IRIS AperTO

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

AperTO - Archivio Istituzionale Open Access dell'Università di Torino

Valutazione della proteinuria in gatti nefropatici: indagine epidemiologica

This is the author's manuscript

Original Citation:

Availability:

This version is available http://hdl.handle.net/2318/127677 since

Terms of use:

Open Access

Anyone can freely access the full text of works made available as "Open Access". Works made available under a Creative Commons license can be used according to the terms and conditions of said license. Use of all other works requires consent of the right holder (author or publisher) if not exempted from copyright protection by the applicable law.

(Article begins on next page)

12 October 2024

Valutazione della proteinuria in gatti nefropatici: indagine epidemiologica

RIASSUNTO

Introduzione e scopo del lavoro: La proteinuria renale primaria è un indice molto importante della funzionalità renale ed è diagnosticata più frequentemente nel cane che nel gatto che, comunque, presenta una elevata percentuale di patologie renali. Per tale ragione si è voluto indagare la presenza di proteinuria nei gatti partendo dall'analisi retrospettiva di casi clinici visitati per patologia renale, presso l'Ospedale per Animali da Compagnia ANUBI®, nel periodo 2005-2011.

Materiale e metodi: I casi sono stati valutati sulla base degli esami emato-chimici e delle urine secondo lo schema IRIS (International Renal Interest Society). Sono stati presi in considerazione il valore ematocrito (Hct), la creatinina ematica e gli esami delle urine, quali in particolare la proteinuria valutata tramite il rapporto Proteine Urinarie/Creatinina Urinaria (PU/CU) ed il peso specifico, con i seguenti parametri di riferimento: a) normale con rapporto PU/CU < 0.2; b) borderline con rapporto PU/CU tra 0.2 e 0.4; c) proteinurico con PU/CU > 0.4. Separatamente sono stati valutati anche i valori di fosforo e potassio ematici, quando disponibili, per il loro valore predittivo negativo sulla funzione renale. L'attenzione è stata focalizzata soprattutto sulla correlazione tra il rapporto PU/CU e il tasso ematico di creatinina (classificazione IRIS) e la correlazione tra proteinuria e peso specifico urinario.

Risultati: Su 195 gatti valutati per problemi renali, 58 (29.74%) sono risultati proteinurici (PU/CU > 0.4).

Discussione: Questo studio ha mostrato la presenza di una rilevante percentuale di gatti proteinurici nella popolazione di individui controllati per malattie renali; è stata riscontrata una correlazione statisticamente significativa fra rapporto PU/CU e peso specifico urinario.

Claudio Brovida*, *DVM, PhD*[1]
Eleonora Atena Galli, *DVM*[1]
Laura Tomassone, *DVM, PhD*[3]
Valentina Declame, *DVM*[2]
Maria Teresa Capucchio, *DVM, PhD*[2]
[1]*ANUBI® Ospedale per Animali da Compagnia, Moncalieri*
[2]*Dipartimento di Patologia Animale, Università di Torino*
[3]*Dipartimento di Produzioni Animali, Epidemiologia ed Ecologia Università di Torino*

INTRODUZIONE

La proteinuria renale primaria rappresenta un dato clinico particolarmente importante della patologia renale che può assumere vari livelli di gravità ed essere di origine glomerulare, tubulare, o di entrambi, anche se attualmente la proteinuria glomerulare sembra decisamente più importante. La proteinuria è un fattore prognostico negativo nel gatto affetto da malattia renale cronica (CKD o *Chronic Kidney Disease*). In base alla letteratura, nel gatto l'incidenza della proteinuria risulta essere minore rispetto a quanto avviene nel cane,[1] poiché le lesioni croniche sono in genere interstiziali piuttosto che glomerulari.

Uno studio retrospettivo[2] condotto presso il Settore di Anatomia Patologica della Facoltà di Medicina Veterinaria di Torino, ha valutato dal punto di vista istopatologico 230 biopsie renali di cani (177 casi) e gatti (53 casi), eseguite presso l'Ospedale per Animali da Compagnia ANUBI®, nel periodo 1996-2007. I dati clinici e di laboratorio, relativi a questi casi, purtroppo non erano sufficientemente omogenei e completi per essere analizzati, a causa di vari fattori; in particolare, non tutti i gatti riferiti avevano la stessa tipologia di esami ematologici, biochimici, delle urine ed immunologici. Pertanto i dati analizzati si basavano essenzialmente sulla valutazione istopatologica delle lesioni e sulla correlazione con la classificazione della International Renal Interest Society (IRIS),[3] effettuata servendosi del valore della creatinina ematica. Le biopsie sono state esaminate utilizzando colorazioni standard per la microscopia ottica quali Ematossilina-Eosina (H-e), Tricromica di Masson, Acido periodico di Schiff (PAS) e Rosso Congo, eseguita in caso di necessità. I dati sono stati analizzati ed è emersa una correlazione positiva tra il punteggio IRIS assegnato e la gravità della lesione istopatologica, confermando come ad un punteggio IRIS alto corrisponda un animale con gravi lesioni renali. L'aspetto particolare di questo studio è stato che, sulle 53 biopsie di gatti considerate, i casi in cui i glomeruli erano visibilmente coinvolti rappresentavano il 58%, con lesioni istopatologiche costituite da glomerulopatie membranose e/o membranoproliferative (Fig. 1), mentre solo nel 36% era colpito l'interstizio; nel 6% dei casi le lesioni erano per lo più tubulari (Fig. 2).

