

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2010-2011

**DIABETES MELLITUS, DIABETES KETOACIDOSE EN PANCREATITIS BIJ DE KAT :  
LITERATUURSTUDIE EN CASE REPORT**

door

Kurt SEEUWS

Promotor: Dierenarts Geert Paes

Medepromotor: Prof. Dr. Sylvie Daminet

Literatuurstudie en case report in

het kader van de Masterproef

*De auteur en de promotoren geven de toelating deze studie als geheel voor consultatie beschikbaar te stellen voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting de bron uitdrukkelijk te vermelden bij het aanhalen van gegevens uit deze studie. Het auteursrecht betreffende de gegevens vermeld in deze studie berust bij de promotoren. Het auteursrecht beperkt zich tot de wijze waarop de auteur de problematiek van het onderwerp heeft benaderd en neergeschreven. De auteur respecteert daarbij het oorspronkelijke auteursrecht van de individueel geciteerde studies en eventueel bijhorende documentatie, zoals tabellen en figuren. De auteur en de promotoren zijn niet verantwoordelijk voor de behandelingen en eventuele doseringen die in deze studie geciteerd en beschreven zijn.*

## Woord vooraf

In dit voorwoord wil ik de mensen bedanken die mij geholpen hebben om deze masterproef tot een goed einde te brengen.

Allereerst gaat mijn dank uit naar mijn promotor Geert Paes, die met veel geduld en tijd mij bijzonder goed heeft begeleid bij het maken van deze literatuurstudie en case report. Daarnaast ook een dankwoordje aan mijn medepromotor Professor Sylvie Daminet voor het nakijken van deze masterproef.

Ook wil ik de eigenares van Momo bedanken voor de tijd die ze wou vrijmaken om te antwoorden op mijn vragen.

Natuurlijk kan ik de hulp en de steun die mijn ouders mij gegeven hebben tijdens deze zes jaren nooit vergeten en daarvoor ben ik hun zeer dankbaar. Een speciaal woordje van dank gaat uit naar mijn jongste zus, die mij met veel geduld en hulp door deze toch zware diergeneeskundige opleiding heeft bijgestaan.

Ook mijn oudere zus en haar gezin die mij altijd zijn blijven steunen en in mij geloofden, verdienen een dikke merci.

Tenslotte wil ik ook een woordje van dank uiten aan Sooike, Dende, Yamcha en Ferre voor hun steun die ze mij hebben gegeven.

## INHOUDSOPGAVE

SAMENVATTING .....	1
I. INLEIDING.....	2
II. LITERATUURSTUDIE.....	3
A. DIABETES MELLITUS .....	3
A.1. Pathofysiologie.....	3
A.2. Classificatie .....	5
A.3. Diagnose .....	8
A.3.1. Anamnese .....	8
A.3.2. Lichamelijk onderzoek.....	9
A.3.3. Laboratoriumonderzoek .....	9
A.4. Behandeling .....	10
A.4.1. Insulinetherapie .....	11
A.4.1.a. <i>Porciene lente insuline (Caninsuline®)</i> .....	11
A.4.1.b. <i>Glargine (Lantus®)</i> .....	12
A.4.2. Dieettherapie .....	12
A.4.3. Orale hypoglycemische medicatie .....	14
A.4.4. Opvolging van de diabetespatiënt.....	14
A.5. Prognose .....	16
B. DIABETES KETOACIDOSE .....	16
B.1. Pathofysiologie.....	16
B.2. Diagnose .....	17
B.3. Behandeling .....	18
B.4. Prognose .....	20
C. PANCREATITIS.....	20
C.1. Pathofysiologie.....	20
C.2. Classificatie .....	22
C.3. Diagnose .....	24
C.3.1. Signalement, anamnese en klinische symptomen .....	24
C.3.2. Lichamelijk onderzoek .....	25
C.3.3. Laboratoriumonderzoek .....	25
C.3.4. Medische beeldvorming.....	27
C.3.5. Histopathologie .....	28
C.4. Behandeling .....	29
C.4.1. Vloeistoftherapie .....	29
C.4.2. Voeding.....	30
C.4.3. Analgesie .....	31

C.4.4. Anti-emetica .....	31
C.4.5. Antibiotica .....	32
C.4.6. Andere behandelingen.....	32
C.5. Prognose.....	32
III. CASUS .....	33
A. SIGNALEMENT .....	33
B. ANAMNESE .....	33
C. LICHAMELIJK ONDERZOEK.....	33
D. PROBLEEMLIJST.....	34
E. DIFFERENTIAALDIAGNOSEN .....	34
E.1. Polyurie/polydipsie .....	34
E.2. Braken.....	35
E.3. Zeer milde azotemie.....	37
E.4. Milde hyperglycemie .....	37
E.5. Milde hyperalbuminemie .....	37
E.6. Samenvatting differentiaaldiagnosen.....	38
F. DIAGNOSTISCH PLAN.....	38
F.1. Bloedonderzoek .....	38
F.2. Urineonderzoek .....	39
F.3. Medische beeldvorming .....	39
G. RESULTATEN .....	39
H. PROBLEEMLIJST RESULTATEN VERDER ONDERZOEK.....	42
I. DIFFERENTIAALDIAGNOSEN VERDER ONDERZOEK.....	42
I.1. Matige azotemie .....	42
I.2. Ernstige hyperglycemie en gestegen fructosamineconcentratie.....	42
I.3. Ernstige glucosurie .....	42
I.4. Milde metabole acidose.....	43
I.5. Ernstige leukocytose .....	43
I.6. Matige hyperfosfatemie .....	44
I.7. Ernstige hypertriglyceridemie en hypercholesterolemie.....	44
I.8. Milde proteïnurie.....	45
I.9. Ernstige pyurie.....	45
I.10. Milde hypoalbuminemie.....	45
I.11. Milde hypercalcemie.....	46
I.12. Vergrote linkerpancreaslobe en hyperechogeniciteit peripancreatisch mesenterium.....	46
I.13. Alveolair longpatroon.....	46
I.14. Conclusie differentiaaldiagnosen verder onderzoek .....	47
J. DIAGNOSE .....	47

K. BEHANDELING .....	47
K.1. Vloeistoftherapie .....	47
K.2. Dieet .....	47
K.3. Insulinetherapie .....	48
K.4. Behandeling van gastro-intestinale complicaties .....	50
K.5. Analgesie .....	50
K.6. Antibiotica .....	50
K.7. Overige behandelingen .....	50
L. OPVOLGING VAN DE PATIËNT .....	50
L.1. Hospitalisatieperiode 1 (5 januari 2008 – 11 januari 2008) .....	50
L.2. Hospitalisatieperiode 2 (20 januari 2008 – 21 januari 2008) .....	53
L.3. Hospitalisatieperiode 3 (4 februari 2008 – 5 februari 2008) .....	54
L.4. Bloedglucosedagcurve 3 (18 februari 2008) .....	55
L.5. De situatie van Momo in het heden .....	55
IV. EINDBESPREKING .....	56
V. LITERATUURLIJST .....	58

## **SAMENVATTING**

Een zeventien jaar oude kattin, waarvan vermoed werd dat ze een chronische nierziekte had, werd doorverwezen naar de de universitaire dierenkliniek van Merelbeke omwille van PU/PD, sufheid, anorexie en braken. De kat had een hyperglycemie en hyperalbuminemie en een zeer milde azotemie. Op basis van een ernstige hyperglycemie en glucosurie, ernstige hypercholelestromie en hypertriglyceridemie, aanwezigheid van een milde metabole acidose, echografisch onderzoek van het abdomen en uitsluiting van andere onderliggende oorzaken, werd de diagnose gesteld van diabetes mellitus, diabetes acidose en pancreatitis. Na hospitalisatie en dankzij vloeistoftherapie, insulinothérapie, antibiotica, dieet, analgetica, eetluststimulerende middelen, H2-antagonisten en antiemetica was de kat algemeen terug veel beter en moest ze enkel nog behandeld worden voor haar diabetes mellitus met insulinothérapie en een diabetesdieet. Eén jaar na het stellen van de diagnose ging de kat in remissie voor haar diabetes mellitus, maar de kat is nadien echter terug hervallen en wordt momenteel terug behandeld voor diabetes mellitus.

## I. INLEIDING

Diabetes mellitus (DM) is een veel voorkomende endocrinologische stoornis bij de kat met een incidentie variërend van 0,25% tot 2,00% (Panciera et al., 1990; Rieder et al., 2008). DM wordt veroorzaakt door een functiestoornis of degeneratie van de bètacellen van de pancreas (Rucinsky et al., 2010). De meest voorkomende vorm van feliene DM is sterk gerelateerd aan type 2 DM bij de mens, dat duidelijk geassocieerd is met het eetpatroon en de levensstijl van de patiënt (Rios en Ward, 2008a). Door de toenemende inactiviteit en incidentie van obesitas onder de kattenpopulatie wordt, net zoals bij de mens, een stijging waargenomen van de prevalentie van DM (Prahl et al., 2007). De ziekte wordt gekarakteriseerd door persisterende hyperglycemie en glucosurie (Rios en Ward, 2008b). De meest voorkomende klinische symptomen zijn polyurie/polydipsie (PU/PD), gewichtsverlies en polyfagie (Rand en Marshall, 2005). De behandeling van DM vergt veel tijd en inspanning van zowel eigenaar als dierenarts. De dierenarts moet de eigenaar duidelijk informeren aangaande de ziekte, de te geven medicatie en het te volgen dieet (Rucinsky et al., 2010). De prognose van DM bij de kat is over het algemeen goed. Een ernstige complicatie van DM is diabetes ketoacidose (DKA) dat als levensbedreigend moet worden aanzien (Bruskiewicz et al., 1997). DKA wordt gekarakteriseerd door de aanwezigheid van metabole acidose met ketonurie of ketonemie en klachten van lethargie, anorexie en braken bovenop de klachten van DM. De prognose van DKA is zeer afhankelijk van de aandoeningen die ermee gepaard gaan.

Pancreatitis is de meest frequent voorkomende aandoening van de exocriene pancreas bij de kat (0,6% tot 2,4% van de populatie) (Xenoulis et al., 2008). Het is een ontsteking van het pancreasweefsel, die ontstaat door autodigestie van het orgaan door geactiveerde verteringsenzymen. De exacte pathogenese van pancreatitis is nog onbekend (Zoran, 2006). Pancreatitis bij de kat wordt, net zoals bij de mens, opgedeeld in de acute en chronische vorm. Onderverdeling in de acute of chronische vorm kan enkel op basis van histopathologisch onderzoek van de pancreas. Chronische pancreatitis is de meest voorkomende vorm. Katten met pancreatitis hebben meestal vage symptomen zoals anorexie en lethargie. Daarnaast kan ook braken, gewichtsverlies en diarree aanwezig zijn (Xenoulis et al., 2008). De meest gevoelige test voor de diagnose van feliene pancreatitis is de meting van pancreas lipase immunoreactiviteit (PLI) (Forman et al., 2004). De behandeling van pancreatitis is vooral ondersteunend. De prognose is zeer variabel en dikwijls gereserveerd.

In deze masterproef wordt een literatuurstudie gemaakt van diabetes mellitus, diabetes ketoacidose en pancreatitis bij de kat. Deze drie aandoeningen worden besproken met zicht op de casus van Momo. Momo is een 17-jarige zwaarlijvige binnenhuiskat die jaren tevoren gediagnostiseerd werd met chronische nierziekte en in 2008 binnenkwam op de universitaire dierenkliniek te Merelbeke met klachten van PU/PD, anorexie, lethargie en braken en gediagnostiseerd werd met diabetes mellitus, diabetes acidose en pancreatitis. Hierbij wordt Momo gevolgd vanaf het begin van opname tot aan het ontslag uit de dierenkliniek. Daarbij wordt de anamnese, lichamelijk onderzoek en de gebruikte diagnostische testen en resultaten hieruit besproken. Eveneens wordt aandacht besteed aan de opvolging van de patiënt en de actuele situatie van Momo.



## II. LITERATUURSTUDIE

### A. DIABETES MELLITUS

#### A.1. Pathofysiologie

DM wordt veroorzaakt door een relatief of een absoluut tekort aan insulinesecretie (Rotlewicz et al., 2010). Insuline wordt gesecreteerd door de bètacellen, gelegen in de eilandjes van Langerhans, van de pancreas. Insuline wordt in twee fasen gesecreteerd : een basale fase waarbij insuline aan een relatief constant ritme continu wordt gesecreteerd en een tweede postprandiale fase waarbij insuline wordt vrijgesteld als een respons op glucose uit de opgenomen voeding (Owens en Bolli, 2008). De basale secretie dient om de lipolyse, glycogenolyse en proteolyse te inhiberen (Rios en Ward, 2008a). De postprandiale secretie van insuline is vooral gericht om de productie van glucose door de lever te onderdrukken en om het gebruik van glucose door de spieren te stimuleren. Hierdoor wordt hyperglycemie na nuttigen van de maaltijd voorkomen. Deze postprandiale insulinesecretie verloopt ook in twee fasen. De eerste fase start binnen enkele minuten na opname van glucose en duurt zo'n vijf à tien minuten. Hierbij wordt op voorhand gevormde insuline via exocytose vrijgegeven. De daaropvolgende fase vertoont een traag oplopende secretie van insuline, die afhankelijk is van de hoeveelheid glucose die is opgenomen. Naast glucose en andere suikers zorgen aminozuren en vetzuren eveneens voor stimulatie van insulinesecretie. Dit kan direct gebeuren of indirect via de werking van de incretines. Incretines zijn hormonen, zoals glucagon-like peptide-1 (GLP-1) en gastric inhibitory peptide (GIP), die gesecreteerd worden door endocriene cellen in het gastro-intestinaal kanaal als respons op nutriënten. De incretines worden dan via het bloed vervoerd naar de eilandjes van Langerhans, waar ze zich gaan binden op receptoren van de bètacellen. Door deze binding met hun receptoren zorgen de incretines voor een versterking van de insulinesecretie. Andere stoffen die ook een rol spelen in de stimulatie van insulinesecretie zijn onder andere : gastrine, cholecystokinine, ketozuren, acetylcholine en glucagon. Glucagon is een hormoon dat de gluconeogenese in de lever stimuleert en dat wordt vrijgesteld bij hypoglycemie. De verhouding tussen insuline en glucagon wordt grotendeels bepaald door de bloedglucoseconcentratie (BGC) en in mindere mate door de concentratie aan aminozuren. Glucagon stimuleert de excretie van insuline terwijl insuline op zijn beurt de vrijzetting van glucagon inhibeert. Daarnaast zijn er ook inhibitoren van de insulinesecretie, waaronder somatostatine, adrenaline en noradrenaline (Reusch et al., 2010).

Insuline heeft een halfwaardetijd van drie à vijf minuten en oefent zijn werking uit door te binden op insuline-receptoren (Owens en Bolli, 2008). Deze receptoren zijn glycoproteïne-moleculen die zich bevinden op cellen van verscheidene soorten weefsels in het lichaam, met het grootste aantal ter hoogte van vetweefsel, spieren, het hart en de lever. De stimulatie van insuline-receptoren door insuline zorgt voor activatie van glucosetransporters. Deze transportsystemen zijn nodig omdat glucose op zichzelf de celmembraan niet kan passeren. Een uitzondering hierop is de lever, waar glucose via passieve diffusie kan binnendringen. De belangrijkste transporter voor glucose is GLUT-4, die voornamelijk te vinden is in spieren en vetweefsel (Brennan et al., 2004). GLUT-4 kan ook worden gestimuleerd door fysieke activiteit en dit onafhankelijk van insuline (Rios en Ward, 2008a).

De belangrijkste taak van insuline is de opslag van glucose, aminozuren en vetzuren onder de vorm van respectievelijk glycogeen, eiwitten en vet. Insuline oefent hierdoor vooral een belangrijke functie uit op de lever, de spieren en het vetweefsel. Insuline stimuleert de glycogeensynthese in de lever en

in de spieren door in deze weefsels de glycogeensynthese-activiteit te verhogen. Insuline vergemakkelijkt de omzetting van glucose naar glucose-6-fosfaat via het enzyme glucokinase. Door deze fosforylatie kan glucose niet meer diffunderen vanuit de cellen naar de bloedvaten. Katten hebben geen glucokinase-activiteit in hun lever waardoor ze niet zoveel glucose kunnen opnemen en gebruiken als andere diersoorten (Tanaka et al., 2005). De gluconeogenese wordt door insuline geïnhibieerd. Enerzijds omdat de eiwitsynthese in de perifere weefsels door insuline wordt gestimuleerd, waardoor de beschikbaarheid van aminozuren, nodig voor de gluconeogenese, vermindert. Anderzijds doordat insuline verantwoordelijk is voor een gedaalde activiteit van bepaalde leverenzymen, die zorgen voor de omzetting van aminozuren tot glucose. In vetweefsel zorgt insuline voor de stimulatie van de liposynthese en de inhibitie van de lipolyse. De liposynthese wordt gestimuleerd door activatie van enzymen, die de omzetting van acetyl-CoA naar vetzuren regelen en door stimulatie van het enzyme lipoproteïne lipase waardoor de opname van vrije vetzuren in het vetweefsel wordt verhoogd. De lipolyse wordt geïnhibieerd door inhibitie van lipase. Daarnaast stimuleert insuline de opname van aminozuren, kalium, magnesium en fosfor in de cellen (Rotlewicz et al., 2010).

Bij een tekort aan insuline ontstaat een verhoogde gluconeogenese, een verminderde glucoseopname en een verhoogde proteolyse en lipolyse. De verhoogde proteolyse resulteert in gewichtsverlies, zwakte, slechte wondheling en in een hoger gehalte aan circulerende aminozuren, wat op zijn beurt de gluconeogenese stimuleert. De toegenomen lipolyse zorgt voor een stijging in niet-veresterde vetzuren (NEFA). Deze NEFA's worden naar de lever getransporteerd en daar omgezet in acetyl-CoA. Dit acetyl-CoA wordt normaal gebruikt voor productie van ATP, maar bij een overmaat aan acetyl-CoA wordt deze omgezet tot ketonlichamen. Dit kan dan leiden tot de ontwikkeling van diabetes ketoacidose. Bovendien, doordat de lever een hoge concentratie aan vetzuren moet verwerken en er veel vetzuren vrijkomen in de algemene circulatie, kan leververvetting en hyperlipidemie ontstaan. Daarnaast zal via de lever een versnelde glycogenolyse en gluconeogenese optreden waardoor de BGC gaat toenemen. Glucose dat via de voeding het lichaam binnenkomt, draagt verder bij aan deze hyperglycemie. Naarmate de BGC blijft stijgen, zullen de proximale tubuluscellen van de nier het filtraat van de glomeruli niet meer kunnen reabsorberen. Hierdoor ontstaat glucosurie. Bij katten zien we dit als de bloedglucosespiegel waarden bereikt vanaf 11 à 15 mmol/L. Glucosurie leidt tot osmotische diurese waardoor polyurie ontstaat. Om deshydratatie te voorkomen zal deze polyurie worden gecompenseerd met polydipsie. Door hypoinsulinemie zullen de cellen van het verzadigingscentrum in de ventromediale regio van de hypothalamus geen glucose kunnen opnemen waardoor het hongercentrum in de laterale regio van de hypothalamus niet zal worden geïnhibieerd. Dit resulteert in polyfagie (Reusch et al., 2010).

De effecten van hyperglycemie kunnen opgedeeld worden in drie stadia : insulineresistentie, uitputting van de bètacellen en glucose-toxiciteit. Bij insulineresistentie wordt een verminderde biologische respons gezien op een normale hoeveelheid gesecreteerd insuline. Insulineresistentie zorgt niet alleen voor een gebrekkige opname van glucose door insulinegevoelige cellen, maar stimuleert ook de lever tot overschakeling van glycolyse naar gluconeogenese. Hierdoor stijgt de bloedglucosespiegel. De insulineresistentie kan aanvankelijk nog worden gecompenseerd door middel van hogere insulinesecreties. Maar langdurige hyperglycemie leidt uiteindelijk tot uitputting van de bètacellen van de pancreas, waardoor de opslagplaatsen van insuline worden uitgeput. Dit proces is nog omkeerbaar omdat er nog altijd synthese van insuline mogelijk is. Bijgevolg kunnen katten in dit

stadium nog in remissie gaan. Zo kunnen katten, die al 30 maanden lang DM hebben, nog in remissie gaan, maar hoe langer de kat diabetes heeft hoe geringer de kans op remissie wordt. Remissie wordt het best bereikt door de risicofactoren van DM aan te pakken. Bij katten die in remissie zijn gegaan, is er nog steeds de mogelijkheid om te hervallen in de ziekte (Bennett et al., 2006). Het laatste stadium, de glucose-toxiciteit, is onomkeerbaar omdat de schade aan de bètacellen de synthese van insuline onmogelijk heeft gemaakt. Hierdoor wordt een persisterende hyperglycemie gecreëerd (Robertson et al., 2003).

Een andere belangrijke factor in de beschadiging van de bètacellen van de pancreas is de vorming van amyloïdose. Dit ontstaat door de opstapeling van het islet amyloid polypeptide (IAPP), dat ook amyline wordt genoemd. Dit polypeptide vertraagt de lediging van de maag en vergemakkelijkt de afbraak van glycogeen in dwarsgestreept spierweefsel. IAPP wordt samen met insuline gesecreteerd door de bètacellen van de pancreas. Net zoals insuline wordt de productie en secretie van IAPP opgevoerd bij insulineresistentie. Amyloïdose draagt bij tot ongeveer 50% van de beschadiging aan bètacellen en hierdoor ook aan de progressie van DM (Henson en O'Brien, 2006). Amyloïdose komt voor bij meer dan 90% van de katten met diabetes, maar het wordt ook vaak gezien bij nog gezonde oudere katten. Om deze reden zou amyloïdose niet worden beschouwd als de primaire oorzaak van de beschadiging van bètacellen (O'Brien, 2002).

## **A.2. Classificatie**

De classificatie van DM bij gezelschapsdieren volgt deze van de mens. Bij de mens wordt DM voornamelijk onderverdeeld in DM type 1 en type 2.

Type 1 DM wordt veroorzaakt door auto-immune destructie van de bètacellen van de pancreas waardoor een absoluut tekort aan insulinesecretie ontstaat. Type 1 DM bij de mens kan worden gekarakteriseerd door de aanwezigheid van circulerende antistoffen zoals islet-cell antistoffen (ICA), insuline-antistoffen (IA), glutaminezuurdecarboxylase-antistoffen (GADA) en tyrosinefosfatase IA-2-antistoffen. Dit type DM heeft een genetische grondslag en de auto-immune destructie van bètacellen zou veroorzaakt worden door omgevingsfactoren, maar hiervan is nog weinig bekend (American Diabetes Association, 2009). Type 2 DM wordt gekarakteriseerd door insulineresistentie en bètacedysfunctie. Welke van deze twee primair voorkomt is nog niet bekend. Insulineresistentie wordt vooral gezien in de lever, spieren en het vetweefsel. Bij de mens heeft insulineresistentie een sterk genetische basis en komt meer tot uiting bij obesitas, fysieke inactiviteit, bepaalde medicaties en hoge bloedglucosespiegels. Bètacedysfunctie is noodzakelijk voor de ontwikkeling van type 2 DM. Hierbij verliest de bètaceel zijn capaciteit om insuline te secreteren als respons op glucose. De continue fase van insulinesecretie is ook aangetast, maar in mindere mate. Waarom de bètacellen zo aangetast worden, is grotendeels nog een raadsel, maar men denkt vooral aan oorzaken zoals hyperglycemie, hyperlipidemie en amyloïdose. Daarnaast spreekt men ook van overige types van DM of van type 3 DM. Hiermee geeft men aan dat DM zich heeft ontwikkeld in associatie met een andere ziekte of een factor die niet thuis hoort bij type 1 of type 2 DM. Voorbeelden van ziektes en factoren die aanleiding kunnen geven tot het tot stand komen van DM zijn onder andere : pancreatitis, hypercortisolisme, hyperthyroïdie en toediening van glucocorticoïden en progestativa (American Diabetes Association, 2009).

Bij de kat wordt type 1 DM maar zelden gezien. De antistoffen tegen insuline en bètacellen die bij mensen met type 1 DM worden aangetroffen, worden niet gevonden bij de kat (Hoenig et al., 2000b).

Daarenboven zijn er tot op heden nog maar enkele gevallen van katten bekend waarbij men lymfocyteninfiltraties in de pancreas heeft kunnen aantonen. Deze infiltraties kenmerken de imuungemedieerde destructie van de bètacellen (Hall et al., 1997).

Type 2 DM is het meest voorkomende type van DM bij de kat. Steunend op klinische vaststellingen en histologisch onderzoek van de eilandjes van Langerhans, bij katten met DM, is men gekomen tot een incidentie van 80-95% voor type 2 DM (Rand et al., 2004). Net zoals bij de mens is er sprake van insulineresistentie en disfunctie van de bètacellen bij katten met type 2 DM. Beide factoren worden tot ontwikkeling gebracht door een combinatie van genetische achtergrond en omgevingsinvloeden. Risicofactoren zijn onder andere obesitas, fysieke inactiviteit, verhoogde leeftijd, mannelijk geslacht, castratie of sterilisatie en toediening van glucocorticoïden en progestativa. Een raspredispositie voor type 2 DM wordt gezien bij de Burmees (McCann et al., 2007).

