde man återfinna gener för oxalyl CoA dekarboxylas i 75 % av hundarna medan det endast återfanns i 25 % av fallhundarna. I de matchade hundarna återfanns genen i 50 % av hundarna vilket inte var en signifikant skillnad för någon av de andra grupperna. Den oxalmetaboliserande aktiviteten var densamma hos fall-gruppen och de matchade hundarna (Gnanandarajah *et al.*, 2012a).

### **Suturmaterial**

Appel *et al.* (2008) undersökte ifall återfall av urinsten kan bero på att nya stenar bildas runt suturmaterial som använts vid cystotomi. Cystotomi är ett kirurgiskt ingrepp som bland annat utförs för att avlägsna stenar i urinblåsan. Av de 1733 återfall som undersöktes var 163 suturassocierade, 92 av dessa (56 %) hade ett synligt suturnidus medan resterande 71 fall (44 %) hade en ihållig suturassocierad kärna. De suturassocierade stenarna motsvarade 0,6 % av det totala antalet och 9,4 % av alla återfall av hundurinstenar som inkommit under åren 1999 till 2006. Av suturstenarna var 66 stycken (40 %) kalciumoxalatstenar. Av återfallen hade 58 % en historia av kalciumoxalatassocierade stenar och av dessa utvecklade 51 % nya kalciumoxalatstenar. Kalciumoxalatstenar, blandade och sammansatta stenar var överrepresenterade i suturåterfallsgruppen (Appel *et al.*, 2008). Shih tzu, lhasa apso och pomeranian visade sig ha en signifikant högre risk att utveckla suturassocierade urinstenar (Appel *et al.*, 2008).

## **Könshormoner**

Hos människa och råtta har man visat ett samband mellan könshormoner och utveckling av kalciumoxalatstenar (Iguchi *et al.*, 1999; Kato *et al.*, 2005; Yoshioka *et al.*, 2010; Zhao *et al.*, 2013). Kvinnor i menopaus som diagnostiserats med kalciumoxalatnjurstenar hade en signifikant lägre nivå av östrogen än friska kvinnor i kontrollgruppen (Zhao *et al.*, 2013). I en annan studie hade kvinnor i menopaus lägre citrat- och magnesiumkoncentrationer i urinen och ökad kalciumexkretion jämfört med kvinnor i premenopaus (Kato *et al.*, 2005).

På råtta sågs att intakta hanar, ovarieektomerade honor och honor med testosteronimplantat löper en högre risk att utveckla kalciumoxalatstenar samt har en högre exkretion av oxalater i urinen än könsintakta honor, orchiektomerade hanar och hanar med östrogenimplantat. Råttor med högre testosteronnivåer hade även ett högre uttryck av enzymet glykolatoxidase. Glykolatoxidase är ett viktigt peroxisomalt leverenzym för den endogena syntesen av oxalat (Yoshioka *et al.*, 2010).

Även i Iguchi *et al.*'s (1999) studie på råttor sågs att östrogen och progesteron hade en inhibitorisk effekt på kalciumoxalatstenbildningen. Lägre nivåer av citrat hos råttor med lägre nivåer av de honliga könshormonerna uppmättes, dock ej statistiskt signifikanta. Studien visade också att råttor som undergått ovariektomi hade en signifikant högre exkretion av oxalat och att östrogen hade en inhibitorisk effekt på oxalatexkretionen.

## **Övervikt och hälsa**

Studier har visat att övervikt kan öka risken för kalciumoxalatstenar hos hund (Lekcharoensuk *et al.*, 2000; Okafor *et al.*, 2014). En trolig förklaring till detta skulle kunna vara att med ett förhöjt kaloriintag följer också ett överflödigt intag av stenbildande ämnen som via njurarna kommer utsöndras i urinen (Lekcharoensuk *et al.*, 2000). Övervikt har visat sig öka risken för utveckling av kalciumoxalatstenar framförallt hos yngre hundar (Wisener *et al.*, 2010).