È noto dalla letteratura che la patologia glomerulare è decisamente più frequente nei cani che nei gatti, in cui la causa più comune di CKD è di tipo tubulo-interstiziale.[2,4,5,6] Sulla base di questa premessa, l'obiettivo del presente lavoro è stato studiare la prevalenza di proteinuria renale primaria e di altri fattori associati alla funzionalità renale nei gatti. Gli animali analizzati erano stati visitati nell' Ospedale per Animali da Compagnia ANUBI® per problemi dell'apparato urinario, nel periodo 2005-2011; in particolare sono stati presi in considerazione i gatti valutati per CKD, sui quali sono state eseguite indagini ematologiche, ematochimiche e delle urine.

"Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il ..... ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il .....".

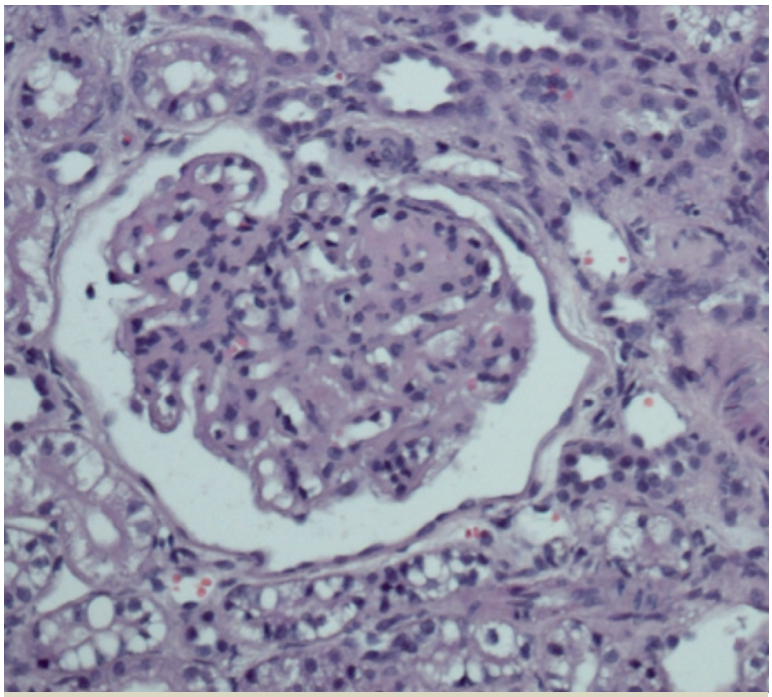

FIGURA 1 - Gatto: glomerulopatia membrano-proliferativa. Ematossilina-Eosina, 200x.

MATERIALI E METODI

Il presente lavoro ha esaminato i parametri clinici di tutti i gatti visitati per patologie renali nel periodo 2005-2011 prendendo in considerazione il valore ematocrito (Hct), la creatinina ematica e l'esame delle urine (corrispondente al primo prelievo di ogni gatto visitato ed incluso nello studio), in particolare la proteinuria valutata tramite il rapporto PU/CU (Proteine Urinarie/Creatinina Urinaria) ed il peso specifico. Quando erano disponibili, sono stati valutati anche i valori del fosforo e del potassio ematici. Non sono stati analizzati i dati di pressione arteriosa (*non invasive blood pressure* o NIBS) per la mancanza di informazioni, soprattutto nei casi relativi ai primi anni di indagine. L'attenzione è stata principalmente focalizzata sull'individuazione della eventuale presenza di proteinuria in gatti con malattia renale.

Tutte le indagini sono state eseguite presso il laboratorio di analisi dell'ospedale ANUBI®.

Per l'esame ematologico è stato usato uno strumento CELL-DYN® 3700 (Abbott). L'ematochimica è stata eseguita tramite il sistema di Chimica Clinica ILab 300 Plus® (Instrumentation Laboratory SpA, Viale Monza 338, 20129 Milano), sottoposto a controllo di qualità in accordo con le "buone pratiche di laboratorio".

Le urine sono state raccolte tramite cistocentesi (nella maggior parte dei casi) o minzione spontanea durante la visita (8 casi). È stato eseguito l'esame chimico-fisico tramite sistema semiquantitativo a cartine (Biostix-10/B, Biosigma Srl, via Valletta 6, 30010 Cona, Venezia) con valutazione di pH, glucosio, bilirubina, corpi chetonici, sangue, emoglobina, proteine. Le cartine virano di colore in funzione dei vari reagenti specifici per ogni valore considerato.[7] Il peso specifico è stato valutato tramite rifrattometro. Il sedimento urinario, dopo centrifugazione di una aliquota di 5ml di urina a 1500gpm per 5', ed eliminazione del surnatante (lasciando circa 0.5ml di urina e sedimento), è stato colorato con KowaStain® (Hycor Biomedical Inc. Garden Grove, CA. USA). Una goccia è stata immessa in camera apposita su vetrini a celle per urine (Pentasquare® per sedimenti urinari a 10 posti. ROLL s.a.s. Pieve di Sacco, Italy) e valutata al microscopio a 20X e 40X. La presenza di sedimento attivo (presenza di eritrociti o leucociti > 5 a 40X) veniva considerato elemento di esclusione dallo studio, in quanto l'eventuale proteinuria poteva derivare da processi infiammatori localizzati in altri tratti dell'apparato urinario e quindi essere non di origine renale pura. Va inoltre considerato che la presenza di ematuria e piuria moderate non inficiano significativamente i valori di PU/CU.[8] La proteinuria è stata valutata tramite il rapporto PU/CU in cui la creatinina nelle urine è stata quantificata con la stessa metodologia della creatinina ematica, diluendo 1:10 con doppi controlli. La proteinuria è stata quantificata tramite determinazione colorimetrica diretta, con pirogallolo red, delle proteine totali nelle urine. I parametri di riferimento sono stati: a) normale con rapporto PU/CU < 0.2; b) borderline con rapporto PU/CU tra 0.2 e 0.4; c) proteinurico con PU/CU > 0.4.[9,10]