De belangrijkste risicofactor is obesitas. Obese katten lopen drie tot vijf maal meer risico op ontwikkeling van DM dan katten met een optimaal gewicht (Scarlett en Donoghue, 1998). Ongeveer 25 tot 40 % van de huiskatten hebben een overgewicht. Dit komt voornamelijk door het eten van commerciële voeding hoog in koolhydraten en door het inactieve leven binnenshuis (Hoenig, 2006). Bij obese katten is de eerste fase van de insulinesecretie aanzienlijk verminderd of zelfs afwezig, terwijl de tweede fase gestegen is in vergelijking met dieren met een optimaal gewicht (Hoenig et al., 2002). In een studie van Appleton et al. (2001) werd aangetoond dat katten, die eerst een normaal gewicht hadden, 52% minder insulinegevoelig waren toen ze obees werden. Nadat de katten gewicht verloren hadden, verbeterde hun glucosetolerantie. Ook werd vastgesteld dat katten met een normaal gewicht en een normale glucosetolerantie, maar met een mindere insulinegevoeligheid dan de gemiddelde kat, drie maal meer kans hadden op het ontwikkelen van glucose-intolerantie bij verdikken. In een andere studie van Hoenig et al. (2007) werd vastgesteld dat bij toename van één kg lichaamsgewicht er ongeveer 30% verlies in insulinegevoeligheid en efficaciteit van glucose optrad. In een studie van Brennan et al. (2004) werd aangetoond dat de GLUT-4-expressie in spier- en vetweefsel van katten die, door ad libitum te voeren, obees waren geworden, duidelijk afgenomen was in vergelijking met het moment toen ze nog niet obees waren. Het verschil was echter niet significant. Deze studie toont echter aan dat de insulineresistentie bij obese katten deels verklaard kan worden door een daling van de expressie van glucosetransportmoleculen.

Obesitas en insulineresistentie zijn ook gelinkt geweest aan veranderingen in hormoonconcentraties van leptine en adiponecine. Leptine, dat voornamelijk door vetcellen wordt gesynthetiseerd, werkt vooral in op de hypothalamus en zorgt voor een daling van de voedselopname, een verhoging van energieverbruik, stimulatie van de lipolyse en inhibitie van de lipogenese. Bij obese katten zijn de serumgehalten aan leptine duidelijk hoger als bij katten met een normaal gewicht en deze gehalten beginnen te dalen als de kat weer gewicht verliest. Net zoals voor insuline zien we dat obese katten resistentie voor leptine ontwikkelen (Hoenig et al., 2007). Bovendien werd in een studie van Appleton et al. (2002) aangetoond dat hoe hoger de serumgehalten aan leptine, bij zowel katten met een normaal gewicht als met overgewicht, hoe groter de graad van insulineresistentie was en dit onafhankelijk van het vetgehalte. Adiponecine, dat gesynthetiseerd wordt door vetcellen, moduleert het glucose- en vetmetabolisme. Het verhoogt de insulinegevoeligheid via verscheidene acties, waaronder de activatie van AMP-geactiveerd proteïne kinase (AMPK) en de inhibitie van enzymen die essentieel zijn voor de gluconeogenese. Daarenboven versterkt het de oxidatie van vetzuren in spierweefsel en de lever. In een studie van Ishioka et al. (2009) werd aangetoond dat het

plasmagehalte aan adiponectine in obese katten significant hoger lag dan bij katten met een normaal gewicht. Uit deze resultaten zou men dus kunnen afleiden dat adiponectine een rol speelt in de pathofysiologie van insulineresistentie en DM bij obese katten. Naast adiponectine en leptine speelt ook tumor necrosis factor alfa (TNF- $\alpha$ ) een rol in het ontstaan van insulineresistentie bij obese katten. TNF- $\alpha$  is een ontstekingscytokine dat wordt gevormd door verschillende soorten van cellen, waaronder vetcellen. Bij obese katten worden hogere concentraties van TNF- $\alpha$  in de vetcellen gevonden. TNF- $\alpha$  zorgt voor de inhibitie van transcriptiefactoren en 'down-regulatie' van de genen die de gevoeligheid van het lichaam voor insuline regelen. Daarnaast verhindert TNF- $\alpha$  ook de opslag van triglyceriden in vetweefsel en stimuleert het de lipolyse in het vetweefsel. Hierdoor komen er meer vrije vetzuren in circulatie, wat resulteert in een verminderde gevoeligheid voor insuline in de perifere weefsels. Hoe hoger het TNF- $\alpha$ -gehalte, hoe lager ook het gehalte adiponectine (Lusby et al., 2009). Glucagon is een ander hormoon dat belangrijk kan zijn in de ontwikkeling van DM bij obese katten. De glucagonconcentraties bij obese katten liggen significant hoger dan bij katten met een normaal gewicht. Daarenboven verhoogt glucagon de insulineresistentie en kan het de degeneratie van bètacellen versnellen (Hoenig, 2002). In een studie van Hoenig et al. (2010) werd vastgesteld dat de concentraties van GLP-1 in obese katten beduidend lager lag dan bij katten met een normaal gewicht. Dus ook GLP-1 kan een rol spelen in de ontwikkeling van insulineresistentie bij obese katten. Tenslotte zien we dat katten, die gevoed worden met een commercieel dieet, dat zeer rijk is aan koolhydraten, een chronische hyperinsulinemie ontwikkelen. Dit doordat ze minder gevoelig worden voor insuline door een progressieve destructie van de bètacellen (Hoenig et al., 2000a). Daarentegen kan een dieet, dat zeer laag is in koolhydraten, ook leiden tot insulineresistentie. Dit kan verklaard worden door het feit dat de kat een strikte carnivoor is en van nature al minder gevoelig is voor insuline (Verbrugghe et al., 2010).

Naast obesitas speelt het geslacht en het feit of de kat gesteriliseerd of gecastreerd is ook een rol in de ontwikkeling van insulineresistentie. Zo zullen gecastreerde of gesteriliseerde katten minder energie nodig hebben voor hun dagelijks onderhoud ten opzichte van intacte katten. Maar doordat ze in verhouding met intacte katten vaak meer eten, krijgen ze sneller problemen met overgewicht. Verder hebben mannelijk gecastreerde katten tweemaal meer risico om DM te ontwikkelen dan vrouwelijk gesteriliseerde katten. Omdat katers een lagere insulinegevoeligheid hebben dan katinnen hebben de mannetjes meer aanleg om obees te worden (Appleton et al., 2001).

Tenslotte hebben we net zoals bij de mens de overige types of type 3 DM die ongeveer 20% van de gevallen van DM bij de kat uitmaken. De oorzaken voor de ontwikkeling van DM bij deze groep bestaat uit ziektes en geneesmiddelen die insulineresistentie en beschadiging van de pancreas veroorzaken (zie tabel 1). Progestativa en glucocorticoïden verminderen de gevoeligheid van het lichaam voor insuline, vooral wanneer langwerkende preparaten gebruikt worden of de producten herhaaldelijk worden toegediend. Daarnaast zorgen deze geneesmiddelen ook voor polyfagie wat leidt tot overgewicht, dat op zijn beurt zorgt voor ontwikkeling van insulineresistentie. Hierdoor zal bij gebruik van deze stoffen het risico op ontwikkeling van DM toenemen (Rand en Marshall, 2005). Pancreatitis wordt bij ongeveer 50% van de diabete katten gevonden na histologisch onderzoek bij autopsie (Goossens et al., 1998). Daarbij komt dat katten met DM verhoogde spiegels hebben van pancreas lipase immunoreactivity (PLI), een merker van pancreatitis (Forcada et al., 2008). Maar de pancreatitis is meestal niet uitgesproken genoeg om de oorzaak te zijn voor de ontwikkeling van DM. Hyperadrenocorticisme is ook een belangrijke oorzaak van insulineresistentie. De ziekte wordt

veroorzaakt door een overmatige afgave van corticoïden door de aanwezigheid van een tumor in de hypofyse of bijnierschors. Ongeveer 80% van de katten met hyperadrenocorticisme hebben ook DM.

Tabel 1. Aandoeningen die vaak geassocieerd worden met de ontwikkeling van insulineresistentie bij katten (Feldman en Nelson, 2004).

<b>Aandoening</b>	<b>werkingsmechanisme</b>
Obesitas	Down-regulatie van insulinerectoren, verminderde bindingsaffiniteit van insuline, postreceptor defecten
Chronische pancreatitis	Verhoogde circulatie van diabetogene hormonen (glucagon, cortisol, catecholamines, groeihormoon)
Nierziekte	Verminderde insulinegevoeligheid van weefsel
Bacteriële infectie	Verhoogde circulatie van diabetogene hormonen (glucagon, cortisol, catecholamines, groeihormoon)
Hyperthyroïdie	Mogelijke daling van insulinesynthese, gestoorde insulinebinding, postreceptor defecten
Progesteron therapie	Verminderde insulinebinding op receptoren, verminderde opname van glucose
Hyperadrenocorticisme	Glucocorticoïd geïnduceerde daling van aantal of effectiviteit van de glucosetransporters
Acromegalie	Verminderd aantal insulinerectoren, receptor- en postreceptor defecten gedeeltelijk door IGF-1 en door verhoogde sensitiviteit voor insuline
Ziekte gelijklopend met DM	Verhoogde circulatie van diabetogene hormonen (glucagon, cortisol, catecholamines, groeihormoon)

### **A.3. Diagnose**

DM wordt gediagnostiseerd op basis van de aanwezige klinische symptomen in combinatie met persisterende hyperglycemie en glucosurie. Bij katten, verdacht van DM, is een grondige anamnese, lichamelijk onderzoek en uitgebreid laboratoriumonderzoek noodzakelijk.

#### **A.3.1. Anamnese**

De anamnese is nodig voor het bepalen van de diagnose. Het signalement van de kat is hierin zeer belangrijk. Het signalement omvat het ras, het geslacht, al of niet intact, de leeftijd en het gewicht. DM wordt meestal gezien bij katten van middelmatige tot oudere leeftijd. Meer dan 95% van de katten met DM is ouder dan vijf jaar. Daarnaast behoort 70% van de katten met diabetes tot het mannelijk geslacht en heeft ongeveer 60% van al de katten met DM last van overgewicht (Reusch et al., 2010). Naast het signalement is het belangrijk de juiste informatie te verkrijgen aangaande de symptomen die men heeft gezien. De meeste katten met DM vertonen polyurie en polydipsie (PU/PD), polyfagie en gewichtsverlies. Katten met DM zijn vaak ook suffer en zwakker en vertonen een drogere en minder verzorgde vacht (Rios en Ward, 2008b). Naast deze veel voorkomende symptomen vertoont ongeveer 10% van de katten met DM symptomen van perifere neuropathie. Dit kan zich onder andere uiten als zwakte in de achterpoten, moeilijkheden bij het springen, plantaire gang, spieratrofie, verminderde reflexen van de ledematen, afwezige houdingsreacties en overgevoeligheid van de de achterste ledematen en voeten. De oorzaak van deze neuropathie is nog onbekend (Mizisin et al., 2002). Omdat in ongeveer 20% van de gevallen van felienne DM het gaat over type 3 DM is het belangrijk te vragen naar eventuele ziektes die de kat al heeft gehad of nog steeds heeft. Alsook welke medicatie hij/zij al

heeft gekregen en hoe de kat daarop heeft gereageerd. De symptomen van ziektes die zich tegelijkertijd met DM manifesteren, kunnen de symptomen van DM overschaduwen waardoor niet direct aan DM zal worden gedacht tijdens de anamnese.

### A.3.2. Lichamelijk onderzoek

Een grondig lichamelijk onderzoek is belangrijk om de algemene gezondheid van de kat na te gaan en om eventuele symptomen van DM of andere systemische ziektes te onderkennen. Dikwijls worden op algemeen lichamelijk onderzoek geen abnormiteiten vastgesteld, buiten het feit dat de kat in vele gevallen obees is. Bij katten die pas gediagnostiseerd zijn met DM of bij katten waarvan de DM niet goed onder controle wordt gehouden, kan soms een onverzorgde vacht te zien zijn omdat deze katten gestopt zijn met zichzelf te wassen (Feldman en Nelson, 2004).

Wel kan er specifiek gekeken worden naar tekenen van perifere neuropathie en cataract. In een studie van Williams en Heath (2006) werd vastgesteld dat van de 50 onderzochte diabete katten, bijna allen tekenen vertoonden van lens vertroebeling, dit in tegenstelling met vroegere studies. Maar meestal betrof het in deze studie om een zeer milde vorm van cataract.

### A.3.3. Laboratoriumonderzoek

Om DM aan te tonen moet via laboratoriumonderzoek persisterende hyperglycemie en glucosurie aangetoond worden. Beide moeten aangetoond worden omdat katten een voorbijgaande hyperglycemie kunnen vertonen die veroorzaakt wordt door stress. Deze stresshyperglycemie kan aanleiding geven tot een BGC tot zelfs boven de 16 mmol/L, terwijl een niet gestresseerde niet diabete kat meestal een BGC heeft van onder de 9,5 mmol/L (Rand et al., 2002). Deze stresstoestand is niet altijd even duidelijk zichtbaar bij katten en is sterk individueel. Meestal wordt er geen glucosurie ontwikkeld in respons op stresshyperglycemie, maar als deze stresstoestand meerdere uren duurt kan het wel zijn dat glucosurie zich zal ontwikkelen. Glucosurie ontwikkelt zich pas als de nierdrempelwaarde voor glucose is bereikt. Deze nierdrempelwaarde ligt rond de 16 mmol/L en waarden hierboven zorgen ervoor dat glucose niet volledig wordt gereabsorbeerd door de proximale tubuluscellen van de nieren, waardoor glucose aanwezig blijft en osmotische diurese zich ontwikkelt. Dit resulteert dan in PU/PD. Daarom is het belangrijk niet enkel de diagnose van DM te baseren op hyperglycemie en glucosurie, maar ook op de klinische symptomen vastgesteld door eigenaars en dierenarts. Best wordt de meting van de BGC enkele uren later nog eens herhaald om persisterende hyperglycemie aan te tonen. Als er dan nog twijfel is omtrent de aanwezigheid van stresshyperglycemie kan het raadzaam zijn de glucoseconcentratie in de urine van de kat thuis door de eigenaars zelf te laten meten via urinesticks (Rios en Ward, 2008b).

Anderzijds kan de dierenarts ook een fructosaminebepaling doen die normaal gezien enkel verhoogd is bij persisterende hyperglycemie en niet bij stresshyperglycemie. Fructosamines ontstaan door een irreversiebele binding van plasmaproteïnen, voornamelijk albumine, met glucose. De concentratie van fructosamines in het bloed geeft de gemiddelde BGC van de laatste 2-3 weken weer. Dus hoe hoger de fructosamineconcentratie (FRC) hoe hoger de gemiddelde BGC van de voorbije 2-3 weken was. De FRC wordt niet beïnvloed door acute veranderingen in de BGC zoals bij stress (Feldman en Nelson, 2004). Als de FRC hoger is dan 400  $\mu\text{mol/L}$  is dit een sterke aanwijzing voor DM (Crenshaw en Peterson, 1996). Toch kan het zijn dat katten die pas recentelijk DM ontwikkeld hebben een FRC hebben die nog juist in de normale 'range' van 175-400  $\mu\text{mol/L}$  valt (Elliott et al., 1999). Bovendien

werd in een studie van Link en Rand (2008) aangetoond dat de fructosaminebepaling geen goede diagnostische test is voor DM bij patiënten met slechts een matige hyperglycemie (< 20 mmol/L). Verder kan de FRC ook gedaald zijn bij katten met hypoproteïnemie en bij hyperthyroïdie (Reusch en Haberer, 2001). De biochemische analyse van het bloed buiten de hyperglycemie is meestal normaal bij ongecompliceerde DM.

De hematologische analyse van het bloed geeft meestal geen abnormaliteiten. Soms kan een hemoconcentratie vastgesteld worden door dehydratatie of een milde niet-regeneratieve anemie bij een chronische ziekte. Een stressleukogram, met een mature neutrofilie en milde lymfopenie, kan aanwezig zijn, maar is op zich niet specifiek voor DM. Een leukocytose kan een aanwijzing zijn voor een aanwezige infectie of ontsteking (Rios en Ward, 2008b).

Via urine-analyse kan nagegaan worden of glucosurie is opgetreden. De meeste katten met DM hebben glucosewaarden in de urine van 3+ tot 4+ waarbij een schaal gebruikt wordt van 1+ tot 4+ (Rand en Marshall, 2004). Met de refractometer kan het soortelijk gewicht van urine gemeten worden. Normaal zou er bij polyurie een verdunde urine moeten worden gevonden, maar door de aanwezigheid van glucose krijgt men een matig geconcentreerde urine. Ketonurie kan ook gemeten worden en als dit positief is moet men de patiënt ook onderzoeken op de aanwezigheid van acidose door middel van het meten van de (veneuze) bloedgassen. Indien de patiënt ketonurie en acidose heeft, wordt gesproken van diabetes ketoacidose. Proteïnurie kan, indien er een actief sediment aanwezig is, een aanwijzing zijn voor een bacteriële infectie of het resultaat van beschadiging van de glomerulaire membraan door DM (Feldman en Nelson, 2004).

Omdat ongeveer 13% van katten met DM een urineweginfectie ontwikkelt, is het raadzaam steeds een urinecultuur uit te voeren. Kattinnen hebben een hogere kans op het ontstaan van infecties. De meest voorkomende bacterie die hierbij uit de urine geïsoleerd wordt, is *Escherichia Coli* (Baillif et al., 2006).

Daarnaast kan het thyroxinegehalte gecontroleerd worden omdat de meerderheid van diabetespatiënten van middelmatige tot oude leeftijd zijn en bij katten van oudere leeftijd vaak hyperthyroïdie voorkomt (ongeveer 12% van gehospitaliseerde katten ouder dan negen jaar (Wakeling et al., 2005)). Pancreatitis komt ook vaak voor bij katten met diabetes en dus kan het aangewezen zijn om een echografie van het abdomen uit te voeren of een meting van de concentratie van het feliene pancreatic lipase immunoreactivity (PLI) (Rios en Ward, 2008b).

#### **A.4. Behandeling**

De behandeling van DM bij katten wordt best zo snel mogelijk gestart omdat dan de kans op remissie het grootst is. Het doel van de behandeling van DM bij katten is de BGC onder controle te houden waardoor de klinische tekens van DM tot een minimum worden herleid en de effecten van de insulineresistentie worden tegengegaan. Daarnaast moeten samengaan en secundaire ziektes waaronder onder andere DKA, perifere neuropathie, urineweginfecties en pancreatitis vermeden of indien aanwezig behandeld worden. Tenslotte moet de eigenaar van de patiënt ook akkoord zijn met het type van behandeling en het resultaat ervan. Hij moet hierover grondig geïnformeerd worden en men moet de eigenaar tonen hoe de kat moet ingespoten worden en welke en hoeveel voeding best gegeven wordt. De instructies voor behandeling van de diabete kat worden best ook schriftelijk meegegeven met de eigenaar. De behandeling van DM bestaat meestal uit een insulinetherapie en dieet. Daarnaast bestaan er ook orale glucoseverlagende medicatie. Een belangrijk aspect van de



behandeling is de kat op regelmatige tijdstippen op te volgen zodat indien nodig de behandeling kan worden bijgestuurd (Rucinsky et al., 2010).

#### A.4.1. Insulinetherapie

Insulinetherapie is tot nu toe nog altijd de beste manier om de BGC van diabete katten onder controle te krijgen. De perfecte insulinetherapie voor katten bestaat niet. De reactie van diabete katten op de toediening van exogeen insuline is dikwijls onvoorspelbaar. Bij de mens houdt men de BGC strikt onder controle door deze gedurende de gehele dag en nacht in de normale 'range' te behouden. Bij de kat is deze strikte controle niet wenselijk omdat zo meer gevaar dreigt om een hypoglycemie te ontwikkelen. Hypoglycemie ontstaat door overdosage van insuline of van insulinetoediening bij katten die in remissie zijn van DM. De meest voorkomende tekens van hypoglycemie zijn zwakte, ataxie, desoriëntatie en convulsies. Er wordt gesproken van klinische hypoglycemie als de BGC onder 3 mmol/L komt en er klinische tekens van hypoglycemie te zien zijn. Er zijn verschillende soorten van insulinepreparaten die regelmatig gebruikt worden bij de kat met DM waaronder human recombinant NPH, porcine lente insuline, PZI en glargine. NPH en lente zijn middellangwerkende insulinepreparaten en PZI en glargine zijn langwerkende insulinepreparaten (Nelson, 2009).

##### A.4.1.a. Porcine lente insuline (Caninsuline®)

Caninsuline® is een porcine lente insuline dat het meest gebruikt wordt voor de behandeling van DM bij de kat. Het is tevens het enigste insulinepreparaat dat geregistreerd is voor de behandeling van DM bij de kat. Het verschilt slechts drie aminozuren in vergelijking met feliene insuline. Het is een middellangwerkende insuline zinksuspensie van 40 internationale eenheden (IE) per milliliter (ml) bedoeld om subcutaan in te spuiten. Door de toevoeging van zink, wordt de normale tendens van insuline om te kristalliseren en te precipiteren, versterkt. Dit zorgt voor een vertraagde werking van de insuline, maar dit zorgt er ook voor dat men moet werken met een suspensie en niet met een oplossing. Dus moet de insuline eerst nog geresuspendeerd worden alvorens in te spuiten en dit kan leiden tot een inaccurate dosering. Het resuspenderen dient te gebeuren via zwenken van de insulineflacon en niet via schudden. Ook moet Caninsuline® rechtop bewaard worden in de koelkast. Daarnaast is er de variabiliteit in het terug tot oplossing komen van het precipitaat op de injectieplaats, waardoor een groot verschil kan ontstaan in insulineabsorptie (Gilor en Graves, 2010).

Lente insulines zijn insulinepreparaten die bestaan uit een mengsel van 30% kortwerkende amorphe en 70% langwerkende kristallijne insuline. Caninsuline® leidt tot een piekinsulineconcentratie 1,7 uur na subcutane inspuiting en een laagste BGC ongeveer 4 uur na inspuiting. De werkingsduur bedraagt ongeveer 12 uren. Hoewel er grote individuele variatie bestaat wat betreft de werkingsduur van Caninsuline® bij katten is het nodig de katten tweemaal per dag in te spuiten (Martin en Rand, 2001). Bij sommige katten is de werkingsduur van Caninsuline® te kort waardoor ze meer dan twee inspuitingen per dag nodig hebben of moeten overstappen naar een langwerkend insulinepreparaat. De aanvangsdosis voor de behandeling van katten, die pas gediagnostiseerd zijn met DM en hiervoor nog niet behandeld zijn geweest, is gebaseerd op hun initiële BGC. Bij een BGC minder dan 20 mmol/L worden de katten behandeld met 0,25 IE/kg lichaamsgewicht en dit tweemaal per dag. Als de BGC groter is dan 20 mmol/L wordt gestart met een tweemaal-daagse dosis van 0,5 IE/kg. De aanvangsdosis mag ook niet meer bedragen dan 2 IE/dosis. In een studie van Michiels et al. (2008) werd vastgesteld dat na een behandelingsperiode van drie à vier maanden met Caninsuline® 60% van de katten klinisch onder controle was gebracht en 15% was gedurende deze tijd in remissie

gegaan. Hypoglycemie werd aangetoond in 6 % van de uitgevoerde bloedglucosecurves. Deze hypoglycemie werd significant meer gevonden bij een tweemaal daagse dosis van 0,75 IE/kg lichaamsgewicht of meer. In een studie van Marshall et al. (2009) gingen twee van de acht katten (25%) met pas gediagnostiseerde DM in remissie na 42 dagen en na 112 dagen stond het remissiepercentage nog altijd op 25%.

#### A.4.1.b. Glargine (Lantus®)

Glargine is een DNA-recombinant humaan insuline van 100 IE per ml bedoeld om subcutaan in te spuiten. Het is het langst werkend insulinepreparaat dat gebruikt wordt voor de behandeling van DM bij de kat. Het is enkel geregistreerd voor humaan gebruik en niet voor veterinair gebruik. Glargine is ontworpen om een basale insulineconcentratie te verkrijgen zonder pieken of dalen gedurende 24 uren. Hierdoor moet Lantus® slechts één maal per dag bij de mens worden geïnjecteerd in aansluiting met andere kortwerkende insulinepreparaten (Feldman en Nelson, 2004). Door de zuurtegraad van de insuline-oplossing (pH 4.0) gaat glargine bij het in contact komen met subcutaan weefsel (neutrale pH) microprecipitaten vormen op de plaats van injectie. Vanuit deze microprecipitaten wordt de insuline vervolgens traag vrijgesteld (Heinemann et al., 2000). Hierdoor mag glargine niet verdund of vermengd worden met een ander product. Glargine moet in de koelkast worden bewaard omdat het na opening slechts vier weken houdbaar is bij kamertemperatuur. In de koelkast kan het na opening tot meer dan zes maanden worden bewaard (Rand en Marshall, 2005).