I Lekcharoensuk *et al.*'s (2000) studie sågs att hundar boende på landet har lägre risk att drabbas av kalciumoxalatstenar. Detsamma gäller arbetande hundar i jämförelse med hundar som hölls som enbart sällskapsdjur (Lekcharoensuk *et al.*, 2000)

## **DISKUSSION**

Kalciumoxalatstenar kan orsaka stora problem för drabbade hundar. Återfallsrisken är hög och att den effektivaste behandlingen och oftast enda alternativet av kalciumoxalatstenar är operation (Hesse, 1990). Det är svårt att uppskatta om prevalensen av urinsten ökat under de senaste årtiondena eftersom den relevanta hundpopulationen i de flesta studier är okänd. Förbättrad diagnostik, tidigare insättning av behandling och förebyggande åtgärder skulle också kunna överskugga ett växande problem.

Flera faktorer förefaller påverka uppkomsten av kalciumoxalatstenar. Porer och kristaller i kalciumoxalatstenarnas ytskikt gör att en stor yta av stenen exponeras för urin och det finns därför skäl att anta att urinens sammansättning har en påverkan på stenuvecklingen genom att öka eller minska tillväxten eller lösa upp kalciumoxalatkristallerna (Domingo-Neumann *et al.*, 2001). Det finns dock svårigheter att göra en adekvat jämförelse mellan olika studiers resultat



av urinkoncentrationer av specifika ämnen eftersom det finns många faktorer som påverkar urinens sammansättning och tidpunkten för provtagning har en avgörande roll. Stenbildningen är en process och urinens sammansättning är dynamisk och fluktuerar över tid vilket gör att en korrelation mellan urinvärden och stenutveckling är svår att göra.

Samband mellan östrogen- samt testosteronnivåer och utvecklingen av kalciumoxalatstenar har setts hos människa (Kato *et al.*, 2005; Zhao *et al.*, 2013) och råttor (Iguchi *et al.*, 1999; Yoshioka *et al.*, 2010) men liknande studier på hund verkar inte finnas publicerade. Liksom hos människa har hanhundar en ökad risk i förhållande till tikar (Stamatelou *et al.*, 2003; Osborne *et al.*, 2009) och man bör därför inte utesluta att könshormoner kan ha en inverkan även på hund. Det förklarar dock inte varför kastrerade hanhundars risk är förhöjd. I en del av studierna har man dock bara gjort ett konstaterande att de flesta stenar kommit från kastrater men avsaknaden av statistik på andelen kastrerade hundar i studiepopulationen gör informationen irrelevant. Exempelvis är endast 22,3 % av alla svenska hundar kastrerade (Statistiska centralbyrån, 2012) medan motsvarande siffra i USA uppgår till 83 % (Humane Society, 2014). Det finns inga siffror på hur könsfördelningen hos de kastrerade hundarna ser ut eller om kastrering ökat eller minskat under de senaste decennierna. När dessa uppgifter saknas är det svårt att påvisa vilken effekt kastrering har på risken för kalciumoxalatstenar. I en studie av Lekcharoensuk *et al.* (2000) sågs att oddsraten var kraftigt förhöjd hos kastrerade hanhundar jämfört med könsintakta tikar. Om det finns en koppling mellan kastration och kalciumoxalatstenar hos hanhundar skulle en bidragande orsak till den förhöjda risken hos kastrerade hanar kunna vara att kastrering ofta är associerad med övervikt. Övervikt har visat sig kunna öka risken för kalciumoxalatstenar i flera studier (Lekcharoensuk *et al.*, 2000; Okafor *et al.*, 2014). Uppgifter från USA visar att den högsta prevalensen av övervikt och fetma återfinns hos kastrerade hundar (hanar: 32,0% resp. 5,5 %, tikar: 32,6 % resp. 5,5 % för övervikt respektive fetma) medan motsvarande siffra hos könintakta hanhundar var 20,0 % respektive 3,6 % (Lund *et al.*, 2006). Att hanar är mer predisponerade skulle också kunna ha en anatomisk förklaring.