L'attenzione è stata focalizzata soprattutto sulla correlazione tra il rapporto PU/CU ed il tasso

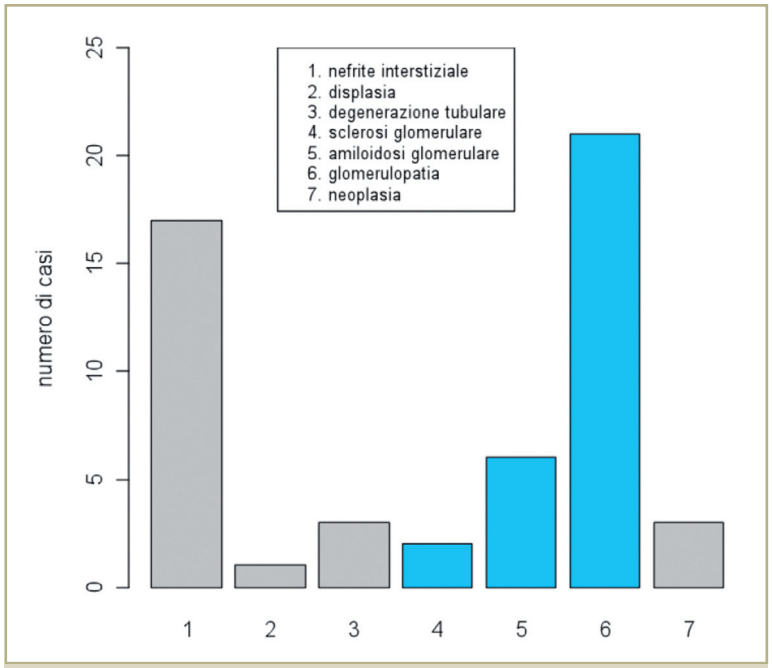

FIGURA 2 - Distribuzione delle lesioni istopatologiche nelle biopsie renali di 53 gatti (Declame, 2008). In azzurro le lesioni a carico del glomerulo renale.

ematico di creatinina (classificazione IRIS) e la correlazione tra proteinuria e peso specifico urinario.

VALUTAZIONI STATISTICHE

Per mezzo del software R (http://www.R-project.org) è stata realizzata un'analisi descrittiva dei dati. La correlazione tra variabili ordinali è stata valutata con il metodo non parametrico di Spearman, mentre l'associazione tra variabili dipendenti ordinali e variabili indipendenti categoriche (stadi IRIS) è stata studiata per mezzo del test di Kruskal-Wallis. Il livello di significatività è stato settato a $p<0.05$.

RISULTATI

Su 195 gatti (119 maschi e 76 femmine) con sintomi di CKD, visitati presso l'Ospedale per Animali da Compagnia ANUBI®, 58 (29,74%) sono risultati proteinurici, con PU/PC > 0.4[9]. Quest'ultimo gruppo di soggetti proteinurici era costituito da 35 maschi e 23 femmine (Fig. 3); l'età media è risultata essere di 3,2 anni, con un *range* compreso tra 4 mesi a 19 anni. Il valore medio del rapporto PU/CU era 1,33 ± 1,12. La maggioranza dei gatti valutati presentava CKD a vari stadi IRIS, e precisamente 8 casi di IRIS stadio 1, 12 casi IRIS stadio 2, 8 casi IRIS stadio 3, e 24 casi IRIS stadio 4. Quattro casi erano associabili ad AKI (Acute Kidney Injury); di 2 casi mancavano dettagli (valore della creatinina) per questa classificazione (Fig. 4). Di questi 58 gatti, 12 sono stati sottoposti ad eutanasia entro pochi giorni dalla valutazione; 10 sono sopravvissuti da 1 mese a due anni dopo l'indagine; 7 sono attualmente vivi e sotto controllo; 29 non hanno *follow up* (per lo più si tratta di casi inviati per consulto e di cui non si è riusciti a seguire il decorso).
È stata riscontrata una correlazione negativa statisticamente significativa fra rapporto PU/CU e peso specifico urinario (rho=-0.45, $p<0.001$) (Fig.5) ed una correlazione positiva altamente significativa fra valori del fosforo e creatinina ematica (rho=0.72, $p<0.001$) (Fig. 6a). Il valore mediano di fosforo differisce in modo significativo tra gli stadi IRIS ($p<0.01$) (Fig. 6b). Comparando il rapporto PU/CU con la creatinina si ha una correlazione positiva non significativa (rho=0.25, p=0.068). Non si è riscontrata significatività statistica fra rapporto PU/CU e Hct ($p = 0.47$). Per quel che concerne il potassio, il valore mediano differisce in modo non significativo tra i gruppi IRIS (p=0.71), pur osservandosi una lieve diminuzione dei valori col progredire dello stadio IRIS. Nella tabella 1 è rappresentata l'analisi descrittiva dei parametri esaminati.