Bij de kat is de werkingsduur van glargine meestal korter dan 24 uren en een tweemaal-daagse toediening zou een beter controle van de BGC geven dan een éénmaal-daagse toediening waardoor geadviseerd wordt om glargine bij de kat om de 12 uren te geven (Reusch et al., 2010).

De aanvangsdosis van glargine kan net zoals bij Caninsuline® gebaseerd worden op de BGC. Bij een BGC minder dan 20 mmol/L worden de katten behandeld met 0,25 IE/kg lichaamsgewicht en dit tweemaal per dag. Als de BGC groter is dan 20 mmol/L wordt gestart met een tweemaal-daagse dosis van 0,5 IE/kg lichaamsgewicht. In de studie van Marshall et al. (2009) gingen zes van de acht diabete katten (75%), die behandeld werden met glargine, in remissie na 42 dagen en acht van de acht diabete katten (100%) gingen in remissie na 112 dagen. Geen enkel van de acht katten had tijdens de behandeling klinische hypoglycemie. In een andere studie van Roomp en Rand (2009) gingen 64% van de met glargine behandelde katten in remissie. Ongeveer 84% van de groep van de diabete katten, die begonnen waren met de behandeling minder dan zes maanden na hun diagnosestelling, bereikten deze remissiestatus. Terwijl slechts 35% van de katten, die begonnen waren met de behandeling meer dan zes maanden na de diagnose van DM, in remissie gingen.

In een studie van Weaver et al. (2006) werd vastgesteld dat een éénmaal-daagse dosis van glargine ongeveer hetzelfde effect had op de controle van DM als een tweemaal-daagse inspuiting van lente insuline. Maar slechts één van de zes katten (17%), die op glargine stond, ging na 12 weken in remissie tegenover drie van de zeven katten (43%) die op lente insuline stonden.

#### A.4.2. Dieettherapie

Het dieet heeft als doel de BGC onder controle te houden, complicaties zoals cataract te voorkomen en het behouden van een normaal lichaamsgewicht. Doordat katten voornamelijk lijden aan type 2 DM waarbij obesitas een grote risicofactor is, omdat het zorgt voor insulineresistentie, moet het dieet ook zorgen voor gewichtsverlies van de kat. Hierdoor verbetert de controle van de BGC (Rand, 2010). Het dieet moet bestaan uit een evenwichtige voeding en de energie-opname moet gelinkt zijn aan de body

condition score van het dier. Het aantal maaltijden moet aangepast worden aan het type van insuline dat men geeft. Zeer belangrijk is dat het dieet constant is in samenstelling en gegeven wordt op dezelfde tijdstippen. En men mag zeker niet vergeten het dieetschema met de eigenaar te overlopen en te duiden (Nelson, 2009).

Het gehalte aan vet mag niet te hoog zijn, want vet stimuleert insulineresistentie. Enkelvoudige suikers zoals glucose en sucrose veroorzaken sterkere postprandiale glycemiepieken dan de complexe koolhydraten zoals zetmeel. Het langdurig geven van een dieet rijk aan enkelvoudige suikers kan leiden tot hoge bloedconcentraties van glucose en triglyceriden. Daarom worden semi-moist voeders best vermeden (Zicker et al., 2000). Daarnaast wordt best gewerkt met onoplosbare vezels. Deze zouden de absorptie van glucose vertragen en meer spreiden over de tijd. Een dieet hoog in eiwit wordt aangeraden om het metabolisme te versnellen, de verzadigdheid te verhogen en om spierverlies te voorkomen. Eiwit zal het vetmetabolisme normaliseren en arginine zal de insulinesecretie stimuleren (Rucinsky et al., 2010).

Bij type 2 DM is ook vastgesteld dat er een verhoogde uitscheiding is van zink, zodat eventuele supplementatie van zink kan geadviseerd worden. Ook wordt aangeraden carnitine te supplementeren. Carnitine staat in voor het transport van vetzuren van het cytoplasma naar de mitochondriën zodat meer energie kan geleverd worden. Carnitine kan dus zorgen dat meer vetzuren worden gebruikt en dus instaan voor een verlaging van de hypertriglyceridemie. Meestal wordt een dieet dat rijk is in eiwitten en arm aan koolhydraten geadviseerd. Nochtans werd in een studie van Hall et al. (2009) aangetoond dat een koolhydraatarm en eiwitrijk dieet geen voordelen oplevert bij het onder controle houden van de BGC bij diabete katten in vergelijking met een controle dieet, dat het dieet van een gemiddelde huiskat voorstelde. In deze studie werden 12 katten, negen domestic shorthairs en drie domestic longhairs, onderzocht die pas gediagnostiseerd waren met DM of waarvan de BGC niet goed onder controle was gehouden. Deze katten hadden geen andere ziektes, stonden nog niet op een koolhydraatarm en eiwitrijk dieet en ze waren niet behandeld met glargine of corticosteroiden. Na een grondig lichamelijk onderzoek, bloedonderzoek en urineonderzoek werden al de katten behandeld met een tweemaal daagse subcutane inspuiting van 0,25 eenheden glargine per kilogram lichaamsgewicht. De katten werden random in twee groepen verdeeld. De eerste groep kreeg een koolhydraatarme en eiwitrijke voeding, terwijl de tweede groep een controle dieet kreeg. De onderzoekers en eigenaars van de katten wisten niet welke kat welk soort voedsel toebedeeld kreeg. De katten werden na 1, 2, 4, 6 en 10 weken terug onderzocht, waarbij telkens ook een bloedglucosecurve van 12 uren werd gemaakt en de FRC werden gemeten. De dosis van insuline werd indien nodig aangepast om een BGC te verkrijgen tussen 100 en 300 mg/dl. Een goede controle van de BGC werd bereikt als er geen klinische symptomen door de eigenaars van de katten werd opgemerkt, een gemiddelde BGC van minder dan 300 mg/dl en een laagste BGC van meer dan 100 mg/dl bij de 12 uren durende bloedglucosecurve werd opgetekend en een FRC van minder dan 350 mmol/L was te zien.

Meerdere kleine maaltijden per dag oefenen minder invloed uit op de BGC dan één grote maaltijd. Omdat katten twee insuline-inspuitingen per dag nodig hebben, kan men best vier maaltijden per dag geven. Twee voor het toedienen van de insuline en de andere twee telkens zes uur later. Hiermee kan men beter een eventuele hypoglycemie voorkomen (Rucinsky et al., 2010).

Voor katten met DM wordt best aangeraden om een commercieel dieet te gebruiken speciaal bestemd voor katten met DM zoals onder andere Hill's prescription diet m/d en Royal Canin DS 48. Deze

voerders bevatten alle essentiële voedingsstoffen en zijn koolhydraatarm en eiwitrijk en bevatten hoge gehalten aan arginine. Voor katten met DM die zwaarlijvig zijn en dus moeten afvallen, kan Hill's prescription diet r/d of Royal Canin obesity management gegeven worden. Deze voeders hebben een lager vetgehalte en een hoger vezelgehalte zodat de katten sneller verzadigd zijn met minder energierijke voeding (Nelson, 2009).

#### A.4.3. Orale hypoglycemische medicatie

Bij de mens zijn er verscheidene orale hypoglycemische medicamenten voor de behandeling van type 2 DM voor handen. Deze worden onderverdeeld in vijf klassen, zijnde sulfonylureumderivaten, meglitiniden, biguaniden, thiazolidinedionen en  $\alpha$ -glucosidase-inhibitoren. Deze insulintrope geneesmiddelen stimuleren de insulinesecretie van de pancreas (sulfonylureumderivaten en meglitiniden), verhogen de gevoeligheid van de weefsels voor insuline (biguaniden en thiazolidinedionen) of vertragen de postprandiale intestinale absorptie van glucose ( $\alpha$ -glucosidase inhibitoren). Het gebruik van deze orale hypoglycemische medicatie is enkel effectief wanneer de patiënt nog beschikt over functionerende bètacellen. Dus bij type 1 DM, waarbij er een absoluut insulinetekort is, zijn deze geneesmiddelen niet te gebruiken (Feldman en Nelson, 2004).

De sulfonylureumderivaten worden het meest gebruikt bij de behandeling van DM bij de kat. Het meest bestudeerde van deze klasse van insulintrope geneesmiddelen is glizipide. Glizipide of Glibenese® stimuleert rechtstreeks de bètacellen van de pancreas om insuline te secreteren. De reactie van katten behandeld met glizipide kent een grote variatie, gaande van een goede respons tot absoluut geen respons. Over het algemeen geeft de behandeling met Glibenese® slechts in 30% van gevallen aanvaardbare bloedglucosespiegels (Feldman et al., 1997).

Verscheidene neveneffecten kunnen voorkomen bij gebruik van glizipide, waaronder : braken, hypoglycemie, icterus en verhoging van de leverenzymen. In een studie van Hoenig et al. (2000a) constateerde men bovendien dat katten op glizipide een sneller verlies van bètacellen vertoonden. Glizipide wordt dus best enkel gegeven wanneer de eigenaar geen insuline aan de kat wil geven of wanneer andere medicatie alleen niet effectief blijkt te zijn (Rios en Ward, 2008b).

In een studie van Nelson et al. (2004) werd metformine, een insulintroop geneesmiddel behorende tot de klasse van biguaniden, bestudeerd voor gebruik bij katten met DM. Metformine vermindert de hepatische gluconeogenese en glycogenolyse en versterkt de insuline-gemedieerde opname van glucose door spierweefsel en vetweefsel. Uit de studie bleek dat metformine geen voordeel biedt ten opzichte van glizipide bij katten met DM. Tevens werden er veel neveneffecten gerapporteerd bij gebruik van metformine bij katten, waaronder braken en anorexie. Andere orale hypoglycemische geneesmiddelen zoals het sulfonylureumderivaat glibenese en het meglitinide nateglinide zijn ook bestudeerd geweest bij de kat in een studie van Mori et al. (2009). Maar ook in deze studie wordt insulinothérapie als eerste keus voor de behandeling van type 2 DM bij katten benadrukt. Tenslotte is het meestal gemakkelijker katten in te spuiten met insuline dan ze oraal een tablet te geven.

#### A.4.4. Opvolging van de diabetespatiënt

Opvolging van de diabetespatiënt is zeer belangrijk, zeker tijdens de eerste maanden van de behandeling, aangezien de meerderheid van katten die in remissie gaan, dit doen tijdens de eerste drie maanden van de therapie. Als men na deze remissie nog altijd verdergaat met insulinoediening, zal de kat hypoglycemisch worden. Hierdoor is het belangrijk regelmatig op controle te gaan bij de dierenarts en de BGC op regelmatige tijdstippen te meten (Reusch, 2010). De opvolging van de

patiënt moet goed afgesproken worden met de eigenaar. Ideaal zou de eerste controle plaats vinden één week na de start van de behandeling van DM, een tweede controle twee weken later, dan de volgende twee controles telkens met één maand tussen. En vanaf dan een controle elke vier tot zes maanden. Tijdens de controle bij de dierenarts wordt de anamnese afgenomen, het gewicht van de kat bepaald en wordt een algemeen lichamelijk onderzoek uitgevoerd. Daarnaast wordt een bloedglucosecurve opgesteld en wordt de FRC bepaald. Indien nodig wordt de dosis met 0,5 tot 1,0 IE per injectie veranderd. Met de eigenaar wordt gesproken over de mogelijkheid om zelf bloed te prikken bij de kat en een bloedglucosecurve thuis uit te voeren. Dit heeft als voordeel dat de aanwezigheid van stresshyperglycemie wordt vermeden (Reusch en Sieber-Ruckstuhl, 2010). Via de FRC kan gekeken worden of de diabetes onder controle is. Bij FRC < 400 µmol/L spreekt men van een goede controle, terwijl bij FRC > 600 µmol/L men spreekt van een slechte controle van DM. Volgens een studie van Link en Rand (2008) evalueert men beter de glycemische controle van de kat via verschillende metingen van de FRC en niet via één enkele fructosaminebepaling.

De bloedglucosecurve wordt bepaald om de insuliner therapie te evalueren. Zo kan de laagste BGC bepaald worden, de werkingsduur van de insuline, de schommelingen in de curve en kan er gekeken worden of er sprake is van het Somogyi-effect. Via deze informatie kan men de insulinedosis gaan verhogen of verlagen of indien nodig overschakelen naar een ander insulinepreparaat. De bloedglucosecurve wordt bepaald door de BGC te meten vanaf het moment van de eerste insuline-inspuiting tot de volgende insulinetoediening. Men start met de eerste bloedname voordat men de kat voedt en insuline inspuit. En vanaf dan wordt de BGC gemeten elke één à twee uur. Omdat de meeste katten behandeld worden met twee insulinetoedieningen, duurt de bloedglucosecurve meestal 12 uren (Rand en Marshall, 2004).

Het Somogyi-effect wordt veroorzaakt door een overdosage aan insuline. Bij een BGC onder de 3,6 mmol/L of bij een snel dalende BGC wordt de lever gestimuleerd tot glycogenolyse en tot secretie van diabetogene hormonen zoals adrenaline en glucagon. Deze diabetogene hormonen verhogen de BGC nog meer via gluconeogenese en door verhoogde insulineresistentie. Hierdoor stijgt de bloedglucosespiegel en in minder dan 12 uren tijd ontwikkelt de patiënt een sterke hyperglycemie. De diabete kat kan niet genoeg insuline zelf produceren om deze hyperglycemie af te weren waardoor de BGC boven 20 mmol/L kan stijgen. Bij deze concentraties wordt de nierdrempelwaarde overschreden en ontwikkelt de patiënt glucosurie. Dit zal op zijn beurt weer PU/PD uitlokken. Door dit effect kan men de foute veronderstelling hebben dat de kat te weinig insuline krijgt en verkeerdelijk beslissen om de dosis insuline te verhogen. Via uitvoering van een bloedglucosecurve kan dit Somogyi-fenomeen worden herkend en kan de dierenarts de insulinedosis verlagen (Nelson, 2009).

De eigenaar kan deze bloedglucosecurve zelf bij hem thuis uitvoeren of bij de dierenarts. Bij de eigenaar thuis is de kat meestal rustiger en heeft deze minder last van stress en is er dus minder kans op ontstaan van stresshyperglycemie. Naast de bloedglucosecurve kan de eigenaar ook wekelijks de nuchtere BGC van de kat bepalen door middel van een bloedprik. Het bloed voor de meting van de BGC wordt meestal genomen via een oorprik. Men adviseert de eigenaar om twee maal per week een éénmalige bloedprik uit te voeren en om maandelijks de bloedglucosecurve te bepalen. Hierdoor zal het optreden van hypoglycemie sneller worden gedetecteerd. De ideale BGC net voor de insulinetoediening varieert tussen 12 en 15 mmol/L, terwijl de laagste BGC best ligt tussen 5 en 8 mmol/L (Reusch en Sieber-Ruckstuhl, 2010).

Voor de meting van de BGC wordt meestal gebruik gemaakt van draagbare glucosemeters. In studies

van ondermeer Wess en Reusch (2000) en Dobromylskij en Sparkes (2010) werd vastgesteld dat deze glucosemeters accuraat genoeg waren om gebruikt te worden bij diabete katten voor het meten van bloedglucosespiegels. Daarnaast zijn er ook al studies gedaan bij katten voor het gebruik van continue bloedglucose-meters. Deze resultaten zijn veelbelovend, maar deze apparaten worden tot nu toe nog niet standaard gebruikt bij katten (Wiedmeyer en DeClue, 2008; Moretti et al., 2010). Daarnaast kan de eigenaar ook nog via urinsticks de glucose en ketonen meten in de urine van de patiënt. Deze urinsticks kunnen worden gebruikt om na te gaan of de kat in remissie is gegaan, maar niet om te behandeling zelf te evalueren omdat een positieve test ook het resultaat kan zijn van het Somogy-effect (Rios en Ward, 2008).

De opvolging van de diabetespatiënt is belangrijk om een adequate glycemische controle te bereiken. Als deze glycemische controle niet bereikt wordt, kan dit liggen aan verschillende zaken. Een belangrijke oorzaak is het niet opvolgen van het advies van de dierenarts of dat er geen duidelijke informatie verschaft werd aan de eigenaar inzake de ziekte en de therapie. Andere oorzaken zijn stresshyperglycemie of samengaande ziektes die insulineresistentie uitlokken. Ook kan de werking van het gebruikte insulinepreparaat te kort of te lang zijn. Het Somogyi-effect is een belangrijke reden voor slechte bloedglucose-controle. Daarnaast kunnen er insuline-antistoffen aanwezig zijn in de patiënt of wordt de patiënt nog behandeld met hormonen, zoals corticosteroiden, die kunnen interfereren met de insulinetherapie doordat ze insulineresistentie veroorzaken (Nelson, 2009).

#### **A.5. Prognose**

De gemiddelde overlevingstijd van katten met DM is drie jaar vanaf het moment van diagnose. Maar omdat de meeste katten met DM van oudere tot middelmatige leeftijd zijn, verschilt hun levensverwachting niet veel met die van een normale kat. Vooral tijdens de eerste zes maanden van de ziekte is er gevaar voor sterfte door de aanwezigheid van levensbedreigende of oncontroleerbare ziektes zoals DKA, pancreatitis en nierfalen. Maar als de patiënt deze eerste zes maanden heeft overleefd, kan haar levensverwachting nog verhoogd worden met vijf jaar of meer (Nelson, 2009).

### **B. DIABETES KETOACIDOSE**

#### **B.1. Pathofysiologie**

Diabetes ketoacidose (DKA) wordt gedefinieerd als een ernstige complicatie van DM, gekarakteriseerd door de aanwezigheid van metabole acidose met ketonurie of ketonemie. Centraal in de pathogenese van DKA staat een relatief of absoluut tekort aan insuline samen met een verhoging in stresshormonen. Deze stresshormonen zijn glucagon, cortisol, adrenaline en groeihormoon. Een verhoging van deze hormonen zou het resultaat zijn van de aanwezigheid van een bijkomende of secundaire ziekte. In een studie van Bruskiwicz et al. (1997) werd vastgesteld dat DKA bij katten in zo'n 90% van de gevallen samengaat met andere ziektes zoals pancreatitis, hepatische lipidose, cholangiohepatitis, chronische nierziekte, urineweginfectie of neoplasie.

Insulinetekort en een overmaat aan stresshormonen zorgt voor stimulatie van de lipolyse waardoor grote hoeveelheden vrije vetzuren (NEFA's) vrijgezet worden vanuit het vetweefsel. Deze NEFA's worden vervolgens naar de lever vervoerd, waar ze omgevormd worden tot acetyl-CoA. De omzetting tot acetyl-CoA wordt vergemakkelijkt door het gebrek aan insuline en door de verhoogde

concentraties aan glucagon. Dit acetyl-CoA wordt omgezet tot de ketonlichamen aceto-acetaat,  $\beta$ -hydroxy-boterzuur en aceton. Aceto-acetaat en  $\beta$ -hydroxy-boterzuur zijn zuren, die verantwoordelijk zijn voor de ontwikkeling van keto-acidose. Door de overproductie van ketonen zal de nier niet meer in staat zijn om ze volledig te resorberen en zullen er ketonen terechtkomen in de urine. Deze ketonurie verhoogt de osmotische diurese, veroorzaakt door de glucosurie, en de excretie van elektrolyten. Dit resulteert in een groot verlies van vocht en elektrolyten. Daarnaast zorgt het tekort aan insuline en de verhoging van stresshormonen ook voor stimulatie van de gluconeogenese en glycogenolyse in de lever en voor inhibitie van het glucosegebruik door de perifere weefsels. Dit alles leidt tot hyperglycemie, osmotische diurese en hypovolemie. De hyperglycemie en de osmotische diurese dragen bij aan de verhoging van de plasma-osmolaliteit. Door deze verhoogde plasma-osmolaliteit vindt een 'shift' plaats van water uit de cellen waardoor er cellulaire dehydratatie gaat optreden. DKA zal dus uiteindelijk leiden tot erge acidose, hyperosmolaliteit, osmotische diurese, dehydratatie en elektrolytenbalans (O'Brien, 2010). DKA wordt aanzien als een levensbedreigende ziekte.

## **B.2. Diagnose**

De meeste patiënten met DKA zijn katten die leiden aan DM maar nog niet hiervoor gediagnostiseerd waren en dus ook nog niet behandeld werden. Bij een minderheid van katten komt DKA ook voor nadat ze gediagnostiseerd zijn met DM en hiervoor op behandeling zijn gezet. De gemiddelde leeftijd van de patiënten die met DKA gediagnostiseerd worden, is negen jaren en er is geen predispositie bekend voor geslacht of ras (Bruskiewicz et al., 1997).

De symptomen van DKA starten meestal met de symptomen van DM, namelijk PU/PD, polyfagie en gewichtsverlies. In de meerderheid van de gevallen hebben deze symptomen zich al gemanifesteerd, maar zijn ze niet door de eigenaars opgemerkt of werden ze door de eigenaar niet als ernstig beschouwd. Na deze algemene symptomen van DM gaat de kat ook symptomen ontwikkelen van DKA. Deze zijn onder andere : lethargie, anorexie en braken. Minder voorkomende symptomen bij de kat zijn oligurie of anurie, zwakte, diarree en veranderde gang van lopen (Kerl, 2001).

Op het lichamelijk onderzoek worden vaak volgende bevindingen aangetroffen : spierzwakte, slechte lichaamsconditie, lethargie, onverzorgde vacht, dehydratatie en hypothermie. Daarnaast kan ook hepatomegalie, icterus, milde renomegalie en een plantaire gang vastgesteld worden (Kerl, 2001). Icterus kan het resultaat zijn van hepatische lipidose, pancreatitis of neoplasie van de pancreas, die extrahepatische cholestase veroorzaakt (Reusch et al., 2010).

Bij patiënten verdacht van DKA wordt er best een volledige hematologische en biochemische analyse van het bloed uitgevoerd alsook analyse van de bloedgassen en uitvoering van een urine-analyse en urinecultuur. Het hematologisch onderzoek kan een hemoconcentratie tengevolge van de dehydratatie weergeven. Daarnaast worden anemie en neutrofilie vaak aangetroffen bij katten met DKA (O'Brien, 2010). Ook worden meer Heinz bodies gezien in de rode bloedcellen. Dit zijn inclusies van gedenatureerd hemoglobine, die wijzen op de aanwezigheid van oxidatieve schade van de erythrocyten. De concentratie van Heinz bodies is positief gecorreleerd met het plasmagehalte aan  $\beta$ -hydroxy-boterzuur (Christopher et al., 1995).

Persisterende hyperglycemie wordt gevonden bij alle katten met DKA, tenzij ze al behandeld worden met insuline. Een verhoging van alanine aminotransferase (ALT) en cholesterol wordt gezien bij ongeveer 80% van de katten met DKA. Doordat de meeste patiënten uitgedroogd zijn, vertonen ze vaak ook een pre-renale azotemie en sommige onder hen lijden aan chronische nierziekte waardoor

de azotemie nog verergerd kan zijn. Bij een meerderheid van de patiënten (67%) wordt hypokaliëmie gezien (Bruskiewicz et al., 1997). Dit kan ontstaan door anorexie, braken en osmotische diurese. Daarnaast kan een verlaagd kaliumgehalte ook het resultaat zijn van het binden van kalium aan ketonzuren. Insuline- en vochttherapie kan ook een hypokaliëmie veroorzaken of een reeds aanwezige hypokaliëmie verergeren doordat deze therapie het kalium in de cellen drijft. Het belangrijkste symptoom van een te lage kaliumspiegel is spierzwakte, dat zich bij katten voornamelijk uit in cervicale zwakte met ventroflexie van de hals (Hess, 2010).

In een studie van Norris et al. (1999) werd bij vier van de vijf katten met DKA hypomagnesiëmie vastgesteld. Dit kan te wijten zijn aan een verhoogde urinaire excretie van magnesium. Wat het klinisch belang is van de hypomagnesiëmie is nog onbekend. Fosforgehaltes kunnen verlaagd, verhoogd of normaal zijn. De serumconcentraties van natrium kunnen eveneens verlaagd, verhoogd of normaal zijn. Maar een erge dehydratatie kan het verlies aan natrium maskeren en zodoende een normaal of verhoogd natriumgehalte weergeven. Anderzijds kan het gehalte aan natrium verlaagd zijn door een zeer hoge hyperglycemie. Deze hyperglycemie zorgt voor een verschuiving van het intracellulaire vocht naar het extracellulair compartiment waardoor het extracellulaire natrium wordt verdund. Om dit in rekening te brengen kan men een formule toepassen zodat men een gecorrigeerd natriumgehalte bekommt. Daarnaast kan hyperlipidemie ook de meting van natrium verstoren, waardoor men foutief een verlaagd natriumgehalte bekommt. Zo werd in een studie van Koenig et al. (2004) een normale gemiddelde natriumconcentratie bij katten met DKA gevonden. Maar in twee andere studies was er wel sprake van hyponatriëmie, namelijk in 34% van de gevallen bij een studie van Crenshaw en Peterson (1996) en in 80% van de gevallen in een studie van Bruskiewicz et al. (1997). Maar in deze twee laatste studies was er geen rekening gehouden met de aanwezige hyperglycemie. Ook werd in verschillende studies hypochloremie opgetekend bij patiënten met DKA (Hess, 2010).