Urinvolymen och koncentrationen av litogena ämnen har visat sig vara av stor vikt vid utveckling av kalciumoxalatstenar hos människa (Borghi *et al.*, 1996). Friska dvärgschnauzrar har en lägre urinvolym i förhållande till kroppsvikt än labradorer (Stevenson & Markwell, 2001). Dvärgschnauzer är också den ras som har störst risk att utveckla kalciumoxalatstenar (Lulich *et al.*, 2013) och därför skulle urinvolym kunna ha en påverkan på risken även hos hund. Om detsamma gäller för andra små hundar skulle kanske det kunna vara en förklaring till varför små raser är överrepresenterade i flera undersökningar. Stevenson & Markwells (2001) teori var att dvärgschnauzrarna hade en högre energinivå än labradorerna och därför ett högre kaloriintag i förhållande till kroppsvikt vilket i sin tur ger ökat intag av litogena mineraler. Deras påstående motbevisas delvis i Lekcharoensuk *et al.* (2002a; 2002b) studier där höga halter av flera mineralämnen snarare verkade minska risken för kalciumoxalatstenar än öka den.

I flera studier på hund ses inget samband mellan oxalatnivåer i urinen och ökad risk för urinsten (Lulich *et al.*, 1991b; Dijcker *et al.*, 2012; Furrow *et al.*, 2015). I Gnanandarajah *et al.*'s (2012a) studie sågs att hundar med historia av urinsten hade en signifikant lägre andel

oxalatmetaboliserande bakterier vilket skulle kunna bidra till en ökad mängd oxalat tillgängligt för upptag hos de stenbildande hundarna. Studier på människa tyder dock på att den del oxalater som upptas via tarmen endast utgör en liten del i utvecklingen av hyperoxaluri i jämförelse med den endogena produktionen (Wasserstein, 2011). I en undersökning av friska beaglar påvisade inte någon signifikant ökning av oxalater i urinen efter födoingtag vilket enligt författarna skulle kunna styrka hypotesen att inte heller den exogena upptaget av oxalater har så stor inverkan på oxalatnivåerna i urinen hos hund (Lulich *et al.*, 1991b). I Lulich *et al.*'s (1991a) studie på dvärgschnauzer kunde man dock se en ökad halt av oxalater i urinen efter födoingtag, något som enligt den studiens författare skulle kunna styrka hypotesen om att dvärgschnauzer har en genetisk defekt i oxalatmetabolismen. Det faktum att dvärgschnauzertikar till större del drabbas av kalciumoxalatstenar än tikar av andra raser (Houston *et al.*, 2004) skulle också kunna styrka Lulich *et al.*'s (1991a) hypotes att dvärgschnauzerns dominans bland kalciumoxalatpatienter beror på en nedärvd defekt.

Flera författare har diskuterat den ökade användningen av struvitförebyggande eller struvitupplösande foder som en av orsakerna till att proportionen av kalciumoxalatstenar har ökat i jämförelse med antalet struvitstenar (Picavet *et al.*, 2007; Osborne *et al.*, 2009). Struvitförebyggande foder kan t.ex. ha en minskad mängd magnesium (magnesium är en beståndsdel i struviter) och innehåller ofta ämnen som gör urinen surare vilket är två faktorer som skulle kunna gynna kalciumoxalatstenbildningen (Borghesi *et al.*, 1999; Lekcharoensuk *et al.*, 2002a; b).

Eftersom både anatomi och fysiologi skiljer sig mellan människa, hund och andra djurslag finns det svårigheter att jämföra faktorer som påverkar uppkomsten av kalciumoxalatstenar hos de olika djurslagen. En viktig skillnad är att hundar främst får stenar i urinblåsa och urinrör medan t.ex. människors stenar framförallt återfinns i njuren vilket är mycket ovanligt hos hund. Njursten är även betydligt vanligare på katt varvid det är svårt att göra en jämförelse även mellan hund och katt (Osborne *et al.*, 2009).

Suturer verkar kunna öka risken för återfall av urinsten (Appel *et al.*, 2008) och det skulle kunna bero på att stygnen utgör en plattform för bildning av kristaller eftersom den heterogena nukleationsfasen kräver en yta för att ta form.

Sammanfattningsvis kan man säga att utvecklingen av kalciumoxalatstenar är multifaktoriell och komplex. Mycket tyder på att ras, ålder och kön har en inverkan på risken. Hanar, ofta kastrerade, av småväxta raser i övre medelåldern förefaller ha en förhöjd risk jämfört med andra grupper. Det finns potentiella faktorer som skulle kunna predisponera för kalciumoxalatstenar som exempelvis olika faktorer i urinen, nutritionsfaktorer, könshormoner, om hunden tidigare undergått för cystotomi, tarmflora och hundens kondition. Eftersom de flesta studier är gjorda på människor och andra djurslag än hund skulle mer forskning på hund behövas, särskilt studier med fokus på dietens påverkan på urinets sammansättning, könshormoners roll, ras- och individskillnader och kristallisering på molekylär nivå.