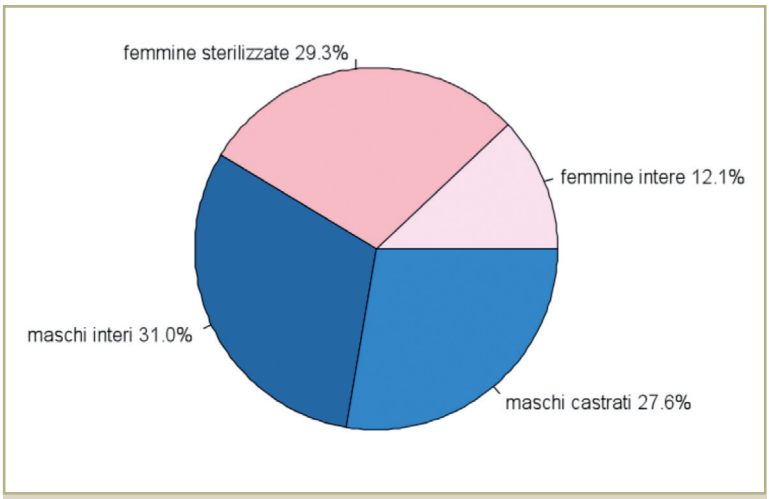

FIGURA 3 - Genere dei gatti inclusi nello studio.

DISCUSSIONE

La proteinuria renale primaria rappresenta un aspetto della patologia renale che può assumere livelli di gravità molto variabili, in relazione alla perdita proteica stessa, da molto gravi (es. sindrome nefrosica) a quadri asintomatici in casi di perdite proteiche moderate. La proteinuria renale può essere di origine glomerulare, tubulare, o di entrambi[11] e, sulla base delle attuali conoscenze, rappresenta l'aspetto patologico più importante delle malattie renali.
Il glomerulo renale, in condizioni fisiologiche, permette l'eliminazione di molecole di varie dimensioni con peso molecolare inferiore a circa 69 kDa, al fine di evitare la perdita di proteine, in particolare di albumina. Come è noto, ciò avviene grazie alla particolare struttura anatomica dei capilla-

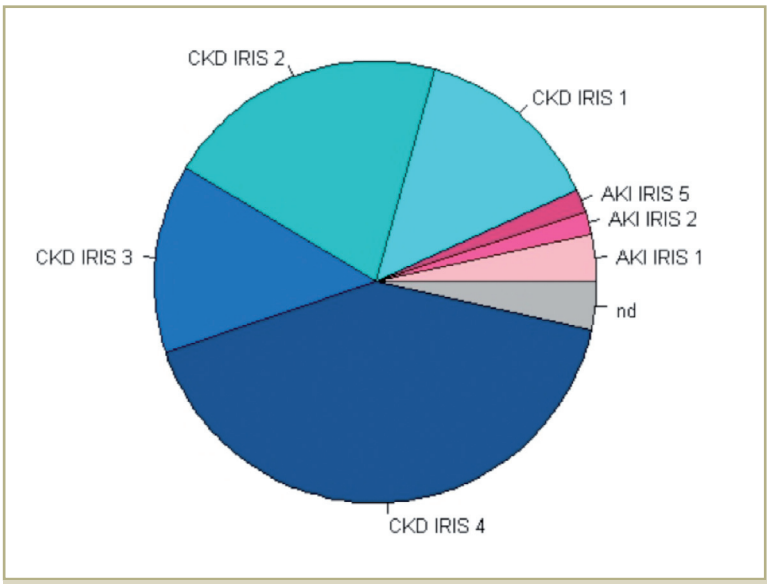

FIGURA 4 - Suddivisione dei 58 gatti studiati in base alla classificazione CKD ed AKI secondo IRIS; nd = non diagnosticate.

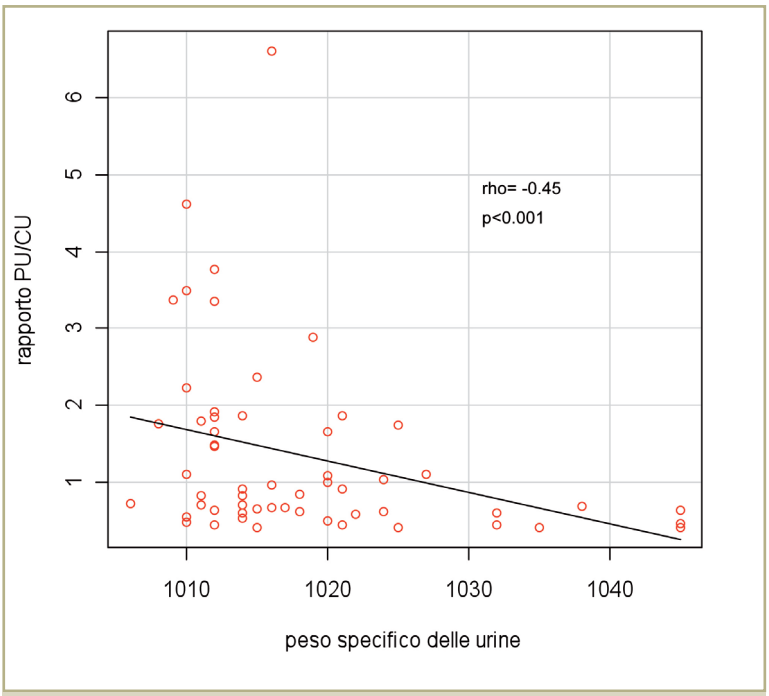

FIGURA 5 - Diagramma a dispersione indicante la correlazione negativa tra la proteinuria, valutata tramite rapporto PU/CU, ed il peso specifico delle urine, nel campione di gatti analizzato.