Via een urine-analyse kan glucosurie aangetoond worden. Ketonurie kan aangetoond worden door gebruik te maken van urinesticks die werken via de nitroprusside reactie. Maar via deze methode wordt enkel aceto-acetaat en aceton gemeten en niet  $\beta$ -hydroxy-boterzuur. Omdat 75% tot 90% van de ketonlichamen bestaan uit  $\beta$ -hydroxy-boterzuur is het accurater  $\beta$ -hydroxy-boterzuur in het bloed te gaan meten om ketonemie aan te tonen (O'Brien, 2010).

Bij katten met DKA is er ook steeds een metabole acidose aanwezig. Deze acidose ontstaat door de overmaat aan ketonen in het bloed waardoor de buffercapaciteit van het lichaam wordt overschreden. Hierdoor ontstaat een gestegen protonenconcentratie in het bloed en een gedaalde bicarbonaatconcentratie. Men spreekt van metabole acidose bij een bloed-pH onder 7,35 en een bicarbonaatconcentratie onder 15 mEq/L (O'Brien, 2010). Doordat ongeveer 13% van katten met DM een urineweginfectie ontwikkelt, is het raadzaam ook een urinecultuur uit te voeren. De meest voorkomende bacterie die hieruit geïsoleerd wordt is *Escherichia Coli* (Bailliff et al., 2006). Aangezien diabetes ketoacidose voornamelijk gezien wordt bij katten met DM, die een bijkomende complicerende ziekte hebben, wordt het aangeraden om bijkomende diagnostische testen uit te voeren zoals de meting van pancreatic lipase immunoreactiviteit, lever functietesten, leverbiopsie, echografie van het abdomen of radiografie van de thorax om een eventuele bijkomende ziekte op te sporen.

### **B.3. Behandeling**

Het doel van de behandeling van DKA bij de kat is normalisering van het bloedvolume en de hydratatie, herstellen van de elektrolytenbalans en zuurbasebalans, BGC onder controle krijgen,



verwijderen van aantoonbare ketonen en behandeling van onderliggende of samengaannde ziektes (O'Brien, 2010). De patiënt wordt best gehospitaliseerd en intensief behandeld en opgevolgd zodat een snelle verandering van de therapie, indien nodig, kan worden ingesteld (Reusch et al., 2010). De behandeling start met het onmiddellijk plaatsen van een intraveneuze (IV) katheter voor toediening van IV vloeistof. Hierdoor zal de hydratatiestoestand, de electrolyten- en zuurbalans hersteld kunnen worden. Zolang het dier hypovolemisch is, mag men zeker niet starten met de toediening van insuline. Hierdoor kan vocht zich verplaatsen van het extracellulair compartiment naar het intracellulair compartiment en dus de hypovolemie verergeren. Meestal wordt gebruik gemaakt van 0,9% NaCl-oplossing omdat vele patiënten een tekort aan natrium in het bloed hebben. Meestal kan ook met deze oplossing de bloed-pH terug genormaliseerd worden. Daarnaast kan men ook gebufferde crystalloïde oplossingen zoals Ringer-lactaat gebruiken. Deze oplossingen zorgen voor een beter herstel van de acidose (Hess, 2009). De vloeistoftherapie alleen al is zeer belangrijk voor een daling van glucose, ketonen en stresshormonen, via de verhoging van de glomerulaire filtratiesnelheid en de urinaire excretie van deze stoffen. De hoeveelheid infuus die men geeft, moet gebaseerd worden op onderhoudsbehoefte, mate van dehydratie en de te voorziene verliezen. Dit zijn subjectieve gegevens en moeten regelmatig gereëvalueerd worden in het begin van de behandeling (O'Brien, 2010).

De electrolytenbalans moet regelmatig gecontroleerd worden zodat aanpassing van het infuus kan gebeuren. Zo kan een kat die binnenkwam met hyperkaliëmie snel een hypokaliëmie ontwikkelen door de infuusbehandeling en toediening van insuline. Hypokaliëmie, dat veel gezien wordt bij DKA, wordt behandeld door kalium toe te voegen aan het infuus in de vorm van kaliumchloride. Als er toch hogere kaliumconcentraties nodig zijn, wordt de kat best aan een electrocardiogram gelegd om het hart te controleren. In geval van hypofosfatemie wordt kaliumfosfaat IV toegevoegd. Voor de correctie van hypomagnesiëmie kan magnesiumsulfaat IV gegeven worden (Hess, 2010). Maar hier moet men wel mee oppassen omdat in een studie van Jackson en Drobatz (2004) toxiciteit werd gemeld bij verkeerdelijk toedienen van magnesium aan een diabete kat. Deze diabete kat had een lichte hypomagnesiëmie en werd hiervoor gezet op een CRI van magnesiumsulfaat. Maar in plaats van een CRI van 0,75 mili-equivalent per kilogram per dag, werd een CRI van 0,75 mili-equivalent per kilogram per uur gegeven. Deze toxiciteit uitte zich in braken, zwakte, verminderde tonus van de spieren, sufheid, bradycardie, ademhalingsmoeilijkheden en hypotensie.

Vier tot acht uur na begin van de vloeistoftherapie of wanneer de kat is gerehydrateerd, kan gestart worden met de insulinetherapie. Hierbij moet regelmatig de BGC gecontroleerd worden zodat de insulinedosis kan aangepast worden. Zonder insuline is het onmogelijk om de ketonemie op te lossen, want insuline zorgt voor verlaging van de ketonenconcentratie. Insuline inhibeert de lipolyse waardoor minder vrije vetzuren voor handen zijn voor de ketogenese. Door de actie van insuline zal de lever minder snel zijn in de productie van ketonlichamen en insuline verhoogt het perifere metabolisme van de ketonlichamen (Hess, 2009). Als de bloedglucosespiegel onder de 13,9 mmol/L gaat, kan men dextrose toevoegen aan het infuus om de BGC op peil te houden (Nelson, 2009). Voor katten met DKA wordt voor het herstellen van de hyperglycemie gebruik gemaakt van snel werkende insuline. Deze werkt snel in en heeft een korte halfwaardetijd zodat snel kan ingegrepen worden bij veranderingen van de BGC (Feldman en Nelson, 2004). Voorbeelden van dit type insuline zijn onder andere Actrapid® en Humulin R®. Deze is enkel geregistreerd voor humaan gebruik en is een insulinepreparaat van 100 IE per ml. Maar gebruik van het enige geregistreerd insulinepreparaat bij de

kat, namelijk Caninsuline®, is te gevaarlijk doordat het traag werkt en te lang actief blijft in het lichaam waardoor een te groot risico ontstaat om hypoglycemie te ontwikkelen. Actrapid® wordt in het begin van de behandeling IV of intramusculair (IM) toegediend. Bij de mens wordt de IV toediening gebruikt in de behandeling van DKA. Bij deze manier van toedienen zou het sterftecijfer lager liggen. In de diergeneeskunde werd meestal gebruik gemaakt van de IM toediening, maar de laatste jaren wordt er ook meer en meer overgeschakeld naar de IV inspuiting van insuline via een CRI bij DKA (O'Brien, 2010).

Als men de insuline IV toe gaat dienen, meet men best de bloedglucosespiegel om de twee uren. Bij IM toediening moet men de insuline elk uur inspuiten en voor elke inspuiting moet men de BGC meten. Bij het bereiken van een BGC tussen 8 en 15 mmol/L, kan men overschakelen naar subcutane (SC) toediening van 0,5 IE/kg snelwerkende insuline. Maar men doet dit alleen als de kat goed gehydrateerd is. Is de kat nog niet gehydrateerd, dan blijft men bij de IM toediening van de insuline. Als men overgeschakeld heeft naar SC toediening, gaat men de BGC om de twee à drie uren meten. Zo kan men zien op welk tijdstip het maximale effect van de snelwerkende insuline valt. Veranderingen van de insulinedosis kunnen met stappen van 10-20% gebeuren waarbij de streefconcentratie van de bloedglucose ligt tussen 6 en 8 mmol/L. De snelwerkende insuline wordt zolang gegeven totdat de patiënt klinisch is gestabiliseerd en hij zelf terug eet. Daarna kan men terug overschakelen naar een langerwerkend insulinepreparaat (Robben en Reusch, 2010).

De metabole acidose die wordt gevonden bij katten met DKA wordt meestal gecorrigeerd door de vloeistoftherapie en de insulinothérapie (Bruskiewicz et al., 1997). Eventueel kan men gebruik maken van natriumbicarbonaat ( $\text{NaHCO}_3$ ), maar dit wordt enkel als optie aangegeven bij een bloed-pH minder dan 7 of wanneer het  $\text{NaHCO}_3$  lager dan 12 mmol/L is en dit pas één uur na de start van de vloeistoftherapie.  $\text{NaHCO}_3$  kan gevaarlijk zijn bij DKA omdat natriumbicarbonaat, net zoals insuline, kalium in de cellen drijft waardoor een ergere hypokaliëmie zich kan ontwikkelen (O'Brien, 2010).

#### **B.4. Prognose**

In een studie van Koenig et al. (2004) bedroeg de gemiddelde hospitalisatieperiode zeven dagen en was het overlevingspercentage 84%. De prognose voor katten met DKA is wel sterk afhankelijk van de aandoeningen die gepaard gaan met de DKA. Sterfte is meestal het gevolg van een onderliggende ziekte, zoals pancreatitis of nierfalen, van een zeer erge metabole acidose ( $\text{pH} < 7$ ), of van een complicatie opgelopen tijdens de behandeling, zoals hypokaliëmie (Nelson, 2009).

### **C. PANCREATITIS**

#### **C.1. Pathofysiologie**

Pancreatitis is een multifactoriële aandoening die zich ontwikkelt door een te vroege activatie van het enzyme trypsinogeen in de pancreas. Deze premature activatie komt tot stand door een verhoogde autoactivatie en/of verminderde autolyse van het desbetreffende enzyme (Watson en Bunch, 2009).

Trypsinogeen is een inactief enzyme dat geproduceerd en gesecreteerd wordt door de acinaire cellen van de pancreas. In normale omstandigheden wordt dit enzyme geactiveerd in de dunne darm door enteropeptidase, een enzyme dat geproduceerd en gesecreteerd wordt door enterocyten in het duodenum. Activatie van trypsinogeen vindt plaats door afsplitsing van het peptide, trypsine activatie

peptide (TAP), waardoor trypsinogeen wordt omgevormd tot trypsine. Trypsine zelf kan ook trypsinogeen activeren, maar het enzyme enteropeptidase is zo'n 2000 maal effectiever hierin dan trypsine (Rinderknecht, 1986). Trypsine activeert op zijn beurt de andere inactieve pro-enzymen van de pancreas, de zogenaamde zymogenen. De belangrijkste zymogenen zijn : trypsinogeen, chymotrypsinogeen, pro-elastase, procarboxypeptidase en profosfolipase A<sub>2</sub> (Williams, 2005). Daarnaast produceren de acinaire cellen van de exocriene pancreas ook nog  $\alpha$ -amylase en lipase. Deze pancreasenzymen breken eiwitten, lipiden en polysacchariden af. Hierdoor kan de pancreas de initiële vertering van grotere voedselmoleculen op zich nemen. Om deze vertering mogelijk te maken is er nood aan een alkalische pH. Deze pH wordt bereikt door secretie van bicarbonaat door de exocriene pancreas. Naast de verteringsenzymen en bicarbonaat is de exocriene pancreas ook verantwoordelijk voor de secretie van de intrinsieke factor (IF) in de dunne darm. Deze IF, die bij de kat enkel wordt gesecreteerd door de pancreas, is noodzakelijk voor de absorptie van vitamine B12 in het ileum (Watson en Bunch, 2009). Vitamine B12 of cobalamine is noodzakelijk in verscheidene biochemische reacties in het lichaam. Hierdoor is dit wateroplosbaar vitamine nodig voor het optimaal functioneren van de meeste weefsels (Steiner, 2005).

Normaal gezien wordt de pancreas beschermd tegen autodigestie, door de verteringsenzymen, via verscheidene beschermingsmechanismen. Eén van deze mechanismen is de productie van inactieve pro-enzymen. Deze zymogenen worden afgeschermd van de lysosomale enzymen in het cytoplasma van de pancreascellen, doordat ze opgestapeld zijn in vacuolen. Hierdoor wordt een premature activatie via de lysosomale enzymen voorkomen. Slechts na activatie van trypsinogeen tot trypsine zal het grootste deel van de andere zymogenen worden geactiveerd. In geval van een te vroege activatie van deze enzymen in de pancreas bestaan er nog twee andere beschermingsmaatregelen. De eerste maatregel bestaat uit het feit dat kleine hoeveelheden trypsine in staat zijn zichzelf te hydrolyseren. De tweede maatregel is de tijdelijke binding van pancreas gesecreteerd trypsine inhibitor (PSTI) met trypsine. Dit PSTI-molecule is aanwezig in de zymogenen en kan zorgen voor de inactivatie van ongeveer 10% van de totale hoeveelheid trypsine. Als er echter een te grote hoeveelheid trypsinogeen geactiveerd wordt tot trypsine, zullen alsmaar meer verteringsenzymen worden geactiveerd, waardoor autodigestie van de pancreas zal ontstaan en pancreatitis zich zal ontwikkelen (Williams, 2005; Van den Bossche et al., 2010a).

Wat de exacte oorzaak is van de ontwikkeling van pancreatitis bij de kat is veelal nog onbekend. In meer dan 90% van de katten met pancreatitis kan er geen onderliggende oorzaak worden gevonden (Hill en Van Winkle, 1993). Er zijn wel verschillende factoren bekend die mogelijks een rol spelen in de ontwikkeling van feliene pancreatitis (zie tabel 2). De meest voorkomende factoren hiervan zijn inflammatoire darmziektes (IBD) en aandoeningen van de galwegen (Xenoulis en Steiner, 2008). In verschillende studies is vastgesteld dat er een associatie bestaat tussen pancreatitis, IBD en cholangiohepatitis bij katten (Weiss et al., 1996; Swift et al., 2000). Om deze reden worden katten met IBD en/of aandoeningen van de galwegen beschouwd als zijnde gepredisponeerd voor de ontwikkeling van pancreatitis (Xenoulis en Steiner, 2008). Ook werd in een studie van Ferreri et al. (2003) aangetoond dat katten met pancreatitis dikwijls leiden aan nierziektes. In verschillende experimenten werd vastgesteld dat bij de ontwikkeling van pancreatitis de pancreas minder verteringsenzymen gaat secreteren. Daarna worden er reuze-cytoplasmavacuolen gevormd in de acinaire cellen van de pancreas. Deze reuze-vacuolen worden gevormd door het fusioneren van de zymogenen en de lysosomale enzymen. De lage pH van de lysosomen zorgt ervoor dat het PSTI-

moleculen niet kunnen zorgen voor de inactivatie van trypsine. Door de aanwezigheid van de lysosomale enzymen, waaronder cathepsine B, wordt een premature activatie van trypsinogeen en de andere zymogenen bekomen (Williams, 2005). In een klein aantal gevallen kan de premature activatie van de zymogenen ook ontstaan zijn na reflux van duodenale inhoud in de pancreas (Weiss et al., 1996). De geactiveerde verteringsenzymen veroorzaken schade aan de pancreas, resulterend in ontstekingen, oedeem, bloedingen, necrose en peripancreatische vetnecrose. Door disfunctie van de exocriene pancreas ontstaat er maldigestie van voedsel, beschadiging van de duodenale mucosa door een te hoge zuurtegraad, malabsorptie van vitamine B12 en vetoplosbare vitamines en proliferatie van bacteriën in het darmstelsel (Steiner, 2003).

Als de geactiveerde proteolytische enzymen bovendien in het vaatstelsel terechtkomen kan dit fataal zijn voor de patiënt. Om dit te voorkomen wordt het lichaam hiertegen beschermd via plasma protease inhibitoren, namelijk  $\alpha$ -macroglobulinen ( $\alpha$ -M1 en  $\alpha$ -M2) en  $\alpha_1$ -proteïnase inhibitoren ( $\alpha_1$ -antitrypsine). Deze inhibitoren vormen complexen met de proteasen, waarna ze verwijderd worden uit de circulatie door het reticulo-endotheliale systeem (Whittemore en Campbell, 2005).

Door de activatie van de verteringsenzymen kan er schade aan de bloedvaten ontstaan, resulterend in een verhoogde capillaire permeabiliteit. Dit leidt tot oedeem van de pancreas, een verminderde microvasculaire circulatie, een verhoogd aantal vrije radicalen en ontstekingsmediatoren en lokale ischemie. Dit leidt tot een verhoogde ontstekingsgraad en toename van de parenchymische schade van de pancreas. Door de oplopende activatiegraad van de proteolytische enzymen zullen de plasma protease inhibitoren niet meer in staat zijn dit onder controle te houden. Hierdoor zal ook het stollingsstelsel, het fibrinolytisch systeem en de complementcascade geactiveerd worden. Dit alles kan dan leiden tot een refractaire hypotensieve shock, gedessimineerde intravasculaire coagulopathie (DIC), multipel orgaanfalen en uiteindelijk sterfte (Watson en Bunch, 2009).

Tabel 2. Factoren die geassocieerd worden met de ontwikkeling van pancreatitis bij de kat (Xenoulis en Steiner, 2008).

Factoren	werkingsmechanisme
Genetisch	Europese korthaar, Siamees
Infectieuze agentia	<i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Eurytrema procyonis</i> , <i>Amphimerus pseudofelinus</i> , Felien calicivirus, Felienne infectieuze peritonitis (FIP), Felien parvovirus, Felien herpesvirus
Andere	Aandoeningen van de galwegen (cholangitis, cholangiohepatitis, obstructie) Inflammatoire darmziekten (inflammatory bowel disease = IBD) Obstructie afvoerwegen pancreas (onder andere door neoplasie) Ischemie (onder andere door hypertensie) Trauma (aanrijding door auto, chirurgische manipulatie) Intoxicatie met organofosfaten Hypercalcemie Medicatie (onder andere asparaginase, azathioprine)

## C.2. Classificatie

Net zoals bij de mens wordt felienne pancreatitis opgedeeld in de acute en chronische vorm. Dit onderscheid kan enkel gemaakt worden op basis van histopathologisch onderzoek van de pancreas en niet via klinisch onderzoek. Bij de acute vorm van pancreatitis zien we geen permanente

histopathologische veranderingen, terwijl bij de chronische vorm er wel sprake is van een permanente histologische verandering van het pancreasweefsel (Xenoulis et al., 2008). Acute pancreatitis (AP) wordt gedefinieerd als een inflammatie van de pancreas die acuut optreedt en die na herstel weinig of geen permanente pathologische veranderingen in de pancreas teweeg brengt (Williams, 2005). Chronische pancreatitis (CP) wordt meestal gedefinieerd als een progressieve inflammatie van de pancreas met permanente schade aan de pancreasstructuur, waardoor zowel de exocriene als endocriene functies van de pancreas in het gedrang worden gebracht (Xenoulis et al., 2008).

De chronische vorm is de meest voorkomende vorm van pancreatitis bij de kat. In een studie van De Cock et al. (2007) was de prevalentie van CP bij de kat 60%, terwijl de prevalentie van AP 15,7% bedroeg. In 9,6% van de onderzochte pancreassen waren deze zowel positief voor AP als CP. Zowel bij AP als CP kan de aandoening mild, matig of zeer uitgesproken zijn. Bij een zeer uitgesproken pancreatitis is er, in tegenstelling tot de mildere vorm, sprake van lokale en/of systemische complicaties. Bij de milde vorm van pancreatitis is de ziekte dikwijls subklinisch aanwezig of zijn er slechts milde klinische symptomen die dikwijls onopgemerkt blijven (Steiner en Williams, 1999).

Acute pancreatitis kan verder onderverdeeld worden in acute necrotiserende pancreatitis (ANP) en acute suppuratieve pancreatitis (ASP). Bij de chronische vorm spreekt men van chronische non-suppuratieve pancreatitis (CNP) (Ferreri et al., 2003).

Acute necrotiserende pancreatitis (ANP) wordt gekenmerkt door necrose van de acinaire cellen van de pancreas en peripancreatische vetnecrose, die meer dan 50% van de pathologie van de pancreas voor zich nemen. Daarnaast kan er ook inflammatie, bloedingen, mineralisatie en fibrose aanwezig zijn. De necrose van de acinaire cellen wordt veroorzaakt door de prematuur geactiveerde verteringsenzymen trypsine, chymotrypsine en carboxypeptidase. Het lipase-enzyme is verantwoordelijk voor de vetnecrose. Bloedingen kunnen tot stand komen door vertering van de elastinevezels van de bloedvaten door het pancreasenzyme elastase (Washabau, 2010).

Bij ASP wordt meer dan 50% van de pathologie van de pancreas uitgemaakt door neutrofiel ontstekingen. Daarnaast kan ook necrose van de acinaire cellen voorkomen, maar niet zo uitgesproken als bij ANP. ASP komt minder vaak voor als ANP en wordt voornamelijk gezien bij jongere dieren (Washabau, 2010). Levensbedreigende complicaties van AP zijn onder andere gedessimineerde intravasculaire stolling (DIS), thrombo-embolie, aritmieën, sepsis, acute tubulaire necrose, pulmonair oedeem en pleurale effusie (Washabau, 2001). Andere complicaties van AP zijn: abscessen en pseudocysten van de pancreas en hepatische lipidose. Deze pseudocysten bevatten steriel pancreasvocht en zijn omgeven met fibreus weefsel of granulatiweefsel (Williams, 2005). Chronische non-suppuratieve pancreatitis wordt gekenmerkt door infiltratie van lymfocyten, fibrose en acinaire atrofie. Daarnaast kan er ook sprake zijn van necrose en infiltratie van neutrofielen (Xenoulis en Steiner, 2008). Deze chronische vorm kan eventueel ook ontstaan na herhaalde episodes van AP. Net zoals bij AP kunnen er abscessen en pseudocysten vastgesteld worden in de pancreas van katten met CP. Door dysfunctie van de pancreas kan exocriene pancreas insufficiëntie (EPI) en diabetes mellitus (DM) zich ontwikkelen. Bij AP is er meer kans op optreden van levensbedreigende systemische complicaties dan bij CP (Xenoulis et al., 2008). Bij de kat worden er meer bijkomende ziektes vastgesteld bij CP dan bij AP. Vooral IBD, cholangiohepatitis, hepatische lipidose en/of nierziekten komen vaak voor samen met CP (zie tabel 3). Daarnaast wordt bij katten, die eerst een acute vorm van pancreatitis ontwikkelen, die later chronisch wordt, in frequente mate vastgesteld dat ze icterus ontwikkelen (Watson en Bunch, 2009).

Tabel 3. Meest voorkomende bijkomende ziektes bij katten met acute necrotiserende of chronische pancreatitis (Ferreri et al., 2003)

Ziektes	ANP	CP
Diabetes mellitus	3%	15%
Gastro-intestinale ziekte	13%	15%
Hepatische lipidose	10%	30%
Hepatobiliaire ziekte	17%	48%
Renale ziekte	27%	15%

### C.3. Diagnose

Feliene pancreatitis is vaak moeilijk te diagnostiseren. Veel katten met pancreatitis blijven ongediagnostiseerd omdat de ziekte enkel subklinisch aanwezig is of doordat de katten enkel vage klinische symptomen vertonen (Steiner en Williams, 1999). Door gebruik te maken van een grondige anamnese en lichamelijk onderzoek alsook routine diagnostische middelen, zoals bloedonderzoek, urine-analyse, radiografieën en echografieën van het abdomen, kan men komen tot een vermoeden van pancreatitis. Maar deze testen zijn niet specifiek of gevoelig genoeg voor de uiteindelijke diagnose. Hiervoor moet men gebruik maken van meer specifieke en gevoelige diagnostische testen zoals het histopathologisch onderzoek van de pancreas en het bepalen van de serumconcentraties van het enzyme feliene pancreatische lipase immunoreactiviteit (fPLI) (Schweighauser et al., 2009).