## LITTERATURFÖRTECKNING

- Aggarwal, K. P., Narula, S., Kakkar, M. & Tandon, C. (2013). Nephrolithiasis: Molecular Mechanism of Renal Stone Formation and the Critical Role Played by Modulators. *BioMed Research International*, 2013, p e292953.
- Amaro, C. R. P. R., Goldberg, J., Damasio, P. C., Leitão, V. A., Turney, B., Padovani, C. R. & Amaro, J. L. (2015). An update on metabolic assessment in patients with urinary lithiasis. *World Journal of Urology*, 33(1), pp 125–129.
- Appel, S. L., Lefebvre, S. L., Houston, D. M., Holmberg, D. L., Stone, J. E. A., Moore, A. E. P. & Weese, J. S. (2008). Evaluation of risk factors associated with suture-nidus cystoliths in dogs and cats: 176 cases (1999-2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233(12), pp 1889–1895.
- Bartges (2010). *Nephrology and Urology of Small Animals* [online]. Hoboken, NJ, USA: Wiley-Blackwell. Available from: <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10446716>. [Accessed 2015-03-24].
- Basavaraj, D. R., Biyani, C. S., Browning, A. J. & Cartledge, J. J. (2007). The Role of Urinary Kidney Stone Inhibitors and Promoters in the Pathogenesis of Calcium Containing Renal Stones. *EAU-EBU Update Series*, 5(3), pp 126–136.
- Borghesi, L., Guerra, A., Meschi, T., Briganti, A., Schianchi, T., Allegri, F. & Novarini, A. (1999). Relationship between supersaturation and calcium oxalate crystallization in normals and idiopathic calcium oxalate stone formers. *Kidney International*, 55(3), pp 1041–1050.
- Borghesi, L., Meschi, T., Amato, F., Briganti, A., Novarini, A. & Giannini, A. (1996). Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: A 5-year randomized prospective study. *Journal of Urology*, 155(3), pp 839–843.
- Chew, D. J., DiBartola S. P., Schenck P. A. (2011) Chapter 9 – Urolithiasis I: Chew, D. J., DiBartola S. P., Schenck P. A. (red) *Canine and Feline Nephrology and Urology*. 2:a uppl. St. Louis, Missouri: Elsevier, 272-305. E-bok. (Hämtad 2015-02-26).
- Chow, K., Dixon, J., Gilpin, S., Kavanagh, J. P. & Rao, P. N. (2004). Citrate inhibits growth of residual fragments in an in vitro model of calcium oxalate renal stones. *Kidney International*, 65(5), pp 1724–1730.
- Dijcker, J. C., Kummeling, A., Hagen-Plantinga, E. A. & Hendriks, W. H. (2012). Urinary oxalate and calcium excretion by dogs and cats diagnosed with calcium oxalate urolithiasis. *Veterinary Record*, 171(25), pp 646–646.
- Domingo-Neumann, R. A., Ruby, A. L., Ling, G. V., Schiffman, P. S. & Johnson, D. L. (2001). Ultrastructure of selected calcium oxalate-containing urinary calculi from dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 62(2), pp 237–247.
- Furrow, E., Patterson, E. e., Armstrong, P. j., Osborne, C. a. & Lulich, J. p. (2015). Fasting Urinary Calcium-to-Creatinine and Oxalate-to-Creatinine Ratios in Dogs with Calcium Oxalate Urolithiasis and Breed-Matched Controls. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(1), pp 113–119.
- Gnanandarajah, J. S., Abrahante, J. E., Lulich, J. P. & Murtaugh, M. P. (2012a). Presence of Oxalobacter formigenes in the intestinal tract is associated with the absence of calcium oxalate urolith formation in dogs. *Urological Research*, 40(5), pp 467–473.
- Gnanandarajah, J. s., Johnson, T. j., Kim, H. b., Abrahante, J. e., Lulich, J. p. & Murtaugh, M. p. (2012b). Comparative faecal microbiota of dogs with and without calcium oxalate stones. *Journal of Applied Microbiology*, 113(4), pp 745–756.
- Hesse, A. (1990). Canine Urolithiasis - Epidemiology and Analysis of Urinary Calculi. *Journal of Small Animal Practice*, 31(12), pp 599–604.
- Houston, D. M. & Moore, A. E. P. (2009). Canine and feline urolithiasis: Examination of over 50 000 urolith submissions to the Canadian Veterinary Urolith Centre from 1998 to 2008. *Canadian Veterinary Journal-Revue Veterinaire Canadienne*, 50(12), pp 1263–1268.
- Houston, D. M., Moore, A. E. P., Favrin, M. G. & Hoff, B. (2004). Canine urolithiasis: A look at over 16 000 urolith submissions to the Canadian Veterinary Urolith Centre from February 1998 to April 2003. *The Canadian Veterinary Journal*, 45(3), pp 225–230.