ri glomerulari, della membrana basale glomerulare e di specifiche fenestrature, determinate dall'intersezione dei processi peduncolati dei podociti, in associazione alla carica elettrica negativa sui bordi di queste strutture, che provvedono a formare un robusto ed efficiente filtro glomerulare. In condizioni fisiologiche, proteine di piccole dimensioni, o frazioni delle medesime, passano il filtro glomerulare, ma vengono riassorbite a livello dei tubuli prossimali con specifici meccanismi di trasporto.

La proteinuria glomerulare si verifica solamente nei nefroni con podociti danneggiati e rappresenta il sintomo più precoce di danno emodinamico renale.[12]

La proteinuria è un fattore prognostico negativo nel gatto affetto da patologia renale cronica (CKD),[13,14,15]con riduzione del tempo di sopravvivenza. Anche l'ipertensione sistemica sembra essere un fattore importante che influenza la proteinuria e l'evoluzione della CKD. Tuttavia a differenza di quanto dimostrato nel cane,[16] la gestione dell'ipertensione del gatto non sembra essere un fattore predittivo di sopravvivenza,[14,17] mentre l'entità della proteinuria nei gatti ipertensivi è un fattore che incide sulla durata della vita.[17]

Oltre ad essere indice di danno glomerulare o, in minor misura, tubulare, la proteinuria sembra essere un fattore che tende a peggiorare il danno renale a seguito dell'innesco di meccanismi che favoriscono i processi infiammatori e fibrotici del nefrone; ciò si verifica tramite l'attivazione di fattori di trascrizione come il NF-κB (Nuclear Factor-kappa B) e l'alterata regolazione di geni pro-infiammatori e pro-fibrotici.[18] Un'altra conseguenza della proteinuria è la differenziazione delle cellule epiteliali tubulari in miofibroblasti, mediata dall'aumento di TGF-β (Trasforming Growth Factor-β) che provoca aumento di matrice extracellulare e conseguentemente fibrosi.[19]Altri fattori che possono intervenire sono l'endotelina-1 o altre molecole che attraggono cellule infiammatorie come granulociti, monociti e macrofagi. Pertanto i meccanismi tramite i quali la proteinuria provoca l'evoluzione del danno renale è multifattoriale, coinvolgendo svariati processi che portano al danno cellulare.

Nel gatto l'incidenza della proteinuria risulta esse-

TABELLA I
Analisi descrittiva dei parametri analizzati nei 58 gatti proteinurici.

parametro	numero casi	media	deviazione standard	quartili					dati mancanti
				0%	25%	50%	75%	100%	
HCT (%)	54	30.79	9.02	10.8	25.62	30.9	36.9	55.3	4
Creatinina (mg/dl)	56	4.59	3.8	0.31	21.8	3.4	6.28	18.9	2
PU/CU (mg/dl)	58	1.3	1.12	0.41	0.6	0.83	1.8	6.7	0
Peso specifico urinario (rifrattometro)	58	1018	9.9	1006	1012	1015	1021	1045	0
Fosforo (mg/dl)	36	9.5	6.2	3.29	5.9	7.9	11.2	33.04	22
Potassio (mEq/l)	39	4.18	1.3	2.13	3.4	4.2	4.6	8.28	19

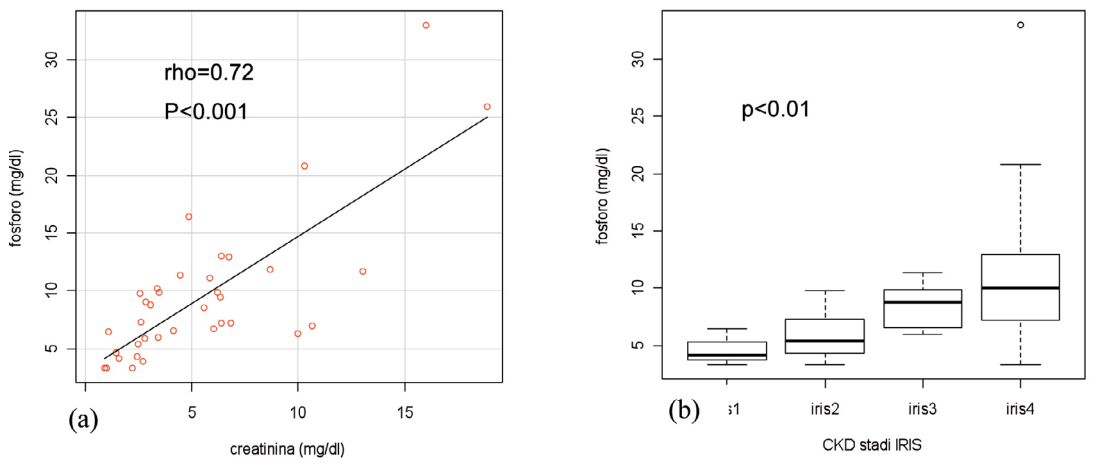

FIGURA 6 - **(a)** Diagramma a dispersione indicante la correlazione positiva tra valori di fosforo (mg/dl) e creatinina (mg/dl), **(b)** boxplot della distribuzione dei valori di fosforo (mg/dl) nei diversi stadi CKD IRIS.