#### C.3.1. Signalement, anamnese en klinische symptomen

De anamnese is nodig om te komen tot een vermoeden van pancreatitis. In bepaalde studies (Hill en Van Winkle, 1993; Kimmel et al., 2001; Gerhardt et al., 2001; Ferreri et al., 2003) werd een hogere prevalentie van pancreatitis gezien bij de Europese korthaar en Siamees. Maar in verscheidene andere studies, waaronder deze van De Cock et al. (2007) werd geen rasprevalentie vastgesteld. Katten van beide geslachten en alle leeftijden lopen het risico op ontwikkeling van pancreatitis (Hill en Van Winkle, 1993; De Cock et al., 2007). De meest voorkomende symptomen bij feliene pancreatitis zijn anorexie en lethargie. Andere mogelijke symptomen zijn braken, gewichtsverlies en diarree (zie tabel 4) (Xenoulis en Steiner, 2008). In een studie van Ferreri et al. (2003) werd een onderscheid gemaakt tussen de prevalentie van de meest voorkomende symptomen bij ANP en CP (zie tabel 5). In deze studie was er geen significant verschil in de anamnese tussen katten met ANP en katten met CP. Daarnaast moet ook nagegaan worden of de kat leidt aan bijkomende ziektes, of ze op enige medicatie staat en of ze mogelijk in contact is gekomen met toxische stoffen. De symptomen van ziektes die zich tegelijkertijd met pancreatitis manifesteren, kunnen de symptomen van pancreatitis overschaduwen, waardoor vaak niet aan pancreatitis zal worden gedacht tijdens afname van de anamnese.

Tabel 4. Meest voorkomende symptomen bij katten met pancreatitis (Xenoulis en Steiner, 2008)

Symptomen	Prevalentie
Anorexie	63%-97%
Lethargie	28%-100%
Braken	35%-61%
Gewichtsverlies	21%-61%
Diarree	11%-33%

Tabel 5. Meest voorkomende symptomen bij katten met ANP of CP (Ferreri et al., 2003)

Symptomen	ANP	CP
Anorexie	63%	70%
Lethargie	50%	52%
Braken	43%	39%
Gewichtsverlies	40%	21%

### C.3.2. Lichamelijk onderzoek

Een grondig lichamelijk onderzoek is belangrijk om de algemene gezondheid van de kat na te gaan en om eventuele symptomen van pancreatitis of andere bijkomende ziektes te onderkennen. De meest voorkomende afwijkingen bij lichamelijk onderzoek zijn dehydratatie, bleke mucosae en icterus (zie tabel 6) (Ferreri et al., 2003). In de studie van Ferreri et al. (2003) was er geen significant verschil bij lichamelijk onderzoek tussen katten met ANP en katten met CP. In een studie van Hill en Van Winkle (1993) bij 40 katten met AP vond men volgende afwijkingen bij het lichamelijk onderzoek : dehydratatie (92%), hypothermie (68%), abdominale pijn (25%), voelbare abdominale massa (23%) en dyspnee (20%). Bij de katten uit de studie van Hill en Van Winkle (1993) werden veel meer afwijkingen gezien dan bij de katten uit de studie van Ferreri et al. (2003). Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de katten in de studie van Hill en Van Winkle (1993) vooral een uitgesproken pancreatitis hadden, dit in tegenstelling met de katten van de studie van Ferreri et al. (2003), die zowel leden aan een milde, matige tot uitgesproken pancreatitis. Daarnaast kan er ook sprake zijn van koorts, tachypnee of tachycardie (Xenoulis en Steiner, 2008). Katten met zeer uitgesproken pancreatitis kunnen echter ook symptomen vertonen van systemische complicaties zoals DIC, pulmonaire thrombo-embolie, cardiovasculaire shock en multipel orgaanfalen (Schermerhorn et al., 2004; Williams, 2005; Estrin et al., 2006). Andere bevindingen die gevonden worden bij het lichamelijk onderzoek kunnen het gevolg zijn van bijkomende ziektes zoals PU/PD bij DM, diarree en gewichtsverlies bij IBD of gewichtsverlies, polyfagie en onverzorgde vacht bij EPI (Goossens et al., 1998).

Tabel 6. Meest voorkomende afwijkingen bij lichamelijk onderzoek bij katten met ANP of CP (Ferreri et al., 2003)

Symptomen	ANP	CP
Dehydratatie	33%	51%
Bleke mucosae	30%	30%
Icterus	16%	24%

### C.3.3. Laboratoriumonderzoek

Bij katten, verdacht van pancreatitis dient een volledige hematologische en biochemische analyse van het bloed te gebeuren alsook een urine-analyse. Deze testen zijn niet specifiek voor de diagnose van pancreatitis, maar kunnen wel nuttig zijn voor uitsluiting van andere mogelijke aandoeningen. Ook is het mogelijk dat, ondanks de aanwezigheid van pancreatitis, de resultaten van deze diagnostische testen binnen de normale grenzen vallen. Meestal is dit het geval bij katten met een milde vorm van pancreatitis (Xenoulis en Steiner, 2008).

Bij het hematologisch bloedonderzoek wordt in 30% tot 62% van de gevallen leukocytose gezien, terwijl leukopenie voorkomt in 5% tot 15% van de gevallen van felienne pancreatitis. Een milde

regeneratieve of niet-regeneratieve anemie wordt opgemerkt bij 10% tot 26% van de katten met pancreatitis, terwijl in 13% van de gevallen hemoconcentratie wordt vastgesteld (Swift et al., 2000; Gerhardt et al., 2001, Ferreri et al., 2003). Volgens deze studies waren er geen significante verschillen tussen de resultaten van het hematologische bloedonderzoek van katten met AP of CP.

Bij de biochemische analyse van bloed zijn de meeste voorkomende afwijkingen, bij zowel ANP als CP, een milde hypocalcemie, hypokaliëmie, azotemie, hyperglycemie, hypercholesterolemie, hypoalbuminemie, hoge waarden van de leverenzymen aspartaat aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) en alkalische fosfatase (AF) en hoge concentraties van totaal bilirubine (zie tabel 7) (Ferreri et al., 2003; Xenoulis et al., 2008; Van den Bossche et al., 2010a). Azotemie kan het resultaat zijn van dehydratie (prerenale azotemie) of in sommige gevallen veroorzaakt worden door nierfalen (renale azotemie) (Steiner, 2003). Hyperglycemie kan duiden op DM. In een studie van Ferreri et al. (2003) waren de verschillen in biochemische bloedwaarden tussen katten met CP en ANP niet significant, behalve voor ALT en voor AF die significant hoger lagen bij de katten met CP. Dit kan verklaard worden door het feit dat hepatobiliaire ziektes meer voorkomen bij CP dan bij ANP. In een studie van Kimmel et al. (2001) werd vastgesteld dat een lage geïoniseerde calcium plasmaconcentratie, bij katten met AP, gecorreleerd was met een slechtere prognose van de ziekte. In de studie van Ferreri et al. (2003) werd er geen significant verschil aangetoond tussen de geïoniseerde calcium plasmaconcentratie bij ANP en CP. Ook lag de gemiddelde plasmaconcentratie van geïoniseerde calcium bij beide groepen (ANP en CP) binnen de normale referentiewaarden. Hypocalcemie zou het gevolg kunnen zijn van onder andere peripancreatische verzeping van vet, hormonale imbalance (thyrocalcitonine en parathormoon resistentie) of van een acute shift van calcium van intravasculair naar intracellulair (Van den Bossche et al., 2010a). Hypokaliëmie is meestal een gevolg van braken, diarree, vloeistoftherapie en/of anorexie (Xenoulis et al., 2008). In een studie van Simpson et al. (2001) werd aangetoond dat katten met gastro-intestinale ziekte vaak een tekort hebben aan cobalamine. Doordat ongeveer 15% van de katten met pancreatitis ook een gastro-intestinale ziekte hebben, kan best ook de concentratie van cobalamine in het bloed worden gemeten. Uitvoeren van een urine-analyse kan helpen om het verschil te maken tussen renale en prerenale azotemie. Dit is belangrijk met het oog op de te geven therapie (Watson en Bunch, 2009).

Naast deze niet-specifieke testen, kan men ook meer specifiek het bloed gaan onderzoeken op de activiteit van bepaalde pancreasenzymen. Deze testen meten onder andere de activiteit van amylase en lipase, trypsine-like immunoreactiviteit (TLI), trypsinogeen activatie peptide (TAP) en pancreas lipase immunoreactiviteit (PLI). De meting van de activiteit van amylase en lipase in het serum kan niet gebruikt worden voor de diagnose van pancreatitis bij de kat. De waarden van deze verteringsenzymen, die niet pancreasspecifiek zijn, liggen vaak binnen de normale referentiegrenzen of zelfs eronder (Mansfield en Jones, 2001). Een andere test is TLI. Deze test wordt vooral gebruikt voor de diagnose van exocriene pancreas-insufficiëntie. Doordat de meting van TLI species-specifiek is, moet gebruik gemaakt worden van feliene TLI (fTLI). Deze test meet circulerend trypsinogeen en trypsine. Echter de specificiteit (82%) en sensitiviteit (28%-40%) van de test voor de diagnose van pancreatitis is laag (Forman et al., 2004; Xenoulis et al., 2008). De specificiteit van fTLI wordt in vraag gesteld omdat hoge fTLI concentraties werden vastgesteld bij katten met gastro-intestinale aandoeningen, zoals IBD en gastro-intestinaal lymfoma, zonder dat er bij deze katten kon aangetoond worden dat ze leden aan een pancreasaandoening (Swift et al., 2000; Simpson et al., 2001).

Een mogelijke test voor de diagnose van feliene pancreatitis is de meting van TAP. Dit molecuul



wordt vrij gezet bij activatie van trypsinogeen tot trypsine. Normaal gezien is dit molecuul niet te meten in het bloed doordat trypsinogeen onder normale omstandigheden geactiveerd wordt in de dunne darm. Maar bij pancreatitis wordt trypsinogeen prematuur geactiveerd in de pancreas en wordt TAP in het bloed vrijgegeven, waarna het snel wordt geëlimineerd door de nieren. Bij katten, verdacht van pancreatitis, kan TAP worden gemeten in het serum en in de urine. Alhoewel TAP een grotere sensitiviteit heeft dan fTLI, is het geen betere methode voor de diagnose van feline pancreatitis dan fTLI omdat TAP een lagere specificiteit heeft, hogere kosten met zich meebrengt en minder beschikbaar is (Allen et al., 2006).

De meest gevoelige test voor de diagnose van feline pancreatitis is de meting van feline PLI (fPLI). Net zoals TLI is PLI ook species-specifiek. In tegenstelling tot de meting van de lipase-activiteit, dat de activiteit meet van lipase afkomstig van zowel pancreas, maag, duodenum, etc..., meet fPLI specifiek lipase afkomstig van de pancreas (Xenoulis en Steiner, 2008). In een studie van Forman et al. (2004) was de algemene sensitiviteit voor feline pancreatitis van fPLI 67% ten opzichte van 28% tot 33% voor fTLI en 11% tot 67% voor abdominale echografie. Bij matige tot uitgesproken gevallen van pancreatitis was de sensitiviteit van fPLI zelfs 100% ten opzichte van 28% voor fTLP en 80% voor abdominale echografie. Hieruit blijkt dat fPLI de meest sensitieve test is voor de diagnose van pancreatitis bij de kat, zeker voor de meer uitgesproken vormen van pancreatitis. Daarnaast heeft de fPLI-test ook een hoge specificiteit (91%) (Forman et al., 2004).

Tabel 7. Meest voorkomende afwijkingen op biochemische analyse van het bloed bij katten met pancreatitis (AP en CP) (Xenoulis en Steiner, 2008)

Labo-afwijkingen	Prevalentie
Hypocalcemie	41%-49%
Hypokalemie	56%
Azotemie	33%-57%
Hyperglycemie	10%-64%
Hypercholesterolemie	64%
Hypoalbuminemie	24%
Hoge waarden ALT	24%-68%
Hoge waarden AF	50%
Hyperbilirubinemie	38%

#### C.3.4. Medische beeldvorming

Naast de bovengenoemde diagnostische methodes kan ook gebruik gemaakt worden van beeldvormingstechnieken voor de diagnose van feline pancreatitis. Radiografie van het abdomen kan gebruikt worden bij katten, verdacht van pancreatitis, om andere ziektes die gelijkaardige symptomen geven uit te sluiten of te diagnostiseren. Echter voor de diagnose van feline pancreatitis zelf is abdominale radiografie niet bruikbaar omdat het te weinig specifiek en gevoelig is. De pancreas is meestal niet zichtbaar op radiografie, tenzij bij sommige obese katten (Kealy et al., 2011). In de meeste gevallen van feline pancreatitis is er niets afwijkends of specifiek te zien op de abdominale radiografieën. Als er iets te zien is op de radiografie is het meestal een verminderd contrast en minder duidelijk beeld, ter hoogte van het craniaal abdomen, wat te wijten kan zijn aan abdominale effusie, dilatatie van de dunne darm, hepatomegalie (mogelijk in aanwezigheid van hepatische lipidose) of aanwezigheid van een massa in het craniaal abdomen (Xenoulis en Steiner, 2008).

Abdominale echografie is een veel beter diagnostisch middel voor feliene pancreatitis dan de abdominale radiografie. Echter de sensitiviteit van abdominale echografie ligt tussen de 11% en 35% en is zeer afhankelijk van de ervaring van de gebruiker en het gebruikte materiaal (Gerhardt et al., 2001; Saunders et al., 2002). Echter in een studie van Forman et al. (2004) werd een sensitiviteit bekomen van 67%. In diezelfde studie werd een specificiteit bekomen van 73% voor de diagnose van feliene pancreatitis. Echter sommige aandoeningen, zoals neoplasie, hyperplastische nodules en oedeem, kunnen gelijkaardige echografische beelden geven waardoor deze niet van pancreatitis kunnen worden onderscheiden (Hecht et al., 2007). De meest voorkomende bevindingen die worden gevonden op abdominale echografie bij katten met pancreatitis is hypoechogeniciteit van de pancreas, wat onder andere kan duiden op necrose van de pancreas en hyperechogeniciteit van het peripancreatisch mesenterium, wat kan duiden op peripancreatische vetnecrose. Daarnaast kan er ook abdominale effusie worden gevonden, maar dit is minder specifiek voor pancreatitis. Minder voorkomende bevindingen op abdominale echografie zijn een vergrootte pancreas, hepatomegalie, holtevormige lesies in de pancreas en calcificatie van de pancreas (Xenoulis en Steiner, 2008; Schweighauser et al., 2009). Diagnose van feliene pancreatitis is moeilijk als men enkel gebruik maakt van abdominale echografie, maar is zeker nuttig in handen van een ervaren gebruiker. Met behulp van abdominale echografie kan men ook gemakkelijker bijkomende ziektes diagnostiseren en kan men eveneens gebruik maken van een fijne naald aspiratie van de pancreas voor verdere diagnose. Het gebruik van computertomografie (CT) voor de diagnose van pancreatitis bij de kat heeft weinig diagnostische waarde. Ook de nodige anesthesie, kennis van het gebruik van de apparatuur en de hoge kosten zijn redenen om CT niet te gebruiken als diagnostisch middel (Gerhardt et al., 2001; Forman et al., 2004).

Fijne naald aspiratie van de pancreas onder begeleiding van echografie of tijdens een laparotomie zou eventueel kunnen gebruikt worden om de diagnose van pancreatitis bij de kat te stellen. De gevoeligheid van cytologisch onderzoek van de pancreas is nog niet bekend, maar net zoals bij histopathologisch onderzoek, kan de diagnose gemist worden doordat de lesies lokaal kunnen gesitueerd zijn. De aanwezigheid van ontstekingscellen is specifiek voor pancreatitis, maar een negatief resultaat sluit pancreatitis niet uit (Xenoulis en Steiner, 2008).

### C.3.5. Histopathologie

Tot nu toe kan men enkel een definitieve diagnose van feliene pancreatitis stellen op basis van histopathologisch onderzoek van de pancreas (Steiner, 2003). Ook het onderscheid tussen acute en chronische pancreatitis kan slechts gesteld worden door middel van histopathologisch onderzoek van de pancreas. Tijdens exploratieve laparotomie, laparoscopie of necropsie kan men de pancreas bekijken. Aanwezigheid van grote lesies is sterk indicatief voor pancreatitis en de plaatsen waar deze lesies zich bevinden zijn dan ook de beste plaatsen om biopsies van te nemen (Saunders et al., 2002). Er zijn verscheidene nadelen verbonden aan de diagnose van feliene pancreatitis via histologisch onderzoek van de pancreas. Zo werd in een studie van de Cock et al. (2007) pancreatitis vastgesteld in 67% van de onderzochte katten, waaronder 45% gezonde katten. In deze studie werden de pancreassen onderzocht van 115 katten (waaronder 82 Europese kortharen en 3 Siamese katten), waaronder 41 gezonde katten, 22 katten met lesies in hun gastro-intestinaal kanaal (bijvoorbeeld lymfoma, intestinaal carcinoma en FIP) en 52 katten met afwijkingen buiten het gastro-intestinaal kanaal (bijvoorbeeld letsels in het centraal zenuwstelsel en hartafwijkingen). Dus in veel gevallen van histopathologisch bewijs van pancreatitis, vertonen de katten op zich geen symptomen

van pancreatitis. Hierdoor is het moeilijk om de klinische relevantie van deze bevindingen te bepalen. Een ander nadeel van histopathologische diagnose van feliene pancreatitis is dat de lesies dikwijls lokaal zijn gesitueerd, waardoor de diagnose kan gemist worden (De Cock et al., 2007). Tenslotte is de manier waarop de biopsies genomen moeten worden mogelijks gevaarlijk voor de patiënt, alsook kostelijk voor de eigenaars. Biopsies nemen via laparoscopie is veiliger voor de patiënt, maar het nadeel is dat men minder overzicht heeft van het abdomen en de pancreas (Webb en Trott, 2008).

#### **C.4. Behandeling**

Eventuele oorzaken of risicofactoren van feliene pancreatitis, zoals IBD, infectieuze of parasitaire agentia, moeten worden onderzocht en indien mogelijks ook behandeld. Echter in de meeste gevallen (meer dan 90%) van feliene pancreatitis is de oorzaak onbekend en bestaat de behandeling vooral uit symptomatische therapie. Het doel van deze symptomatische therapie is vooral gericht op het herstel van de vloeistof- en elektrolytenbalans, onder controle houden van het braken, pijnbestrijding, voorkomen van infecties, algemene conditie van de patiënt op peil houden en eventuele complicaties voorkomen of behandelen. De therapie hangt ook sterk af van hoe de kat er aan toe is op het moment dat hij/zij aangeboden wordt bij de dierenarts (Zoran, 2006).

##### **C.4.1. Vloeistoftherapie**

Intraveneuse vloeistoftherapie is zeer belangrijk in de behandeling van feliene pancreatitis omdat hierdoor de dehydratatie en de elektrolytenbalans van de patiënt kan worden gecorrigeerd. Door middel van vloeistoftherapie wordt de weefselperfusie gehandhaafd zodat ischemie, dat bijdraagt aan mogelijke necrose van de pancreas, kan worden vermeden. Meestal wordt gebruik gemaakt van kristalloïde oplossingen, zoals Ringer's lactaat of 0,9% NaCl. De hoeveelheid en snelheid van de vloeistoftherapie hangt af van de mate van dehydratatie en aanwezigheid van mogelijke shock (Watson en Bunch, 2009). In ernstige gevallen kan men ook beroep doen op colloïd oplossingen, zoals Hetastrach, of op fresh-frozen plasma. Het gebruik van colloïd oplossingen zorgt ervoor dat het gevaar voor pulmonaire hypertensie of pulmonair oedeem, dat mogelijk ontstaat bij gebruik van grote hoeveelheden kristalloïde oplossingen, wordt vermeden. Fresh-frozen plasma kan zorgen voor de aanvoer van protease inhibitoren en albumine, maar of dit de patiënt echt helpt is nog onbekend (Williams, 2005). In een studie van Weatherton en Streeter (2009) werd een hoger sterftecijfer bekomen (35% ten opzichte van 12%) bij toediening van fresh-frozen plasma aan honden met pancreatitis ten opzichte van honden met pancreatitis, die geen plasma toegediend hadden gekregen. Ook werd in diezelfde studie geen klinische verbetering vastgesteld bij de honden, die wel plasma hadden gekregen.

Hypokaliëmie wordt vaak opgemerkt bij katten met pancreatitis. Een tekort aan kalium houdt het herstel van de patiënt tegen en kan deel uitmaken van de oorzaak van sterfte van de patiënt. Hypokaliëmie veroorzaakt spierzwakte en gastro-intestinale atonie, waardoor ook de voedselopname van de patiënt in het gedrang komt. Doordat de vloeistoftherapie het verlies aan kalium kan verergeren, is het noodzakelijk de kaliumconcentratie op regelmatige basis te meten. Indien nodig kan kalium toegevoegd worden aan het infuus. Andere elektrolyten, zoals calcium, en de zuurbasisbalans worden best ook gecontroleerd en indien nodig gecorrigeerd (Watson en Bunch, 2009). Indien de kat slechts mild gedehydrateerd is, kan subcutane vloeistoftherapie ook nuttig zijn (Xenoulis en Steiner, 2008).

#### C.4.2. Voeding

Vroeger werd aangeraden om geen voedsel of water te geven aan dieren met pancreatitis, maar men heeft nog geen bewijs kunnen leveren dat deze methode voordelen biedt aan de patiënt. Verscheidene studies, waaronder deze van McClave en Ritchie (2000), Qin et al. (2002), over pancreatitis bij de mens en de hond, hebben gemeld dat een vroege nutritionele ondersteuning nuttig kan zijn voor de patiënt met pancreatitis. Door de opname van voedsel wordt hepatische lipidose, malnutritie, darmatrofie en bacteriële translocatie voorkomen (Zoran, 2006).

Indien de kat veel braakt, kan men best oraal geen water of voeding geven en moet men anti-emetica aan de patiënt toedienen om het braken onder controle te krijgen. Als de kat anorectisch is of braakt gedurende meer dan twee of drie dagen, ondanks anti-emetische behandeling, wordt best overgegaan tot parenterale voeding. Bij parenterale voeding kan gekozen worden tussen totale parenterale voeding (TPV) en partiële parenterale voeding (PPV). Bij het gebruik van TPV wordt de voeding toegediend via een centrale veneuze katheter, terwijl bij PPV een intraveneuze katheter kan worden gebruikt. Men kan slechts voeding toedienen via PPV gedurende minder dan één week omdat slechts tot 50% van de nodige energiehoeveelheid kan gegeven worden. Als de parenterale voeding langer dan één week noodzakelijk is, moet gekozen worden voor TPV (Zoran, 2006; Wortinger, 2006; Van den Bossche et al., 2010b).

Indien de kat niet meer braakt, maar nog altijd niet wil eten, kan men gebruik maken van enterale toediening van voedsel. Deze methode wordt verkozen boven de parenterale toediening omdat in verscheidene studies, waaronder deze van Qin et al. (2002), wordt gesuggereerd dat enterale voeding beter is dan totale parenterale voeding doordat hierdoor minder problemen worden verkregen met villusatrofie en intestinale permeabiliteit. Overgaan naar totale enterale voeding wordt best gedaan door het plaatsen van een jejunostomie-tube. Het is belangrijk dat deze tube in het distaal gedeelte van het jejunum wordt geplaatst, zodat voorkomen wordt dat de pancreas gestimuleerd wordt door enterale hormonen, zoals secretine en gastrine, die gesecreteerd worden in het antrum van de maag, het duodenum en het proximale gedeelte van het jejunum (Van den Bossche et al., 2010b). Als het niet mogelijk is om een jejunostomie-tube te plaatsen, kan men gebruik maken van parenterale voeding bij de brakende kat. Als de kat niet meer braakt, maar nog altijd anorexie vertoont, kan overgeschakeld worden op een naso-oesofagale, oesofagostomie- of gastrostomie-tube (Zoran, 2006). De naso-oesofagale voedingstube is het gemakkelijkst te plaatsen en hiervoor dient geen anesthesie gebruikt te worden in tegenstelling tot de twee andere soorten voedingssondes. Echter deze tube heeft een kleinere diameter waardoor de kans op verstopping van de tube groter is en waardoor enkel vloeibare voeding kan gegeven worden. De andere tubes hebben een grotere diameter zodat er minder kans bestaat dat de tube verstopt geraakt en hierdoor kan men ook minder vloeibaar voedsel aan de patiënt geven (Wortinger, 2006).

Als de kat gedurende minimum 24 uren niet meer heeft gebraakt, kunnen kleine hoeveelheden water aangeboden worden. Indien de kat daarna nog altijd niet braakt, kunnen kleine hoeveelheden van een zeer verteerbaar voeding worden aangeboden. Deze voeding zou het best bestaan uit een hoog koolhydraatgehalte en een laag vetgehalte (bijvoorbeeld Eukanuba intestinal). Het laag vetgehalte is nodig om de secreties van de pancreas te verminderen, het hoog koolhydraatgehalte doet dienst als caloriebron. Dwangvoederen wordt best vermeden omdat dan de juiste hoeveelheid van calorieën, die opgenomen moeten worden, moeilijk te bepalen is, ook kan dwangvoederen leiden tot een afkeer van het voeder en bovendien is het dieronvriendelijk (Zoran, 2006). Als de kat ook DM heeft, wordt best

een dieet met een lager koolhydraatgehalte gegeven (bijvoorbeeld Royal Canin diabetic). Het beste is ook dat men de kat frequent kleine maaltijden geeft, zodat het gastro-intestinaal stelsel niet overmatig wordt belast.