- Humane Society (2014-01-30). *Pets by the Numbers*.  
[http://www.humanesociety.org/issues/pet\\_overpopulation/facts/pet\\_ownership\\_statistics.html](http://www.humanesociety.org/issues/pet_overpopulation/facts/pet_ownership_statistics.html)  
 [2015- 03-18]
- Iguchi, M., Takamura, C., Umekawa, T., Kurita, T. & Kohri, K. (1999). Inhibitory effects of female sex hormones on urinary stone formation in rats. *Kidney International*, 56(2), pp 479–485.
- Kato, Y., Yamaguchi, S., Kakizaki, H. & Yachiku, S. (2005). Influence of estrus status on urinary chemical parameters related to urolithiasis. *Urological Research*, 33(6), pp 476–480.
- Kaufman, D. W., Kelly, J. P., Curhan, G. C., Anderson, T. E., Dretler, S. P., Preminger, G. M. & Cave, D. R. (2008). Oxalobacter formigenes May Reduce the Risk of Calcium Oxalate Kidney Stones. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 19(6), pp 1197–1203.
- Lekcharoensuk, C., Lulich, J. P., Osborne, C. A., Pusoonthornthum, R., Allen, T. A., Koehler, L. A., Ulrich, L. K., Carpenter, K. A. & Swanson, L. L. (2000). Patient and environmental factors associated with calcium oxalate urolithiasis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(4), pp 515–519.
- Lekcharoensuk, C., Osborne, C. A., Lulich, J. P., Pusoonthornthum, R., Kirk, C. A., Ulrich, L. K., Koehler, L. A., Carpenter, K. A. & Swanson, L. L. (2002a). Associations between dietary factors in canned food and formation of calcium oxalate uroliths in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 63(2), pp 163–169.
- Lekcharoensuk, C., Osborne, C. A., Lulich, J. P., Pusoonthornthum, R., Kirk, C. A., Ulrich, L. K., Koehler, L. A., Carpenter, K. A. & Swanson, L. L. (2002b). Associations between dry dietary factors and canine calcium oxalate uroliths. *American Journal of Veterinary Research*, 63(3), pp 330–337.
- Low, W. W., Uhl, J. M., Kass, P. H., Ruby, A. L. & Westropp, J. L. (2010). Evaluation of trends in urolith composition and characteristics of dogs with urolithiasis: 25,499 cases (1985-2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 236(2), pp 193–200.
- Lulich, J. P., Osborne, C. A., Albasan, H., Koehler, L. A., Ulrich, L. M. & Lekcharoensuk, C. (2013). Recent shifts in the global proportions of canine uroliths. *Veterinary Record*, 172(14), pp 363–363.
- Lulich, J. P., Osborne, C. A., Nagode, L. A., Polzin, D. J. & Parke, M. L. (1991a). Evaluation of urine and serum metabolites in miniature schnauzers with calcium oxalate urolithiasis. *American Journal of Veterinary Research*, 52(10), pp 1583–1590.
- Lulich, J. P., Osborne, C. A., Polzin, D. J., Johnston, S. D. & Parker, M. L. (1991b). Urine metabolite values in fed and nonfed clinically normal beagles. *American Journal of Veterinary Research*, 52(10), pp 1573–1578.
- Lulich, J. P., Osborne, C. A. & Sanderson, S. L. (2005). Effects of dietary supplementation with sodium chloride on urinary relative supersaturation with calcium oxalate in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 66(2), pp 319–324.
- Lund, E. M., Armstrong, P. J., Kirk, C. A. & Klausner, J. S. (2006). Prevalence and risk factors for obesity in adult dogs from private US veterinary practices. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 4(2), pp 177–186.
- Nicar, M. J., Hill, K. & Pak, C. Y. C. (1987). Inhibition by citrate of spontaneous precipitation of calcium oxalate in vitro. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2(3), pp 215–220.
- Okafor, C. C., Lefebvre, S. L., Pearl, D. L., Yang, M., Wang, M., Blois, S. L., Lund, E. M. & Dewey, C. E. (2014). Risk factors associated with calcium oxalate urolithiasis in dogs evaluated at general care veterinary hospitals in the United States. *Preventive Veterinary Medicine*, 115(3–4), pp 217–228.
- Okafor, C. C., Pearl, D. L., Lefebvre, S. L., Wang, M., Yang, M., Blois, S. L., Lund, E. M. & Dewey, C. E. (2013). Risk factors associated with struvite urolithiasis in dogs evaluated at general care veterinary hospitals in the United States. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243(12), pp 1737–1745.
- Osborne, C. A., Lulich, J. P., Kruger, J. M., Ulrich, L. K. & Koehler, L. A. (2009). Analysis of 451,891 Canine Uroliths, Feline Uroliths, and Feline Urethral Plugs from 1981 to 2007: Perspectives from the Minnesota Urolith Center. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 39(1), pp 183–197 (Changing Paradigms in Diagnosis and Treatment of Urolithiasis).