re alquanto minore rispetto al cane,[1] in quanto la lesione cronica è più di tipo interstiziale che glomerulare. Ciononostante il numero di gatti proteinurici riscontrati nel presente studio è considerevole, così come la percentuale di glomerulopatie rilevate nel precedente studio eseguito sulle biopsie renali.[2]

La proteinuria è un marker urinario che può permettere la diagnosi di danno renale molto precoce, da qui la necessità di effettuare i dovuti controlli sulle urine nei pazienti considerati a rischio di sviluppare patologie renali, qualunque sia l'eziologia.

La proteinuria può essere diagnosticata con vari metodi:

1. cartina o dipstick - metodo semiquantitativo - contenente un reagente che agisce strettamente con l'albumina, ma non reagisce con alcune globuline (es: proteine di Bence Jones) e può dare falsi positivi in urine alcaline;
2. test di precipitazione con l'acido sulfosalicilico (SSA), metodo semi-quantitativo, che non offre particolari vantaggi rispetto alle cartine/dipstick;
3. elettroforesi su gel di agarosio di urine denaturate con sodio dodecil solfato. Si tratta di un metodo qualitativo che permette la differenziazione fra proteinuria glomerulare, tubulare e mista. Ha dei costi maggiori e tempi di esecuzione più lunghi;[20]
4. valutazione della microalbuminuria, tramite test quantitativo ELISA che permette la valutazione di albumina in quantità molto più basse che tramite cartina/dipstick;[21]
5. rapporto Proteine Urinarie/Creatinina Urinaria (PU/CU). Valutazione quantitativa delle protei-

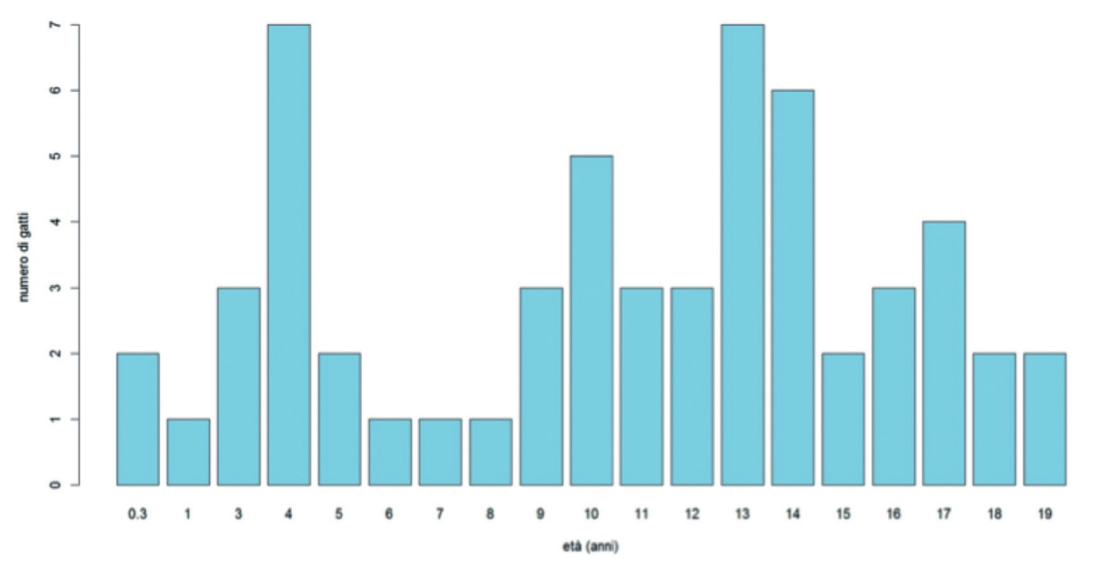

FIGURA 7 - Distribuzione dei casi di proteinuria nei 58 gatti studiati in funzione dell'età.

ne e creatinina urinaria, usando la stessa unità di misura (mg/dl).[22] L'esame viene eseguito su un campione estemporaneo di urina;

6. rapporto Albumine Urinarie/Creatinina Urinaria. Valutazione simile alla precedente utilizzando i valori di albumina e creatinina nelle urine.