#### C.4.3. Analgesie

Volgens wetenschappelijke studies is abdominale pijn geen veel voorkomend symptoom bij katten met pancreatitis. Echter het is moeilijk te detecteren of een kat al of niet pijn heeft en vele katten zullen ondanks de aanwezigheid van pijn geen pijn vertonen. Om deze redenen wordt best steeds gewerkt met analgetica in de behandeling van felienne pancreatitis, zelfs als men op lichamelijk onderzoek geen pijn heeft kunnen vaststellen (Steiner en Williams, 1999).

Initieel kan men injecteerbare opioïden, zowel volle als partiële agonisten, zoals buprenorphine, meperidine of butorphanol gebruiken voor de pijnmedicatie. Morfine wordt best vermeden omdat dit spasmen van de afvoerwegen van de pancreas zou kunnen veroorzaken. Anderzijds kan ook gebruik gemaakt worden van constant rate-infusions (CRI) van ketamine aangevuld met een opioïde (Zoran, 2006). Nadat analgesie werd bereikt met deze initiële pijnmedicatie kan overgeschakeld worden naar transdermale fentanyl-pleisters. Deze pleisters zorgen voor een langere werking (minimum 72 uren) van het analgeticum en moeten slechts om de drie à vier dagen worden vervangen. Omdat het langer duurt voor analgesie wordt bereikt (tot 12 uren) bij gebruik van deze pleisters moet men voor de initiële pijnmedicatie steeds gebruik maken van andere analgetica zoals de injecteerbare opioïden (Hammond et al., 2008). Bij katten met chronische pancreatitis is het soms nodig om langdurige pijnmedicatie te geven en ook hier zijn fentanyl-pleisters aan te bevelen.

Niet-steroïdale anti-inflammatoire medicatie (NSAID's) is tegenaangewezen doordat ze verantwoordelijk kunnen zijn voor verscheidene complicaties, zoals gastro-intestinale ulceratie en nierfalen bij dieren met hypovolemie of bij dieren in shock. Corticosteroïden worden best ook vermeden omdat ze ook aanleiding kunnen geven tot gastro-intestinale ulcers en omdat ze het verwijderen van  $\alpha$ -macroglobuline gebonden proteasen uit het plasma, door het reticulo-endotheliaal systeem, kunnen inhiberen (Williams, 2005). Bij katten met pancreatitis en bijkomende IBD of cholangiohepatitis kunnen corticosteroïden wel aangewezen zijn in de behandeling van de patiënt (Zoran, 2006).

#### C.4.4. Anti-emetica

Om het braken onder controle te krijgen bij katten met pancreatitis wordt gebruik gemaakt van anti-emetica. De anti-emetica die het meest aangeraden worden bij katten met pancreatitis zijn de centraalwerkende phenothiazines, zoals chlorpromazine, en de centraalwerkende 5-HT<sub>3</sub> antagonist, zoals ondansetron en dolasetron (Xenoulis en Steiner, 2008). Daarnaast kan metoclopramide ook eventueel gebruikt worden. Dit is een centraal- en perifeerwerkend anti-eticum. Echter wordt het gebruik van metoclopramide minder aangeraden omdat het stimulerend werkt op de maagmotiliteit waardoor het ook de pancreas gaat stimuleren. Bovendien is het minder effectief in de behandeling van braken en misselijkheid bij de kat (Zoran, 2006).

Maropitant, een neurokinine-1-receptor-antagonist, dat enkel geregistreerd is voor de hond, is een centraal- en perifeerwerkend anti-eticum. Doordat dit product ook zijn efficaciteit heeft bewijzen bij de kat zou het als een mogelijk anti-braakmiddel bij de kat met pancreatitis kunnen worden gebruikt (Xenoulis et al., 2008).

#### C.4.5. Antibiotica

Bacteriën spelen geen belangrijke rol in het ontstaan van feliene pancreatitis en infectieuze complicaties zijn zeldzaam bij katten met pancreatitis. Maar bij katten met necrotiserende pancreatitis, vormt de pancreas een ideale omgeving voor bacteriële kolonisatie. Deze bacteriën zijn voornamelijk Gram-negatief en anaeroob, zoals *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacteriaceae* spp. en *Clostridium* spp., en afkomstig van het gastro-intestinaal kanaal. Als er bij echografisch onderzoek abscessen van de pancreas worden gevonden of wanneer de kat verdacht is van een infectie (uitgesproken leukocytose, koorts, ...) wordt het gebruik van antibiotica aangeraden (Zoran, 2006). Men gebruikt best breedspectrum antibiotica met een goede penetratie in de pancreas. Fluoroquinolones, zoals enrofloxacin, penetreren goed de pancreas en zijn zeer effectief tegenover Gram-negatieve aerobe bacteriën en iets minder effectief tegenover Gram-positieve aerobe bacteriën. Doordat deze niet actief zijn tegen anaerobe bacteriën is het nodig deze fluoroquinolones te combineren met antibiotica tegen anaerobe bacteriën, zoals lincosamides (bijvoorbeeld clindamycine) of nitro-imidazoles (bijvoorbeeld metronidazole) (Zoran, 2006; Watson en Bunch, 2009). Een andere mogelijkheid is het gebruik van amoxicilline-clavulaanzuur, dat actief is tegen vele Gram-positieve en Gram-negatieve aerobe en anaerobe bacteriën (Van den Bossche et al., 2010b).

#### C.4.6. Andere behandelingen

Chirurgische therapie kan nodig zijn wanneer de pancreatitis niet onder controle kan gehouden worden. Door het nemen van biopsies kan de diagnose van pancreatitis bevestigd worden, alsook complicaties zoals abscessen, grote pseudocysten of complete galgangobstructie kunnen gedetecteerd en behandeld worden (Buote et al., 2006; Mayhew en Weisse, 2008). Indien de pancreatitis gelokaliseerd is, kan men eventueel dat gedeelte van de pancreas dat aangetast is, verwijderen. In katten met pancreatitis en lage cobalamine-concentraties wordt aangeraden cobalamine parenteraal te supplementeren (Ruaux et al., 2005). Katten die verdacht worden van geïnfecteerd te zijn met *Eurytrema procyonis* of *Amphimerus pseudofelinus* moeten behandeld worden met respectievelijk fenbendazole of praziquantel (Xenoulis en Steiner, 2008).

Een andere behandeling zoals een dopamine-infuus, die de bloedvloeï in de pancreas zou verbeteren en de microvasculaire permeabiliteit verminderen, is nog niet getest in spontaan opgetreden gevallen van pancreatitis, waardoor de efficaciteit en veiligheid ervan niet gegarandeerd kan worden. Eventueel kan de kat met feliene pancreatitis behandeld worden met H<sub>1</sub>- en H<sub>2</sub>-histamine-antagonisten, zoals cimetidine en ranitidine, omdat dit de kat zou beschermen tegen de ontwikkeling van hemorragische pancreatitis. Maar ook dit is enkel bestudeerd in experimentele modellen en niet in klinische trials (Washabau, 2010).

### C.5. Prognose

De prognose voor katten met pancreatitis verschilt sterk doordat er een groot verschil bestaat tussen milde en zeer uitgesproken pancreatitis. Daarnaast is pancreatitis een ziekte die nogal onvoorspelbaar is. Als de kat slechts een milde pancreatitis heeft zonder bijkomende complicaties, dan is de prognose meestal goed. Echter als de kat een zwaar uitgesproken pancreatitis, met frequente acute episodes of met complicaties heeft, is de prognose eerder gereserveerd (Xenoulis en Steiner, 2008). Bij katten, met AP en een verlaagde serumconcentratie van geïoniseerd calcium (<1 mmol/L) of bijkomende hepatische lipidose, is de prognose slecht (Akol et al., 1993; Kimmel et al., 2001).

### III. CASUS

#### A. SIGNALEMENT

Momo is een vrouwelijk gesteriliseerde Europese korthaar van 17 jaar.

#### B. ANAMNESE

Op 5 januari 2008 werd Momo, een binnenhuiskat, aangeboden aan de universitaire dierenkliniek te Merelbeke met volgende klachten: -sinds 4 à 5 dagen : PU/PD (zo'n 600 ml/dag drinken en veel plassen).

-sinds 1 dag: anorexie, suf en driemaal gebraakt (met gele slijmen)

Momo werd voor deze symptomen op 4 januari 2008 behandeld door de eigen dierenarts met een subcutaan infuus en met injecteerbare antibiotica. De dierenarts had ook een radiografie van het abdomen genomen waarop geen afwijkingen te zien waren. De dierenarts heeft Momo dan doorgestuurd naar Merelbeke voor verder onderzoek.

Momo werd in 2003 gediagnostiseerd met CNZ en werd daarvoor behandeld met een halve tablet van Fortekor® 5 mg éénmaal per dag en een nierdieet met Hill's k/d feline. De diagnose van CNZ werd gesteld aan de hand van gestegen nierwaarden op een jaarlijks bloedonderzoek. Er werd echter nooit een urineonderzoek uitgevoerd bij Momo.

Het laatste bloedonderzoek van Momo werd uitgevoerd op 14 december 2007 bij de eigen dierenarts omdat Momo toen last had van braken. Op dit bloedonderzoek was een lichte azotemie, een lichte hyperglycemie en een lichte hyperalbuminemie te zien (zie tabel 8). Hiervoor werd ze toen door de eigen dierenarts ingespoten met een langwerkend corticosteroïde (Cortard®).

Tabel 8. Bloedonderzoek van Momo op 14 december 2007 bij eigen dierenarts.

Parameter	Gemeten waarden	Referentiewaarden	Eenheid
glucose	7,5	2,8-7,2	mmol/L
creatinine	148	70-145	µmol/L
ureum	9,1	0-14	mmol/L
albumine	33	20-30	g/L
Totaal eiwit	68	60-80	g/L
fosfor	1,23	0,55-2,71	mmol/L
AF	51	0-82	IE/L
ALT	39	0-80	IE/L

AF: alkalische fosfatase; ALT: alanine aminotransferase; IE: internationale eenheden

#### C. LICHAAMELIJK ONDERZOEK

Momo was kalm tijdens het lichamelijk onderzoek. Ze was te zwaar en had een body condition score van vijf op vijf. Haar lichaamsgewicht was 5,85 kg (ideaal gewicht: 3,5 kg). De lymfeknopen waren niet opgezet, de mucosae waren normaal en de capillaire vullingstijd was minder dan twee seconden. De pols was goed geslagen en haar hartfrequentie was 154 slagen per minuut. De ademhalingsfrequentie was 36 per minuut. De auscultatie van longen en hart was normaal. Ze had een lichaamstemperatuur van 38,4°C.

## D. PROBLEEMLIJST

Op basis van de anamnese werd volgende probleemlijst opgesteld : PU/PD, braken, sufheid en anorexie en op basis van het lichamelijk onderzoek werd obesitas in de probleemlijst opgenomen. Op basis van het bloedonderzoek van 14 december 2007 werd de probleemlijst aangevuld met zeer milde azotemie, lichte hyperglycemie en lichte hyperalbuminemie. De belangrijkste problemen op het moment van onderzoek waren PU/PD, braken, milde azotemie, milde hyperglycemie en milde hyperalbuminemie. Deze problemen zullen verder worden besproken. De doorverwijzende dierenarts had bij Momo een vermoeden van CNZ. Er werd echter nooit een urineonderzoek uitgevoerd bij de kat. Om met zekerheid te kunnen spreken van CNZ dient het soortelijk gewicht in de urine gecontroleerd te worden.

## E. DIFFERENTIAALDIAGNOSEN

### E.1. Polyurie/polydipsie

Polyurie wordt gediagnostiseerd bij een dagelijkse urinevolume van meer dan 40 à 50 ml/kg en polydipsie bij een drankopname die boven 80 à 100 ml/kg/dag uitkomt (Grauer, 2009). Momo dronk ongeveer 600 ml/dag en plaste veel waardoor besloten kon worden dat de kat PU/PD had.

De belangrijkste ziektes in de differentiaaldiagnose voor PU/PD bij een oudere kat zijn:

- Chronische nierziekte
- Diabetes mellitus
- Hyperthyroïdie

Andere minder voorkomende aandoeningen die PU/PD kunnen veroorzaken, zijn:

- Acute nierziekte
- Pyometra
- Leverfalen
- Hypokaliëmie
- Acromegalie
- Hypercalcemie
- Hyperadrenocorticisme
- Pyelonefritis
- Iatrogeen
- Renale glucosurie
- Centrale diabetes insipidus
- Nefrogene diabetes insipidus
- Primaire Hyperaldosteronisme
- Hypoadrenocorticisme
- Pheochromocytoma
- Primaire polydipsie

Een chronische nierziekte kan verantwoordelijk zijn voor de PU/PD van de laatste dagen en bij Momo was er een vermoeden van CNZ. Diabetes mellitus is ook zeker mogelijk omdat Momo een oude kat is en DM vooral voorkomt bij oudere katten. Daarnaast hebben veel katten met DM ook overgewicht, net



zoals Momo. Ook zijn katten met DM vaak suffer als ander katten. En ten slotte werd in het laatste bloedonderzoek van Momo een lichte hyperglycemie gevonden. Meestal geeft DM ook gewichtsverlies en polyfagie, maar deze werden bij Momo niet vastgesteld.

Hyperthyroïdie is ook mogelijk omdat deze ziekte vooral voorkomt bij de oudere kat. Maar bij katten met hyperthyroïdie kan men meestal de opgezette schildklier(en) voelen, daarnaast is er meestal ook sprake van gewichtsverlies, polyfagie, hyperactiviteit en tachycardie en deze werden niet opgemerkt bij Momo. Acute nierziekte is veel minder waarschijnlijk omdat dit een grotere stijging van de creatinewaarde in het bloed zou geven en daarbij geeft ANZ vooral oligurie en minder PU/PD. Het is wel mogelijk dat Momo bovenop haar CNZ een ANZ heeft gedaan. Pyometra is zeer onwaarschijnlijk hier omdat Momo gesteriliseerd werd. Leverfalen is een mogelijke oorzaak van PU/PD, maar ALT en AF op het bloedonderzoek waren normaal, waardoor dit minder waarschijnlijk wordt. Hypokaliëmie is ook een mogelijke oorzaak, dit kan het gevolg zijn van CNZ en van het braken.

Acromegalie wordt vaak gezien bij katten met insuline-resistente DM. Maar dit wordt vooral gezien bij gecastreerde katers van middelbare tot oude leeftijd. Daarnaast hebben katten met acromegalie ook dikwijls een vergrote kop, een opgezet abdomen, dikke huidplooiën en wijde interdentale ruimten (Niessen, 2010). Dus dit is ook weinig waarschijnlijk. Hyperadrenocorticisme is zeer zeldzaam bij de kat, het komt wel meer voor bij obese katten, maar meestal heeft de patiënt ook nog andere symptomen zoals toename van het abdominaal volume, polyfagie en spieratrofie. De andere aandoeningen in de differentiaaldiagnose van PU/PD bij de kat zijn minder waarschijnlijk als primaire oorzaak van PU/PD en zijn eerder zeldzaam te noemen.

## E.2. Braken

Het braken kan zowel chronisch als acuut worden aanzien omdat Momo in december 2007 ook al last had van braken. Gisteren en vandaag heeft Momo drie maal gebraakt waarbij er gele slijmen werden overgegeven. De differentiaaldiagnose van braken:

- gastro-intestinale oorzaken:
  - gastritis, enteritis, colitis
  - neoplasie
  - gastro-intestinale obstructie
  - motiliteitsstoornis (maagstase, ileus, constipatie)
  - vreemd voorwerp
  - intussusceptie, volvulus, dilatatie
  - infectieus :
    - viraal : panleukopenie, rota-corona virose
    - parasitair
    - bacterieel : *Helicobacter*
- extra-gastro intestinale oorzaken:
  - intra-abdominaal:
    - nieren (acute en chronische nierziekte)
    - pancreas (neoplasie, pancreatitis)
    - lever (neoplasie, hepatische encefalopathie, felien lipidose, portosystemische shunt, cholangitis/cholangiohepatitis)
    - peritonitis

- pyometra
- extra-abdominaal:
  - diabetes ketoacidose
  - hyperthyroïdie
  - hypoadrenocorticisme
  - voeding (vuilbaketen, voedselintolerantie, voedselallergie)
  - neurologisch (epilepsie, neoplasie, meningitis, dysautonomie, verhoogde intracraniale druk)
  - intoxicatie (toxische producten, medicijnen zoals NSAID's, tetracycline, erythromycine, xylazine, apomorphine, penicillamine, chemotherapeutica, hartglycosiden)
  - hartfalen

Pancreatitis is zeker een mogelijkheid omdat dit vooral lethargie, anorexie en eventueel braken geeft. Momo is een Europese korthaar en deze zijn mogelijk gepredisponeerd voor pancreatitis. Maar pancreatitis geeft bij ongeveer een derde van de katten ook gewichtsverlies, dehydratie, bleke mucosae en icterus. Pancreasneoplasie is een mogelijkheid bij deze oude kat, maar het is relatief zeldzaam. Nierziekte is ook een mogelijke oorzaak van braken bij de kat en bij Momo was reeds een vermoeden van CNZ, eventueel kan een ANZ bovenop de reeds aanwezige CNZ ook de mogelijke oorzaak zijn. Diabetes ketoacidose is zeker ook een mogelijkheid omdat Momo een lichte hyperglycemie had op het laatste bloedonderzoek en omdat DKA vooral lethargie, anorexie en braken heeft als symptomen. DKA wordt voorafgegaan aan DM met PU/PD, polyfagie en gewichtsverlies. Deze symptomen (buiten PU/PD) kunnen gemist zijn door de eigenaars.

Hyperthyroïdie is ook mogelijk omdat deze ziekte vooral voorkomt bij de oudere kat. Maar bij katten met hyperthyroïdie kan men meestal de opgezette schildklier(en) voelen, daarnaast is er meestal ook sprake van gewichtsverlies, polyfagie, hyperactiviteit en tachycardie.

Gastritis is een veel voorkomende oorzaak van braken en anorexie. Doordat Momo ook nog andere problemen heeft, zoals PU/PD en CNZ, is dit weinig waarschijnlijk als primaire oorzaak. Enteritis geeft vooral diarree en gewichtsverlies en in mindere mate braken, zodat deze ook minder waarschijnlijk is. Colitis is eerder zeldzaam als oorzaak voor braken. Gastro-intestinale neoplasie is een mogelijkheid aangezien het hier gaat om een oude kat, maar dit is wel redelijk zeldzaam.

Een vreemd voorwerp is minder waarschijnlijk bij een oudere binnenhuiskat. Een gastro-intestinale obstructie zoals pylorusstenose is mogelijk maar dit geeft dikwijls overvloedig en frequent braken. Intussusceptie, volvulus en dilatatie is minder waarschijnlijk en zou eerder opgevallen zijn bij buikpalpatie of in de anamnese. Een motiliteitsstoornis zoals maagstase is meestal secundair aan onder andere stress of pijn, maar kan eventueel ook primair zijn (idiopatische hypomotiliteit van de maag). Een virale, parasitaire of bacteriële infectie is minder waarschijnlijk als oorzaak van het braken doordat de kat is ontwormd en gevaccineerd en omdat dit minder voorkomt bij de oudere kat. Cholangitis/cholangiohepatitis (CCH) is een mogelijkheid omdat zo'n 50% van de katten met CCH symptomen hebben van een milde pancreatitis zoals lethargie, anorexie en eventueel braken. Maar meer dan 80% van katten met CCH hebben last van chronische diarree en slechte vacht en dit zien we niet bij Momo. Ook wordt er vaak een stijging van AF en ALT gezien bij CCH en dit is ook niet het geval bij Momo. Andere leveraandoeningen zoals feliene lipidose, hepatoencefalopathie en portosystemische shunt is veel minder waarschijnlijk omdat dit meestal ook andere symptomen zoals

gewichtsverlies, gedragsveranderingen en gestegen leverwaarden geeft. Primaire leverneoplasie is eerder zeldzaam.

Peritonitis is minder waarschijnlijk bij deze oude kat en geeft meestal ook andere symptomen zoals abdominale pijn. Hypoadrenocorticisme is zeer zeldzaam bij de kat. Pyometra is zeer onwaarschijnlijk omdat Momo is gesteriliseerd. Een voedingsprobleem is zeer onwaarschijnlijk omdat Momo al verschillende jaren hetzelfde dieet krijgt. Een neurologisch probleem is ook onwaarschijnlijk omdat er buiten de sufheid geen neurologische klachten waren. Intoxicatie kan men ook uitsluiten omdat het hier gaat om een binnenhuiskat en omdat de kat enkel staat op Fortekor®. Ook een hartprobleem is minder waarschijnlijk doordat er bij auscultatie en op lichamelijk onderzoek niets abnormaals was vast te stellen in verband met een hartprobleem.

### **E.3. Zeer milde azotemie**

Azotemie kan pre-renaal, renaal en/of post-renaal zijn. Een postrenale azotemie kan bij Momo uitgesloten worden, aangezien er geen verhaal is van strangurie of dysurie. Het onderscheid tussen een pre-renale en renale azotemie kan gemaakt worden aan de hand van het soortelijk gewicht van de urine. De stijging van het creatinine is slechts zeer mild en kan bij deze kat zowel door pre-renale oorzaken als renale oorzaken verklaard worden.

### **E.4. Milde hyperglycemie**

Differentiaaldiagnose hyperglycemie:

- Diabetes mellitus
- Stress
- Acromegalie
- Medicijnen
- Voeding
- Neoplasie van de exocriene pancreas
- Hyperadrenocorticisme

Diabetes mellitus is zeker mogelijk vanwege de hoger vermelde redenen. Bij katten moet echter ook altijd rekening gehouden worden met stresshyperglycemie.

Acromegalie en hyperadrenocorticismen zijn minder waarschijnlijk omwille van de hoger vermelde redenen. Medicijnen zoals glucocorticoïden, megestrolacetaat en progestagenen kunnen een hyperglycemie veroorzaken. Maar hiervan is geen sprake in de anamnese. Voeding is ook heel onwaarschijnlijk als oorzaak van de hyperglycemie omdat Momo al verscheidene jaren hetzelfde dieet krijgt. Neoplasie van de exocriene pancreas is ook zeldzaam bij de kat.

### **E.5. Milde hyperalbuminemie**

Hyperalbuminemie kan gevonden worden bij gedehydrateerde katten. Deze dehydratatie kan bij Momo het gevolg zijn van:

- Braken
- Pancreatitis
- Nierziekte
- Diabetes ketoacidose

Op het moment van het bloedonderzoek had Momo last van braken, waardoor de milde hyperalbuminemie kan veroorzaakt zijn. Zoals eerder gezegd kunnen pancreatitis, nierziekte en diabetes ketoacidose ook aanleiding geven tot dehydratatie, wat op zijn beurt weer kan leiden tot hyperalbuminemie.

## **E.6. Samenvatting differentiaaldiagnosen**

Al de problemen van de bovenvermelde probleemlijst van Momo kunnen verklaard worden door CNZ. Daarnaast kunnen deze problemen ook ontstaan door ANZ, diabetes mellitus en diabetes ketoacidose. Verder moet men zeker ook nog rekening houden met de mogelijke aanwezigheid van pancreatitis, hyperthyroïdie en neoplasie.

## **F. DIAGNOSTISCH PLAN**

Ten eerste zal een bloed- en urineonderzoek uitgevoerd worden om op zoek te gaan naar een onderliggende oorzaak voor het braken en de PU/PD en om de mogelijke gevolgen van het braken en de PU/PD te evalueren. Hierbij is het belangrijk om een hematologische en biochemische analyse van het bloed uit te voeren, maar ook een controle van alle electrolyten en de respiratoire bloedgassen, aangezien diabetes ketoacidose één van de differentiaaldiagnosen is. Daarnaast dient een echografie van het abdomen uitgevoerd te worden om de nieren, de pancreas, het maagdarmsstelsel en de lever te evalueren. Aangezien het een oudere kat betreft, is het ook belangrijk om te zoeken naar eventueel aanwezige tumoren. Afhankelijk van de resultaten van de echografie en het bloedonderzoek (vooral bij vermoeden van een neoplasie) kan bijkomend ook een radiografie van de thorax gemaakt worden.

### **F.1. Bloedonderzoek**

De hematocriet wordt bepaald omdat deze bij CNZ, pancreatitis en DKA dikwijls is verlaagd door de aanwezigheid van anemie. Het gehalte aan witte bloedcellen is dikwijls verhoogd bij pancreatitis en DKA, dus dit moet ook gecontroleerd worden. De normale hematologische bloedanalyse bevat meestal ook een differentiatie van de witte bloedcellen, het gehalte aan rode bloedcellen, hemoglobinegehalte en aantal trombocyten.

Er wordt gekeken naar de serumconcentraties van ureum en creatinine om na te gaan of deze waarden ten opzichte van de bloedanalyse in december veranderd zijn. In geval van ANZ, DKA en pancreatitis kan de azotemie zeker verergerd zijn.