- Picavet, P., Detilleux, J., Verschuren, S., Sparkes, A., Lulich, J., Osborne, C., Istasse, L. & Diez, M. (2007). Analysis of 4495 canine and feline uroliths in the Benelux. A retrospective study: 1994–2004. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 91(5-6), pp 247–251.
- Ryall, R. L., Harnett, R. M. & Marshall, V. R. (1981). The effect of urine, pyrophosphate, citrate, magnesium and glycosaminoglycans on the growth and aggregation of calcium oxalate crystals in vitro. *Clinica Chimica Acta*, 112(3), pp 349–356.
- Stamatelou, K. K., Francis, M. E., Jones, C. A., Nyberg, L. M. & Curhan, G. C. (2003). Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976–1994. *Kidney International*, 63(5), pp 1817–1823.
- Statistiska centralbyrån (2012). *Hundar, katter och andra sällskapsdjur 2012*. <http://www.skk.se/Global/Dokument/Om-SKK/SCB-undersokning-Hundar-katter-och-andra-sallskapsdjur-2012.pdf> [2015-03-18]
- Stevenson, A. E. & Markwell, P. J. (2001). Comparison of urine composition of healthy Labrador Retrievers and Miniature Schnauzers. *American Journal of Veterinary Research*, 62(11), pp 1782–1786.
- Taylor, E. N. & Curhan, G. C. (2007). Oxalate Intake and the Risk for Nephrolithiasis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 18(7), pp 2198–2204.
- Wasserstein, A. G. (2011). Epidemiology and Natural History of Nephrolithiasis. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*, 9(3-4), pp 165–180.
- Wisener, L. V., Pearl, D. L., Houston, D. M., Reid-Smith, R. J. & Moore, A. E. (2010). Risk factors for the incidence of calcium oxalate uroliths or magnesium ammonium phosphate uroliths for dogs in Ontario, Canada, from 1998 to 2006. *American Journal of Veterinary Research*, 71(9), pp 1045–1054.
- Yoshioka, I., Tsujihata, M., Momohara, C., Akanae, W., Nonomura, N. & Okuyama, A. (2010). Effect of Sex Hormones on Crystal Formation in a Stone-forming Rat Model. *Urology*, 75(4), pp 907–913.
- Zhao, Z., Mai, Z., Ou, L., Duan, X. & Zeng, G. (2013). Serum Estradiol and Testosterone Levels in Kidney Stones Disease with and without Calcium Oxalate Components in Naturally Postmenopausal Women. *PLoS ONE*, 8(9), p e75513.