Il rapporto PU/CU nelle urine è risultato essere il metodo che unisce affidabilità, semplicità e costi ridotti, pertanto è il metodo più diffuso e consigliato per la valutazione della proteinuria.[9] Nel gatto il valore border-line indicato è 0,4; esso diventa molto più significativo se associato a peso specifico basso.[10] Questo aspetto si conferma anche nei casi analizzati nello studio. Infatti, è stata riscontrata una significativa associazione negativa fra rapporto PU/CU e peso specifico delle urine.
Anche se non oggetto principale dello studio, un altro dato interessante è l'evidente significatività riscontrata nell' associazione tra fosforo e creatinina e stadio IRIS, a conferma dell'elevato valore predittivo negativo del valore elevato di fosforo ematico in caso di CKD ed AKI.[23,24]. Infine la distribuzione dei casi in funzione dell'età è risultata variabile, e non è stato possibile definire un'età a rischio per lo sviluppo di proteinuria (Fig. 7).
Poiché la proteinuria è un fattore predittivo negativo sulla evoluzione della CKD, è molto importante ricorrere alle opportune scelte terapeutiche per limitare l'evoluzione della patologia renale. È stato abbondantemente provato come la dieta sia un elemento estremamente importante nel prolungamento della vita di gatti con CKD.[4,25,26]
Gli ACEInibitori (*Angiotensin Converting Enzime Inhibitors*), bloccando il sistema renina-angiotensina ed inibendo la produzione di aldosterone, determinano un rilasciamento delle arteriole del glomerulo in particolare di quella efferente, provocando una diminuzione della ipertensione glomerulare e, di conseguenza, una riduzione della proteinuria. L'effetto antiproteinurico del benazepril è stato dimostrato su casi clinici di CKD sviluppatisi per via naturale: l'efficacia si è dimostrata maggiore in pazienti con elevati valori di proteinuria prima della terapia.[27,28]
L'ACVIM (*American College of Veterinary Internal Medicine*) *Proteinuria Consensus Group* ha sviluppato alcuni suggerimenti per la riduzione della proteinuria in cani e gatti con CKD negli stadi da 1 a 4. L'intervento terapeutico è indicato quando il rapporto PU/PC supera il valore 2 in cani e gatti con CKD stadio IRIS 1, e quando il rapporto supera 0.4 nei gatti con CKD stadi IRIS da 2 a 4.[10] È attualmente ben noto in medicina umana che la riduzione terapeutica della proteinuria, tramite la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, migliora gli effetti negativi della proteinuria a carico dei reni.[12] L'ACEInibitore determina anche diminuzione della pressione arteriosa, con una efficacia minore tuttavia di altri farmaci più specifici, soprattutto nel gatto, come l'amlodipina, che è una diidropiridina, calcio-antagonista. Uno studio eseguito su gatti ipertensivi trattati con amlodipina ha dimostrato la diminuzione della proteinuria, come conseguenza della diminuzione della pressione sistemica.[17] Nell'uomo si usa associare gli antagonisti dei recettori dell'Angiotensina II per bloccare anche quelle frazioni che sfuggono all'effetto degli ACEInibitori. Molecole come il losartan e l'irbesartan sono state studiate, tuttavia è ancora da dimostrare la loro sicurezza, efficacia e vantaggio terapeutico, nel cane e nel gatto.[12]

CONCLUSIONI

La valutazione sistematica della proteinuria nel gatto non è ancora particolarmente diffusa nelle indagini di routine delle patologie renali. Ciò dipende soprattutto dal fatto che le patologie glomerulari sembrano essere molto meno frequenti in questa specie animale, rispetto a quella canina. Tuttavia, una maggiore attenzione andrebbe posta sulla proteinuria felina, considerato che anche la ricerca pone sempre più attenzione a questo dettaglio clinico. Infatti i valori di proteinuria borderline o patologici, recentemente sono stati riconsiderati dal gruppo IRIS e fissati a livelli numerici lievemente più bassi di quanto non fosse stato definito all'inizio dello studio stesso, alcuni anni fa. La prevalenza di proteinuria individuata nel presente studio è certamente rilevante, anche se si riferisce ad una popolazione di gatti affetti da CKD. I nostri risultati confermano l'importanza del rapporto fra peso specifico e proteinuria nella valutazione delle patologie renali. Gli autori ritengono quindi che i risultati di questo studio possano dare sufficienti indicazioni sul fatto che la proteinuria renale primaria sia un aspetto diagnostico da tenere in considerazione anche nella specie felina.

Parole chiave
Gatto, rene, CKD, proteinuria

Proteinuria in cats with renal disease: an epidemiologic investigation

Summary
Introduction and aim of the study: *Primary renal proteinuria is an important marker of kidney function and it is diagnosed more frequently in the Dog than in the Cat, in spite of the fact that cats show an important amount of kidney diseases. For this reason a study has been developed to evaluate the proteinuria in CKD cats, through a retrospective analysis on cats consulted at the ANUBI® Ospedale per Animali da Compagnia, in the period 2005-2011.*
Materials and methods: *The cases have been se-*

lected and evaluated following the IRIS (International Renal Interest Society) guidelines. The hematocrit (Hct), blood creatinine, and urinalysis, in particular the Urine Protein/Urine Creatinine (UPC) ratio and the urine specific gravity have been evaluated. Reference values for UPC were: a) normal with UPC <0.2; b) borderline with UPC between 0.2 and 0.4; c) proteinuric with UPC >0.4. When available, also blood phosphorus and potassium values have been evaluated. Attention has been particularly focused on correlations between UPC and blood creatinine and between proteinuria and urine specific gravity.

Results: *On 195 selected cats with CKD, 58 (29.74%) cats resulted proteinuric, with a UPC ratio > 0.4.*

Discussion: *A statistically relevant number of proteinuric cats has been found in the investigated population of cats showing signs of CKD, as well as a significant negative correlation between UPC and urinary specific gravity.*

Key words

Cat, kidney, CKD, proteinuria.