Kalium moet ook gecontroleerd worden omdat katten met CNZ, pancreatitis en DKA vaak een te lage kaliumconcentratie in het bloed hebben. Katten met ANZ hebben eerder een hyperkaliëmie. Calciumconcentraties zijn dikwijls verlaagd bij pancreatitis, ANZ en CNZ. Maar bij CNZ wordt ook dikwijls een hypercalcemie aangetoond. Fosforconcentraties zijn belangrijk bij ANZ en CNZ, waarbij hoge fosforconcentraties kunnen worden gemeten. Albumine wordt gemeten omdat dit vaak te laag is bij pancreatitis en CNZ. Maar hyperalbuminemie wordt ook meermaals gezien bij patiënten met CNZ. Glucose is ook een belangrijke parameter in het bloedonderzoek omdat DM en DKA belangrijke differentiaaldiagnoses zijn bij deze kat. Daarnaast kan eventueel nog gebruik gemaakt worden van de bepaling van de fructosamineconcentratie. Dit kan nuttig zijn wanneer de kat gediagnosticeerd wordt met DM of DKA. Verder kan het gebruikt worden om een onderscheid te maken tussen stresshyperglycemie en DM.

Ook de leverwaarden AF, ALT, aspartaat-transaminase (AST) en gamma-glutamyltransferase (GGT)

worden best gemeten. Ook de cholesterol- en bilirubineconcentraties kunnen gecontroleerd worden. Deze zijn vaak gestegen bij katten met pancreatitis of een hepatopathie. Een meting van de veneuze bloedgasen dient te gebeuren om na te gaan of de kat een metabole acidose heeft. Om hyperthyroïdie uit te sluiten kan de T4-concentratie in het bloed bepaald worden. Daarnaast kan onderzocht worden of Momo FIV- en FeLV-vrij is omdat deze virale aandoeningen vaak voorkomen bij katten en geassocieerd kunnen zijn met verschillende ziektes. Aangezien het een strikte binnenhuiskat betreft, is het minder waarschijnlijk dat de kat één van deze infecties heeft. Om pancreatitis bij de kat te diagnostiseren kan het fPLI gemeten worden.

## F.2. Urineonderzoek

In het urineonderzoek moet het urine soortelijk gewicht (USG) bepaald worden om het urineconcentrerend vermogen van de nieren na te gaan. Het USG ligt meestal tussen 1,007 en 1,025 bij ANZ en CNZ. De aanwezigheid van eiwitten in de urine moet nagegaan worden. Ook de aanwezigheid van glucose in de urine moet gecontroleerd worden voor de diagnose van DM en glucosurie kan ook gevonden worden bij schade aan de niertubuli. Ketonen kunnen ook gemeten worden voor de aanwezigheid van DKA. De pH en het sediment van de urine wordt bepaald omdat dit een indicatie kan geven voor de aanwezigheid van urineweginfecties, die dikwijls samen gaan met ziektes zoals nierinsufficiëntie en diabetes mellitus. Cylinders in de urine kan ook een aanwijzing zijn voor nierziekte. Best kan ook een urinecultuur uitgevoerd worden omdat dit de beste manier is voor de detectie van een urineweginfectie.

## F.3. Medische beeldvorming

Er dient een echografie van het abdomen uitgevoerd te worden om de nieren, de pancreas, het maagdarmsstelsel en de lever te evalueren. Aangezien het een oudere kat betreft, is het hierbij ook belangrijk om te zoeken naar eventueel aanwezige tumoren. Afhankelijk van de resultaten van de echografie en van het bloedonderzoek (vooral bij vermoeden van een neoplasmie) kan bijkomend ook een radiografie van de thorax gemaakt worden.

## G. RESULTATEN

Tabel 9. Resultaten algemeen bloed- en urineonderzoek (5 januari 2008).

	Gemeten waarden	Referentiewaarden	Eenheid
<b>Hematologie binnenshuis</b>			
Erythrocyten	7,68	5,00-10,00	10 <sup>12</sup> /µl
hemoglobine	7,7	5,0-9,3	mmol/L
hematocriet	36,3	25,0-45,0	%
MCV	47	40-55	fl
MCH	1,01	0,81-1,05	fmol
MCHC	21,3	19,2-22,3	mmol/L
Leucocyten	31,1	6,0-11,0	10 <sup>9</sup> /L
lymfocyten	23,2	0,0-99,0	%
monocyten	1,3	0,0-99,0	%
granulocyten	75,5	0,0-99,0	%

Lymfocyten totaal	7,2	1,2-3,2	10 <sup>9</sup> /L
Monocyten totaal	0,4	0,3-0,8	10 <sup>9</sup> /L
Granulocyten totaal	23,5	1,2-6,8	10 <sup>9</sup> /L
thrombocyten	163	180-550	10 <sup>9</sup> /L
<b>Biochemie binnenshuis</b>			
natrium	144,2	145-158	mmol/L
kalium	4,30	3,0-5,0	mmol/L
Albumine	21	25,0-45,0	g/L
ureum	36,1	6,66-11,65	mmol/L
creatinine	308	8,8-132,6	µmol/L
glucose	> 25	3,0-5,55	mmol/L
AF	59	< 46	IE/L
ALT	26	< 43	IE/L
Totaal eiwit	62	56-78	g/L
Calcium	5,9	2,0-3,0	Mg/dl
fosfaat	2,47	0,96-2,00	mmol/L
<b>Urine-onderzoek</b>		<b>Referentiewaarden</b>	
pH	5	4,5-7,0	
USG	1.030	1.015-1.035	
Leucocyten	3+		
Eiwitten	2+		
glucose	4+		
ketonen	Negatief		
bilirubine	Negatief		
erythrocyten	4+		
urinecultuur	negatief		
<b>Hematologie extern labo</b>		<b>Referentiewaarden</b>	<b>Eenheid</b>
Hemoglobine	7,35l	4,98-9,35	mmol/L
Hematocriet	35,4	24-45	%
Erythrocyten	7,74	5,00-10,00	10 <sup>6</sup> /µl
MCV	45,7	37,0-55,0	fl
MCH	15,2	12,0-18,0	pg
MCHC	33,3	30,0-36,0	g/dl
Leucocyten	21660	5000-15000	/µl
Neutrofiële staven	0,0	0,0-4,0	%
Neutrofiële segmenten	80,8	50,0-75,0	%
Lymfocyten	12,7	15,0-45,0	%
Monocyten	3,2	0,0-7,0	%
Basofielen	0,3	0-1	%
eosinofielen	3,0	0-8	%
Staafkernigen totaal	0	< 550,00	/µl
Segmentkernigen totaal	17501	3600,00-10500,00	/µl
Lymfocyten totaal	2751	900,00-4200,00	/µl
Monocyten totaal	693	< 550,00	/µl

Basofielen totaal	65		/µl
Eosinofielen totaal	650	< 800	/µl
thrombocyten	376000	175000-500000	/µl
thrombocytenaggregaten	positief		
<b>Biochemie extern labo</b>			
natrium	141	145-158	mmol/L
Kalium	4,4	3,0-5,0	mmol/L
chloriden	103	110-130	mmol/L
calcium	2,02	2,00-3,00	mmol/L
fosfaat	2,52	0,80-1,61	mmol/L
ureum	35,3	6,66-11,65	mmol/L
creatinine	304,1	8,8-132,6	µmol/L
Totaal eiwit	63	56-78	g/L
albumine	31,8	25,0-45,0	g/L
cholesterol	8,28	1,81-3,87	mmol/L
triglyceriden	16,37	0,56-1,13	mmol/L
Bilirubine totaal	< 1,7	< 6,8	µmol/L
AF	49	<46	U/L
ALT	45	< 43	U/L
GGT	<3	< 9	U/L
Glucose nuchter	23,37	3,05-5,55	mmol/L
fructosamine	474	200-300	µmol/L
FIV	Negatief		
FeLV	negatief		
<b>Hormonen extern labo</b>			
T4 feline	< 6,45	14,19-45,15	nmol/L
<b>Urineonderzoek extern labo</b>			
Leucocyten	59	< 25	/µl
Erythrocyten	3	< 25	/µl
kristallen	Negatief		
pH	5,5	4,5-7,0	
Soortelijk gewicht	1,023	1,015-1,035	
aceton	Negatief		
hemoglobine	Negatief		
urobilinogeen	Negatief		
bilirubine	Negatief		
leucocytanesterase	Positief		
Nitrieten	Negatief		
Eiwit strookje	Positief		
Eiwit	1006	< 300	mg/L
Eiwit/ creatinine ratio	0,80	< 0,40	
Glucose strookje	Positief		
urinecultuur	Negatief		

MCV: mean corpuscular volume; MCH: mean corpuscular hemoglobin; MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration; AF: alkalische fosfatase; ALT: alanine aminotransferase; GGT: gamma glutamyltransferase

Tabel 10. Resultaten meting veneuze bloedgassen. (5 januari 2008)

Veneuze bloedgassen	Gemeten waarden	Referentiewaarden	Eenheid
pH	7,31	7,35-7,45	
pCO <sub>2</sub>	32	30-40	mmHg
bicarbonaat	15	20-22	mmol/L
ABE	-9		mmol/L
SBE	-10		mmol/L

ABE: actual base excess; SBE: standard base excess

Op de radiografie van de thorax was een focaal alveolair patroon aan de linkerkant tussen T5 en T9. Op de echo van het abdomen hadden de nieren een normale grootte, maar de linkerpancreaslobe was vergroot in omvang (ongeveer 1,5 cm diameter) en was omgeven door hyperechogeen vet. De pancreas had wel een normale echogeniciteit. Uit de resultaten van de radiografie van de thorax en echografie van het abdomen had men geen aanwijzingen voor de aanwezigheid van CNZ of van neoplasie, maar wel een sterk vermoeden van pancreatitis.

#### H. PROBLEEMLIJST RESULTATEN VERDER ONDERZOEK

De resultaten van het bloedonderzoek geven een ernstige leukocytose, matige hyperfosfatemie, milde hypoalbuminemie, matige azotemie, ernstige hyperglycemie en matig verhoogde fructosamineconcentratie, een milde hypercalcemie, een ernstige hypertriglyceridemie en hypercholesterolemie. De resultaten van het urineonderzoek geven een ernstige pyurie, milde proteïnurie en een ernstige glucosurie. De resultaten van de veneuze bloedgassen geven een milde metabole acidose.

De resultaten van de echografie van het abdomen geven een vergrote linker pancreaslobe en hyperechogeniciteit van het peripancreatisch mesenterium. De radiografie van de thorax gaf een alveolair longpatroon. Verdere afwijkingen zijn de lichte stijging van AF en de zeer lichte daling van natrium.

#### I. DIFFERENTIAALDIAGNOSEN VERDER ONDERZOEK

##### I.1. Matige azotemie

De azotemie is verergerd ten opzichte van de laatste bloedname bij de eigen dierenarts. Het gaat hier om een renale azotemie omdat het USG onder 1,035 ligt en er geen sprake is van post-renale azotemie. Het USG is ook niet al te laag omdat de glucose, aanwezig in de urine, het USG vals gaat verhogen. Het is mogelijk dat een prerenale component aanwezig is die de renale azotemie versterkt.

##### I.2. Ernstige hyperglycemie en gestegen fructosamineconcentratie

Voor mogelijke oorzaken van hyperglycemie zie hoger. Op dit moment kunnen we besluiten dat de kat diabetes mellitus heeft. Aangezien Momo hyperglycemie, glucosurie en gestegen fructosamines heeft.

##### I.3. Ernstige glucosurie

Differentiaal diagnose voor glucosurie geassocieerd met hyperglycemie (Bartges, 2011):

- Diabetes mellitus



- Tubulaire nierschade
- Hyperadrenocorticisme
- Pheochromocytoma
- Aandoeningen centraal zenuwstelsel
- Medicijnen (corticosteroïden, glucagon, progestagenen, megestrol acetaat, adrenaline, morfine, phenothiazine)

Momo heeft DM. De andere aandoeningen zijn veel minder waarschijnlijk en passen ook niet in het verhaal van de eigenaar of stroke niet met de bevindingen van het lichamelijk onderzoek.

#### **I.4. Milde metabole acidose**

Differentiaaldiagnose voor metabole acidose:

- Diabetes ketoacidose
- Chronische nierziekte
- Erg braken
- Intoxicatie (bijvoorbeeld ethyleenglycol en aspirine)
- Zware shock

Diabetes ketoacidose is zeker mogelijk omdat Momo naar grote waarschijnlijkheid ook DM heeft en dit gegeven samen met de metabole acidose is DKA een voor de hand liggende diagnose. Toch werd er geen ketonurie gevonden, maar dit kan liggen door gebruik te maken van een urine-stick bij het urineonderzoek (hierbij wordt niet het gehalte aan  $\beta$ -hydroxyboterzuur gemeten en dit is het meest voorkomende keton in de urine) (Fry, 2011). Vele katten met CNZ hebben ook metabole acidose, vooral diegene in de hogere IRIS-klassen. Door erg braken kan er ook metabole acidose optreden door het verlies van  $\text{NaHCO}_3$ . Van intoxicatie of zware shock is er geen sprake in de anamnese of op het lichamelijk onderzoek.

#### **I.5. Ernstige leukocytose**

Een verhoging van het aantal witte bloedcellen is mogelijk bij:

- Inflammatie:
  - weefselnecrose
  - Immuun-gemedieerd
  - Neoplasie
  - weefseltrauma
- Infectie:
  - Bacterieel, viraal, parasitair
- Metabool:
  - Stress
  - Glucocorticoïden
- Leukemie
- In associatie met regeneratieve anemie

Een inflammatie is best mogelijk. Weefselnecrose kan voorkomen bij pancreatitis en dit kan aanleiding geven tot leukocytose. Ook een infectie is zeker een mogelijkheid omdat katten verdacht van DM en

leidend aan CNZ gevoeliger hiervoor zijn. Immuun-gemedieerde inflammatie is ook een mogelijkheid, maar minder waarschijnlijk, net zoals neoplasie en weefseltrauma. Stress is in het geval van Momo minder waarschijnlijk als oorzaak van deze ernstige leukocytose. Corticosteroiden zijn ook minder waarschijnlijk omdat deze niet op regelmatige wijze worden toegediend aan de patiënt.

## **I.6. Matige hyperfosfatemie**

Differentiaaldiagnose voor hyperfosfatemie:

- Chronische nierziekte
- Acute nierziekte
- Metabole acidose
- Hyperthyroïdie
- Neoplasie
- Acromegalie
- Voeding (hypervitaminose D, verhoogde opname van fosfor via voeding)
- Hyperadrenocorticisme
- Weefseltrauma
- Hemolyse
- Hypoparathyroïdie
- Iatrogeen
- fysiologisch

Hyperfosfatemie komt veel voor bij patiënten met CNZ of ANZ. Momo is gediagnostiseerd met CNZ en dit kan dus de oorzaak zijn. Maar een bijkomende ANZ kan eventueel ook. Metabole acidose werd vastgesteld bij Momo, dus dit kan ook een bijkomende reden zijn waarom hyperfosfatemie zich heeft ontwikkeld. Hyperthyroïdie is ook een mogelijkheid zoals hoger al vermeld.

Neoplasie waarbij osteolyse optreedt is een mogelijkheid, maar is eerder zeldzaam. Acromegalie komt veel voor bij katten met een insulineresistente DM, maar zoals eerder gezegd heeft Momo geen andere symptomen van acromegalie. In de anamnese is er geen sprake van hypervitaminose D of een verhoogde opname van fosfor in het dieet omdat Momo al verscheidene jaren hetzelfde dieet krijgt. Hyperadrenocorticisme is zeer zeldzaam bij de kat. Weefseltrauma en iatrogene toediening van stoffen, die fosfor bevatten, zijn weinig waarschijnlijk omdat hier geen verhaal voor is. Hemolyse is uitgesloten want de kat heeft geen anemie. Primaire hypoparathyroïdie is extreem zeldzaam bij de kat en dan vooral bij jonge tot middelmatige leeftijd en mannelijk. Iatrogene hypoparathyroïdie na een bilaterale thyroïdectomie komt veel voor bij de kat, maar hier is daarvan geen sprake. Er is ook een fysiologische hyperfosfatemie bij jonge opgroeiende dieren, maar Momo is een oude kat.

## **I.7. Ernstige hypertriglyceridemie en hypercholesterolemie**

Differentiaaldiagnose:

- diabetes mellitus
- nefrotisch syndroom
- cholestase
- hyperadrenocorticisme
- hypothyroïdie

Deze verhoging wordt in de meerderheid van de katten gezien met DKA en bij katten met nierziekte. De andere mogelijke oorzaken zijn zeer zeldzaam bij de kat of passen niet in het verhaal van de kat. Maar omdat deze waarden zeer hoog boven de referentiewaarden liggen, zal een nieuw bloedstaal opgestuurd worden naar het extern labo om het cholesterol- en triglyceridgehalte in het bloed van Momo nog eens te testen.

### **I.8. Milde proteïnurie**

De aanwezigheid van witte bloedcellen in de urine zal altijd zorgen voor een milde proteïnurie en daarom zal voor deze toch milde proteïnurie geen differentiaaldiagnose worden opgesteld.

### **I.9. Ernstige pyurie**

Differentiaaldiagnose voor pyurie:

- Urineweginfectie
- Urolithiase
- Neoplasie
- Pyometra

Een pyurie kan wijzen op de aanwezigheid van een urineweginfectie, maar de urinecultuur was negatief. Tevens had Momo geen symptomen zoals pollakisurie, strangurie en dysurie. Katten met chronische nierziekte en DM hebben meer kans op ontwikkeling van een urineweginfectie. Urolithiase is minder waarschijnlijk omdat dit dikwijls te zien is op echografie van het abdomen en daarnaast waren er geen symptomen die in de richting van urolithiase wijzen. Neoplasie is altijd een mogelijkheid bij de oudere kat. Pyometra is uitgesloten omdat Momo was gesteriliseerd.

### **I.10. Milde hypoalbuminemie**

Differentiaaldiagnose hypoalbuminemie:

- Inflammatie, infectie of neoplasie
- Protein losing enteropathie of protein losing nefropathie
- Leverinsufficiëntie
- Onvoldoende opname van eiwitten
- (Extern bloedverlies)
- (Exsudatieve huidziekte)

Een inflammatie of infectie is best mogelijk. Pancreatitis wordt vaak geassocieerd met hypoalbuminemie. Ook een bacteriële infectie is zeker een mogelijkheid omdat katten verdacht van DM en leidend aan CNZ gevoeliger hiervoor zijn. Katten met een CNZ vertonen ook vaak een hypoalbuminemie. Neoplasie is altijd een mogelijkheid bij een oudere kat.

Een protein losing enteropathie is minder waarschijnlijk omdat er meestal meerder andere symptomen zoals diarree, gewichtsverlies, ascites of oedeem op de voorgrond treden. Een leverinsufficiëntie is minder waarschijnlijk omdat de leverwaarden binnen de normale referentiegrenzen liggen. Een onvoldoende opname van eiwitten door malnutritie, maldigestie of malresorptie is minder waarschijnlijk omdat Momo altijd hetzelfde dieet krijgt en geen last heeft van gewichtsverlies of

diarree. In de anamnese is er geen sprake van extern bloedverlies en op het lichamenlijk onderzoek was er geen aanwijzing voor een exsudatieve huidziekte, bijgevolg kan dit uitgesloten worden.

### **I.11. Milde hypercalcemie**

Differentiaaldiagnose voor hypercalcemie:

- Labofout
- Idiopathisch
- Chronische nierziekte
- Lymfoma
- Squameus cel carcinoma
- Primaire hyperparathyroïdie
- Iatrogen
- Acute nierziekte
- Hypervitaminose D
- Dehydratatie

Een labofout is dikwijls de reden voor hypercalcemie op het bloedonderzoek. Hypercalcemie bij de kat is dikwijls idiopathisch. Momo is gediagnostiseerd met CNZ en dit kan eveneens de reden zijn voor deze milde hypercalcemie. Hypercalcemie wordt veel minder gezien bij ANZ. Omdat Momo een oudere kat is, mag de mogelijkheid van neoplasie niet vergeten worden.

Primaire hyperparathyroïdie is zeer zeldzaam bij de kat. In de anamnese is er geen sprake van hypervitaminose D. Iatrogene toediening van calcium of van orale fosforbinders is hier ook niet het geval. Dehydratatie zou eventueel aanleiding kunnen geven voor een zeer milde hypercalcemie.

### **I.12. Vergrote linkerpancreaslobe en hyperechogeniciteit peripancreatisch mesenterium**

Deze bevindingen zijn kenmerkend voor pancreatitis, maar neoplasie van de pancreas, hyperplastische nodules en oedeem kunnen gelijkaardige echografische beelden opleveren.

### **I.13. Alveolair longpatroon**

Differentiaaldiagnose voor alveolair longpatroon:

- Primaire en metastatische tumor
- Bloeding
- Oedeem
- Maligne histiocytose
- Thrombo-embolie
- Aspiratiepneumonie
- Atelectase
- Bacteriële pneumonie
- Lipid pneumonie
- Parasitaire pneumonie
- Uremische pneumonie

Omdat het hier gaat om een focaal alveolair patroon en er verder geen klachten zijn van de luchtwegen is neoplasie en infectie een mogelijke oorzaak. Neoplasie is gezien de situatie van Momo minder waarschijnlijk, maar als Momo stabiel is, kan nog een radiografie van de thorax genomen worden om neoplasie als eventuele oorzaak te bevestigen of minder waarschijnlijk te maken.

#### **I.14. Conclusie differentiaaldiagnosen verder onderzoek**

Na het bloedonderzoek, urineonderzoek en echografie van het abdomen kan gesteld worden dat Momo lijdt aan diabetes acidose, chronische nierziekte (al dan niet gecompliceerd door een acute component) en pancreatitis.

Hyperthyroïdie is door de meting van het totaal throxine-gehalte uitgesloten. Neoplasie van de pancreas kan niet met zekerheid uitgesloten worden, maar is minder waarschijnlijk. Om zeker te zijn van DM moet een persisterende hyperglycemie en glucosurie aangetoond worden. Voor de aanwezigheid van ketonemie kan men beter gebruik maken van de meting van  $\beta$ -hydroxy boterzuur in het bloed. Bij Momo wordt best op regelmatige tijdstippen de bloeddruk gemeten omdat katten met CNZ vaak last hebben van hypertensie. Pancreatitis kan enkel bevestigd worden via histopathologie van een pancreasbiopt, maar eventueel kan een bepaling van het feliene pancreas lipase immunoreactiviteit een bijkomende aanwijzing vormen voor de diagnose van pancreatitis. Ook het onderscheid tussen acute en chronische pancreatitis kan enkel gemaakt worden op basis van histopathologie.

#### **J. DIAGNOSE**

Momo wordt gediagnostiseerd met chronische nierziekte, diabetes mellitus, diabetes acidose en pancreatitis.

#### **K. BEHANDELING**

In tabel 13 zijn de medicijnen en hun dosis, die gebruikt zijn in de behandeling van Momo, vermeld.

##### **K.1. Vloeistoftherapie**

Intraveneuse vloeistoftherapie is zeer belangrijk in de behandeling van pancreatitis en DKA bij de kat omdat hierdoor de dehydratatie, de elektrolyten- en zuur-base-imbalans van de patiënt kan worden gecorrigeerd. De hoeveelheid infuus die men geeft, moet gebaseerd worden op onderhoudsbehoefte, mate van dehydratatie en de te voorziene verliezen. Bij Momo wordt gestart met een 0,9% NaCl-infuus op éénmaal onderhoud. Als men gestart is met toedienen van snelwerkende insuline voor de behandeling van DKA, kan men best glucose aan het infuus toevoegen wanneer de BGC onder de 13,9 mmol/L komt. Dit doet men om de BGC op peil te kunnen houden. Door het regelmatig controleren van de elektrolyten- en zuur-base-balans kan men indien nodig het infuus supplementeren voor eventuele tekorten van kalium, fosfor, calcium en alkaliserende stoffen.

##### **K.2. Dieet**

Zolang Momo veel braakt mag er niets per os worden gegeven. Maar wanneer er minimum gedurende 24 uren niet meer is gebraakt, kan men kleine hoeveelheden water aanbieden. Als Momo na het drinken nog altijd niet braakt, kan gestart worden met voedsel aan te bieden.