BIBLIOGRAFIA

1. Minkus G, Reusch C, Horauf A, *et al.* Evaluation of renal biopsies in cats and dogs-histopathology in comparison with clinical data. *Journal of Small AnimalPractice* 1994, 35: pp.465-472.
2. Declame V. Biopsie renali nel cane e nel gatto: indagine patologica retrospettiva e correlazione clinica. Tesi di Laurea. Università degli Studi di Torino, Facoltà di Medicina Veterinaria, Dipartimento di Patologia animale, Sezione di Patologia Generale e Anatomia Patologica Veterinaria. 2008.
3. International Renal Interest Society (IRIS): www.iris-kidney.com
4. Elliot J., Barber P. Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *Journal of Small Animal Practice.* 1998, 39: pp. 78-85.
5. DiBartola S., Rutgers H., Zack P., *et al*. Clinico pathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases (1973-1984). *Journal of American Veterinay Medical Association.* 1987, 190: pp.1196-1202.
6. Lulich J., Osborne C. A., O'Brien T.*et al*. Feline renal failure: question, answers, questions. *Compendium of Continuing Education for the Practicing Veterinarian.* 1992, 14: pp.127-152
7. Fry, M. M.: Urinalysis. In *Nephrology and Urology of Small Animals*. Eds. Bartges J. and Polzin D.J. Wiley-Blackwell, Oxford. 2011, p. 46-57.
8. Vaden S.L., Pressler B.M., Lappin M.R., *et al.* Effects of urinary tract inflammation and sample blood contamination on urine albumin and total protein concentration in canine urine samples. *Veterinary Clinical Pathology*. 2004; 33, pp.14-19.
9. Elliott J., Watson A.D.J. Chronic Kidney Disease: Staging and Management. In Kirk's *Current Veterinary Therapy, XIV ed.* Eds. Bonagura J. D., Twedt D.C. Saunders Elsevier St. Louis, MO. USA. 2009, pp.883-892.
10. Lees G. E., Brown S. A., Elliott J.,*et al*. L. Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animals) *Journal of Veterinary Internal Medicine.*2005,19, pp.377-384.
11. Syme H., Elliott J. Proteinuria and Microalbuminuria. In *Nephrology and Urology of Small Animals*. Eds. Bartges J. and Polzin D.J. Wiley-Blackwell, Oxford. 2011, p. 410.
12. Polzin D. J. Chronic kidney disease. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine Diseases of the Dog and Cat.* 7th ed. Eds S. J. Ettinger and E. D. Feldman. Elsevier Saunders, St Louis, MO, USA. 2010.pp.1990-2021.
13. Kuwahara Y., Ohba Y., Kitoh, K. *et al*. Association of laboratory data and death within one month in cats with chronic renal failure. *Journal of Small Animal Practice.* 2006. 47: pp.446-450.
14. Syme H.M., Markwell P.J., Pfeiffer D., *et al*. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2006. 20: pp.528-535.
15. King J.N., Tasker S., Gunn-Moore D.A.,*et al*. Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 2007. 21: pp.906-916.
16. Jacob F., Polzin D.J., Osborne C.A.,*et al*. Evaluation of the association between initial proteinuria and morbidity rate or death in dogs with naturally occurring chronic renal failure. *Journal of American Veterinay Medical Association.* 2005, 226: pp.393-400.
17. Jepson R.E., Elliott J., Brodbelt D., *et al*. Effect of control of systolic blood pressure on survival of cats with systemic hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine.*2007. 21: pp.402-409.
18. Abbate M., Zoja C., Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *Journal of American Society of Nephrology.* 2006,17: pp.2974-2984.
19. Yang J., Liu Y. Dissection of key events in tubular epithelial to myofibroblast transition and its implications in renal interstitial fibrosis. *American Journal of Pathology.* 2001,159: pp.1465-1475.
20. Zini E., Bonfanti U., Zatelli A.Diagnostic relevance of qualitative proteinuria evaluated by use of sodium dodecyl sulfate-agarose gel electrophoresis and comparison with renal histologic findings in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 2004,65(7): pp.964-71.
21. Grauer G. Comparison of conventional urine protein test strips and a quantitative ELISA for the detection of canine and feline albuminuria. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2004,18 (Abstract): p.418.
22. Grauer G.Proteinuria: Implication for Management. In Kirk's *Current Veterinary Therapy,* XIV ed. Eds. Bonagura J. D., Twedt D.C. Saunders Elsevier St. Louis, MO. USA.2009, p.860.
23. Barber P., Rawlings J.M., Markwell P.J., *et al*. Effect of dietary phosphate restriction on renal secondary hyperparathyroidism in the cat. *Journal of Small Animal Practice* .1999, 40:62-70.
24. Segev G., Kass P.H., Francey T., *et al*. A novel clinical scoring system for outcome prediction in dogs with acute kidney injury managed by hemodialysis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2008, 22: pp 301-308.
25. Plantinga E.A., Everts H., Kastelein A.M.C., *et al*. Retrospective study of the survival of cats with acquired chronic renal insufficiency offered different commercial diets. *Veterinary Research.* 2005, 157: pp185-187.
26. Ross S.J., Osborne C.A., Kirk C.A., *et al*. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic kidney disease in cats. *Journal of American Veterinary Medical Association.* 2006, 229: pp. 949-957.
27. King J.N., Gunn-Moore D. A., Tasker S., *et al*.Tolerability and efficacy of benazepril in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine.*2006,20: pp.1054-1064.
28. Mizutani H., Koyama H., Watanabe T., *et al*. Evaluation of the clinical efficacy of benazepril in the treatment of chronic renal insufficiency in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2006,20: pp.1074-1079.