Het is belangrijk dat Momo voedsel binnen krijgt, welk soort voedsel ter bevordering van het herstel is niet zo belangrijk. Als ze maar eet in de beginfase. Bij Momo heeft men initieel gebruik gemaakt van Hill's i/d, wat een smakelijk en goed verteerbaar dieet is, omdat dit arm aan vetten is (voor de pancreatitis). Als ze na een paar dagen nog altijd niet wil eten en ook niet meer braakt, dan kan er best voedsel toegediend worden via een naso-oesofagale sonde. Het voedsel dat gebruikt wordt voor een naso-oesofagale sonde is meestal Royal Canin convalescence support instant. Op de eerste dag dat men dit geeft moet dit gebeuren aan een energiewaarde van  $1/3^{\text{de}}$  van de rustenergiebehoefte (RER). Deze RER is de energiebehoefte van een normaal gezond dier in rust in een thermoneutrale omgeving. De volgende dag aan  $2/3^{\text{de}}$  RER en de derde dag aan  $3/3^{\text{de}}$  RER. Wel moet men voordat voedsel via de sonde wordt toegediend telkens Momo stimuleren om zelf te eten. Op het moment dat ze zelf terug begint te eten, kan men geleidelijk overschakelen naar een dieet, dat beter geschikt is voor katten met CNZ, DM, DKA en pancreatitis. Commerciële diëten die men hiervoor kan gebruiken zijn onder ander Eukanuba intestinal, Royal Canin diabetic en Hill's i/d. Op langere termijn als de pancreatitis en DKA behandeld zijn, kan men geleidelijk overschakelen naar Royal canin renal special, dat het best is voor katten met CNZ en DM en dat minder predisponeert voor de ontwikkeling van pancreatitis door zijn lager vetgehalte. Omdat Momo zwaarlijvig is, kan ook overgestapt worden naar een dieet voor zwaarlijvige katten, maar dat ook nog geschikt is voor katten met DM en CNZ, zoals Royal Canin satiety support. Eventueel kan men gedurende enkele dagen Momo eetluststimulerende middelen geven, zoals cyproheptadine (Periactin®) en oxazepam (Seresta®), als ze nog steeds niet zelf wil eten. Deze middelen worden echter best vermeden als Momo nog te ziek is.

### K.3. Insulinetherapie

Aangezien Momo niet gedehydrateerd is, kan direct gestart worden met de insulinetherapie. Omdat bij Momo diabetes acidose gediagnostiseerd is en de kat anorectisch is, dient men gebruik te maken van snelwerkende insuline, namelijk Actrapid®. Het protocol dat gebruikt wordt bij Momo is het volgende:

- BGC hoger dan 15 mmol/L:
  - 0,1 IE/kg Actrapid® IM
  - Geen glucose toevoegen aan infuus
  - Glucose meten via oorprik één uur later
- BGC tussen 8 en 15 mmol/L:
  - 0,4 IE/kg Actrapid® SC als BGC tussen 10 en 15 mmol/L
  - 0,3 IE/kg Actrapid® SC als BGC tussen 8 en 10 mmol
  - 5% glucose infuus aan 1 x onderhoud (rest van infuus via 0,9% NaCl) als BGC onder 13 mmol/L
  - Glucose meten via oorprik drie uren later :
    - Als BGC nog steeds tussen 8 en 15 mmol/L, dan drie uren later weer glucose meten via oorprik:
      - Als BGC nog steeds tussen 8 en 15 mmol/L, dan nogmaals 0,4 IE/kg Actrapid® SC bij een BGC tussen 10 en 15 mmol/l en 0,3 IE/kg Actrapid® SC bij een BGC tussen 8 en 10 mmol/L
- BGC tussen 5 en 8 mmol/L :
  - Geen insuline toedienen
  - 5% glucose infuus aan 1 x onderhoud (rest van infuus via 0,9% NaCl)
  - Glucose meten via oorprik één uur later

- BGC tussen 2 en 5 mmol/L:
  - Geen insuline toedienen
  - Enkele druppels 50% glucose op mucoase aanbrengen
  - 5% glucose infuus aan 1 x onderhoud (rest van infuus via 0,9% NaCl)
  - Glucose meten via oorprik één uur later
- BGC minder dan 2 mmol/L:
  - Geen insuline toedienen
  - Glucose per os toedienen
  - 5% glucose infuus aan 1 x onderhoud (rest van infuus via 0,9% NaCl)
  - Glucose meten via oorprik één uur later

Het bloedonderzoek toonde dat Momo een BGC had hoger dan 25 mmol/L. Daarom werd begonnen met een IM inspuiting van 0,5 IE en werd een volgende glucosemeting één uur later verricht.

Actrapid® wordt ingespoten met behulp van spuitjes van 100 internationale eenheden en wordt zolang gegeven totdat de patiënt klinisch is gestabiliseerd en hij zelf terug eet. Daarna kan men terug overschakelen naar een langwerkend insulinepreparaat en in het geval van Momo is dit Lantus®. Lantus® wordt tweemaal per dag subcutaan ingespoten en dit het best bij het eten. De startdosis van Lantus® bedraagt bij een BGC van minder dan 20 mmol/L 0,25 IE/kg en dit tweemaal per dag en als de BGC groter is dan 20 mmol/L wordt gestart met een tweemaal-daagse dosis van 0,5 IE/kg. Gedurende de eerste 12 uren na inspuiting wordt best om de vier uren de BGC bepaald. De eigenaars van Momo zullen best tijdens de eerste maanden van de insuliner therapie regelmatig bij de dierenarts langsgaan om Momo algemeen te laten onderzoeken en ook om bloedglucosedagcurves en fructosamineconcentraties te bepalen zodat een beter controle van de DM kan geregeld worden.

In tabellen 11 en 12 staat een mogelijk doseringsschema voor insuline-aanpassingen gedurende de eerste drie dagen en vanaf 10 dagen na start van insuliner therapie bij pas gediagnostiseerde diabetische katten.

Tabel 11 : Doseringsschema voor insuline-aanpassingen gedurende de eerste drie dagen van therapie bij pas gediagnostiseerde diabetische katten met Lantus® (Marshall et al., 2009)

BGC	dosisverandering
Laagste BGC <3 mmol/L	Vermindering dosis met 50%
Laagste BGC 3-<5 mmol/L	Vermindering dosis met 1 IE
Laagste BGC 5-7 mmol/L	Vermindering dosis met 0,5 IE
Voor insulinetoediening <12 mmol/L	Vermindering dosis met 0,5 IE
Voor insulinetoediening <12 mmol/L en dosis staat op 1IE twee maal per dag	Vermindering dosis tot 1 IE één maal per dag
Laagste BGC >7 mmol/L	Geen verandering

Tabel 12 : Doseringsschema voor insuline-aanpassingen vanaf tien dagen van therapie bij pas gediagnostiseerde diabetische katten met Lantus® (Marshall et al., 2009)

BGC	dosisverandering
Laagste BGC > 13 mmol/L	Verhoging dosis met 1 IE
Voor insulinetoediening <12 mmol/L	Geen insulinetoediening en controleer voor remissie
Voor insulinetoediening 13-16 mmol/L	Dosis ten hoogste 1 IE
Voor insulinetoediening > 16 mmol/L	Geen verandering

Klinische hypoglycemie	Vermindering dosis met 50%
Laagste BGC <5 mmol/L	Vermindering dosis met 1 IE
Laagste BGC 5-7 mmol/L	Vermindering dosis met 0,5 IE
Voor insulinetoediening <12 mmol/L	Geen insuline en controleer voor remissie
Voor insulinetoediening 12-14 mmol/L	Vermindering dosis met 0,5 IE
Voor insulinetoediening 15-20 mmol/L en/of laagste BGC 7-9 mmol/L	Geen verandering
Voor insulinetoediening >20 mmol/L	Verhoging dosis met 0,5 IE

#### K.4. Behandeling van gastro-intestinale complicaties

Bij Momo werd gebruik gemaakt van ranitidine en metoclopramide om het braken tegen te gaan. Ranitidine (Zantac®) is een H2-antagonist dat de zuurtegraad van de maag en het braken vermindert. Metoclopramide (Primperan®) is een anti-emiticum tegen braken en misselijkheid. Ranitidine werd gegeven aan 0,5 mg/kg tweemaal per dag en metoclopramide werd éénmaal per dag gegeven aan 0,1 mg/kg.

#### K.5. Analgesie

Bij katten is het dikwijls moeilijk uit te maken of een kat al of niet pijn heeft en vele katten zullen ondanks de aanwezigheid van pijn geen pijn vertonen. Bij Momo werd gebruik gemaakt van buprenorphine (Temgesic®), een partiële opioïd-agonist, als analgeticum. Dit werd aan een dosis van 0,01 mg/kg viermaal per dag gegeven.

#### K.6. Antibiotica

Bij Momo werd gebruik gemaakt van het breedspectrum antibioticum amoxicilline-clavulaanzuur (Augmentin®) aan een dosis van 20 mg/kg en dit driemaal per dag.

#### K.7. Overige behandelingen

Voor de proteïnurie en de lichte hypertensie (150 mmHg) werd Momo behandeld met de ACE-inhibitor benazepril (Fortekor®). Dit kreeg ze aan een dosis van 0,5 mg/kg éénmaal per dag. Voor de te hoge fosforconcentratie werd Momo niet speciaal behandeld.

Tabel 13. Gebruikte medicijnen bij de start van de behandeling van Momo.

Productnaam	Actief bestanddeel	Dosis	Hoeveelheid	Aantal per dag	Toediening
Augmentin®	amoxicilline-clavulaanzuur	20 mg/kg	1,2 ml	3	IV
Zantac®	ranitidine	0,5 mg/kg	0,15 ml	2	IV
Primperan®	metoclopramide	0,1 mg/kg	0,15 ml	1	IV
Temgesic®	buprenorphine	0,01 mg/kg	0,2 ml	4	IV
Fortekor®	benazepril	0,5 mg/kg	½ tablet van 5 mg	1	PO

### L. OPVOLGING VAN DE PATIËNT

#### L.1. Hospitalisatieperiode 1 (5 januari 2008 – 11 januari 2008)

Momo werd binnengebracht op 5 januari 2008 en werd in de universitaire dierenkliniek van Merelbeke gehospitaliseerd tot en met 11 januari 2008.



In tabel 14 wordt een overzicht gegeven van de algemene toestand van Momo, de gebruikte medicatie, verdere diagnostische testen en eventuele opmerkingen in de periode dat Momo gehospitaliseerd werd. In tabel 15 worden de resultaten van verdere bloedonderzoeken en urineonderzoeken weergegeven en in tabel 16 de resultaten van de meting van veneuze bloedgassen.

Tijdens de gehele hospitalisatieperiode vertoont Momo op het algemeen lichamelijk onderzoek geen abnormaliteiten. Momo eet slechts kleine hoeveelheden voeding (van verschillende merken en van verschillende texturen). Vanaf 10.00u 's morgens 8 januari 2008 wil Momo niets meer eten. Om die reden wordt Momo vanaf 9 januari 2008 gevoed met convalescence support instant van Royal Canin met behulp van een naso-oesofagale sonde. De voeding die de kat hierbij krijgt is berekend op 1/3<sup>de</sup> van RER. Hiervoor krijgt Momo zeven maaltijden per dag, met telkens 9 ml per maaltijd. Diezelfde dag is er ook begonnen met de toediening van een eetluststimulerend middel, namelijk Periactin® met actief bestanddeel cyproheptadine. Omdat Momo tijdens deze periode zelf terug is beginnen te eten, werd de sonde verwijderd op 11 januari 2008.

Gedurende de gehele hospitalisatieperiode wordt de bloedglucoseconcentratie van Momo frequent gemeten en gebaseerd hierop wordt zijn insulinetherapie aangepast. Sinds het moment van opname werd Momo behandeld met Actrapid®. De BGC zijn zeer schommelend, maar een hypoglycemie werd niet meer gezien vanaf 10 januari 2008. Omdat Momo zelf terug eet kan ze op 11 januari 2008 terug naar huis en vanaf dan kan er ook overgeschakeld worden naar een tweemaal-daagse toediening van Lantus®. De eigenaars van Momo zullen dan aangeraden worden om na één à twee weken terug te komen met Momo om een bloedglucosecurve te laten uitvoeren.

Maar omdat Momo op 7 januari 2008 terug begon te braken, is er overgestapt naar vier toedieningen van Primperan® per dag in plaats van een éénmaal-daagse toediening. Het analgeticum Temgesic® is enkel de eerste twee dagen van de hospitalisatie gegeven. Het antibioticum Augmentin® is gedurende zes dagen gegeven. Zantac® is verder gegeven totdat Momo naar huis ging. Tijdens de hospitalisatieperiode zijn er verscheidene stalen genomen van Momo (zie tabel 15).

Op het bloedonderzoek van 6 januari 2008 (zie tabel 15) is een minieme daling van natrium te zien, maar deze is klinisch niet relevant. Het kaliumgehalte ligt nog binnen de referentiegrenzen, maar is toch relatief veel gedaald ten opzichte van het bloedonderzoek van 5 januari 2008. Met de insulinetherapie wordt verwacht dat het kalium nog verder gaat dalen, dus kalium zal in de gaten moeten gehouden worden en als deze verder daalt, is het raadzaam kalium te supplementeren aan het infuus. Albumine is gestegen ten opzichte van vorig bloedonderzoek, maar zit juist nog onder de referentiewaarden. Ureum en creatinine zijn fors gedaald ten opzichte van het vorige bloedonderzoek.

Op 8 januari 2008 werd het bloed van Momo terug onderzocht voor bepaling van cholesterol en triglyceriden. Het cholesterol was nog altijd te hoog, maar veel minder als de vorige keer en het triglyceridengehalte in het bloed was nu binnen de normaalwaarden (zie tabel 15).

Het bloedonderzoek dat werd verricht op 9 januari 2008 gaf geen azotemie meer (zie tabel 15). Dit wijst erop dat de azotemie toch prerenaal geweest is of dat de kat een acute nierziekte heeft gehad. Hierdoor werd besloten om de kat thuis op Hill's m/d te platsen in plaats van Hill's k/d.

De meting van de veneuze bloedgassen toont nog altijd een metabole acidose, maar deze is nu milder als de resultaten bekomen op 5 januari 2008 (zie tabel 15). Op 9 januari 2010 werd ook nog een bijkomende RX-foto van de thorax genomen om na te gaan of het alveolair longpatroon nog aanwezig was, maar hierop waren geen abnormaliteiten zichtbaar.

Tabel 14. Overzicht van algemene toestand van Momo, gebruikte medicatie, verdere diagnostische testen en opmerkingen.

	05/01/2008	06/01/2008	07/01/2008	08/01/2008	09/01/2008	10/01/2008	11/01/2008
<b>Algemene parameters</b>	Normaal	Normaal	Normaal	Normaal	Normaal	Normaal	Normaal
<b>braken</b>	Nee	Nee	2 X gebraakt	Nee	Nee	Nee	Nee
<b>Drinken</b>	Niet gedronken	Ad lib gegeven, beetje gedronken	Niets na braken	Niet gedronken	Ad lib gegeven, beetje gedronken	Ad lib gegeven, beetje gedronken	Ad lib en beetje gedronken
<b>voeding</b>	Klein beetje gegeten (Hill's a/d en i/d)	klein beetje gegeten (Hill's i/d)	Klein beetje Hill's m/d en k/d gegeten	Na 10.00u niets meer gegeten	Sondevoeding + snoepjes	Sondevoeding + snoepjes	Zelf gegeten van voeding eigenaar
<b>Defeceren</b>	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja
<b>Urineren</b>	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
<b>medicatie</b>	Augmentin®, Zantac®, Primperan®, Temgesic®, Fortekor®	Augmentin®, Zantac®, Primperan®, Temgesic®, Fortekor®	Augmentin®, Zantac®, Primperan®, Fortekor®	Augmentin®, Zantac®, Primperan®, Fortekor®	Augmentin®, Zantac®, Primperan®, Fortekor®, Periactin®(*)	Augmentin®, Zantac®, Primperan®, Fortekor®, Periactin®(*)	Zantac®, Primperan®, Fortekor®, Periactin®(*)
<b>Diagnostische testen</b>	Glucose-oorprik	Glucose-oorprik, Bloedonderzoek (tabel 15)	Glucose-oorprik	Glucose-oorprik, bloedonderzoek (tabel 15)	Glucose-oorprik, RX-foto thorax, bloedonderzoek (tabel 15)	Glucose-oorprik, meting veneuze bloedgasen en bloedonderzoek (tabel 15 en 16)	Glucose-oorprik
<b>Opmerkingen</b>	Bloeddruk:150 mmHg	Bloeddruk:160 mmHg	Primperan® nu 4 X / dag	Primperan® 4 X /dag	Primperan® 4 X / dag en Periactin® als voedingsstimulus	Primperan® 4 X /dag en Periactin® als voedingsstimulus	Slechts 1 X Primperan®, Zantac® en Periactin®

-Algemene parameters: temperatuur, mucosae, CVT, hartfrequentie, polskwaliteit, ademhaling

-(\*): Periactin® met actieve stof cyproheptadine, dosis van 1 mg, gegeven als 1/4de tablet van 4 mg, één maal per dag.

Tabel 15. Resultaten bloed- en urineonderzoek van Momo.

	Gemeten waarden				Referentiewaarden	Eenheid
	06/01/2008	08/01/2008	09/01/2008	10/01/2008		
<b>Hematologie binnenshuis</b>						
Hematocriet			23		24-45	%
<b>Biochemie binnenshuis</b>						
Natrium	143,6		142,8	143,5	145-158	mmol/L
Kalium	3,74		3,62	3,73	3,0-5,0	mmol/L
Totaal eiwit	68		68		56-78	g/L
Albumine	24		27		25-45	g/L
Ureum	17,3		8,3		6,66-11,65	mmol/L
Creatinine	175		122		8,8-132,6	µmol/L
FIV	Negatief					
FeLV	Negatief					
<b>Hematologie extern labo</b>						
cholesterol		5,02			1,81-3,87	mmol/L
triglyceriden		0,99			0,56-1,13	mmol/L

Tabel 16. Resultaat metingen veneuze bloedgasen van Momo.

Datum	parameter	Gemeten waarde	Referentiewaarden	Eenheid
10/01/2008	pH	7,313	7,35-7,45	
	pCO <sub>2</sub>	38,8	30-40	mmHg
	bicarbonaat	18,4	20-22	mmol/L
	ABE	-7		mmol/L
	SBE	-6,4		mmol/L

## L.2. Hospitalisatieperiode 2 (20 januari 2008 – 21 januari 2008)

Momo werd op 20 januari 2008 terug opgenomen om een bloedglucosedagcurve (zie tabel 17) uit te voeren. Verder werd een bloed- en urineonderzoek uitgevoerd (zie tabel 18).

Momo had nog altijd last van PU/PD. Op het lichamelijk onderzoek werd niets abnormaals gevonden. Momo was wel zo'n 0,5 kg afgevallen sinds 5 januari 2008. Nu woog ze nog 5,3 kg. Ze krijgt nu telkens Hill's m/d en haar eetlust schommelt. Ze staat nu op een tweemaal daagse subcutane inspuiting van 2 IE Lantus®.

De bloedglucosecurve wordt bepaald om de insulinetherapie te evalueren. Dit duurt minimum 12 uren en start met de meting van de BGC van een nuchtere patiënt voordat de eerste insuline-inspuiting is gegeven. De bloedglucosedagcurve vertoont te lage waarden voor de bloedglucose. Hierdoor wordt aangeraden de dosis Lantus® te verminderen naar 1 IE per inspuiting. De eigenaars worden aangeraden binnen zo'n twee weken terug een bloedglucosedagcurve te laten afnemen.

Tabel 17. Bloedglucosedagcurve van Momo (20 en 21 januari 2008).

datum	uur	BGC (mmol/L)	insulinetherapie	Opmerkingen
20/01/2008	19.00u	> 33,3	Lantus® 2IE SC	Niets gegeten
	21.50u	> 33,3		Hill's m/d gegeten
	23.00u	31,72		
21/01/2008	01.00u	22		Hill's m/d gegeten
	03.00u	15		
	05.00u	8		
	07.00u	3,5	Lantus® 2IE SC	Hill's m/d gegeten
	08.00u	4,7		
	09.00u	4,5		
	11.00u	1,77		
	13.00u	3		Hill's m/d gegeten
	15.00u	6,5		

De resultaten van het bloedonderzoek vertonen een milde hyperkaliëmie en hyperfosfatemie, wat kan gezien worden bij een hemolytisch bloedstaal. Waarschijnlijk is de bloedname niet zo goed verlopen, waardoor deze resultaten werden bekomen. De milde hyperkaliëmie zou het gevolg kunnen zijn van nierziekte, maar de nierwaarden waren normaal en ook de urine was goed geconcentreerd waardoor nierziekte uitgesloten kan worden. Een te hoge kaliumwaarde kan ook voorkomen bij DKA, maar Momo heeft hiervoor geen klachten. Ook Fortekor®, de ACE-inhibitor, die Momo nog altijd inneemt, kan zorgen voor een hyperkaliëmie. Momo heeft nog altijd een milde pyurie. Katten met DM hebben

meer aanleg voor de ontwikkeling van infectie van de urinewegen, maar de urinecultuur was wel negatief.

Op basis van de diagnostische testen heeft men vastgesteld dat Momo geen CNZ heeft en hierdoor is men ook gestopt met het geven van Fortekor®.

Tabel 18. Resultaat bloedonderzoek van Momo op 20 januari 2008 (extern labo).

Parameter	Gemeten waarde	Referentiewaarden	Eenheid
<b>Hematologie</b>			
Hematocriet	25,3	24,0-45,0	%
Erythrocyten	5,75	5,00-10,00	10 <sup>6</sup> /µl
Natrium	150	145-158	mmol/L
kalium	5,2	3,0-5,0	mmol/L
fosfaat	1,78	0,80-1,61	mmol/L
ureum	10,99	6,66-11,65	mmol/L
creatinine	102,5	8,8-132,6	µmol/L
<b>urineonderzoek</b>			
Leucocyten	155	< 25	/µl
Erythrocyten	12	< 25	/µl
kristallen	Negatief		
pH	6,0	4,5-7,0	
Soortelijk gewicht	1,042	1,015-1,035	
aceton	Negatief		
Hemoglobine	Positief		
urobilinogeen	Negatief		
bilirubine	Negatief		
leucocytanesterase	Positief		
Nitrieten	Negatief		
Eiwit strookje	Positief		
Eiwit	932	< 300	mg/L
Eiwit/ creatinine ratio	0,39	< 0,40	
Glucose strookje	Positief		
urinecultuur	Negatief		

### L.3. Hospitalisatieperiode 3 (4 februari 2008 – 5 februari 2008)

Momo wordt terug gehospitaliseerd voor afname van een bloedglucosedagcurve op 4 en 5 februari 2008 (zie tabel 19). Ook zal er bloed afgenomen worden om de fructosamineconcentratie in het bloed van Momo te bepalen (zie tabel 20).

Momo heeft nog altijd last van PU/PD. Volgens de eigenares is Momo ook wat slomer geworden. Op het lichamelijk onderzoek werd niets abnormaals gevonden. Momo weegt nog altijd 5,3 kg. Ze krijgt ook nog altijd Hill's m/d en ook haar eetlust blijft wisselvallig. Ze staat nu op een tweemaal daagse subcutane inspuiting van 1 IE Lantus®. De bloedglucosedagcurve vertoont geen hypoglycemie meer zoals vorige keer. Maar de bloedglucosewaarden zijn heel de dag door veel te hoog. Hierdoor wordt

aangeraden de dosis Lantus® terug te verhogen naar 2 IE per inspuiting. De eigenaars worden aangeraden binnen zo'n twee weken terug een bloedglucosedagcurve te laten afnemen.

Tabel 19. Bloedglucosedagcurve van Momo (4 en 5 februari 2008).

datum	uur	BGC (mmol/L)	insulinetherapie	Opmerkingen
04/02/2008	16.00u	13,83		Niets gegeten
	18.00u	> 33,3		Bloedname voor bepaling fructosamine
	20.00u	> 33,3	Lantus® 1 IE SC	Hill's m/d gegeten
	22.00u	> 33,3		
05/02/2008	00.00u	32,5		
	02.00u	27,0		
	04.00u	32,4		
	06.00u	32,9		
	08.00u	> 33,3	Lantus® 1 IE SC	Hill's m/d gegeten

De fructosamineconcentratie van het bloed is te hoog (zie tabel 20). Voor een ideale controle van de DM zou deze concentratie lager moeten zijn dan 400 µmol/L. Dit resultaat tesamen met de bloedglucosedagcurve toont dat de kat een hogere dosis insuline nodig heeft.

Tabel 20. Resultaat Bloedname voor fructosamine (4 februari 2008).

Parameter	Gemeten waarde	Referentiewaarden	Eenheid
fructosamine	470	200-300	µmol/L

#### L.4. Bloedglucosedagcurve 3 (18 februari 2008)

De bloedglucosedagcurve van Momo wordt op 18 februari 2008 door de eigenaars zelf thuis uitgevoerd (zie tabel 21). Deze curve is min of meer vergelijkbaar met de eerste bloedglucosedagcurve. Ook nu heeft Momo te veel lage bloedglucosewaarden. En de eigenaars worden hierdoor aangeraden de insulinedosis terug te verminderen tot 1,5 IE twee maal per dag. De eigenaar zal in de toekomst ook zelf regelmatig bloedglucosedagcurves uitvoeren.

Tabel 21. Bloedglucosedagcurve van Momo thuis (18 februari 2008).

datum	uur	BGC (mmol/L)	insulinetherapie	Opmerkingen
18/02/2008	08.00u	6,2	Lantus® 2 IE SC	Hill's m/d gegeten
	11.00u	2,6		
	14.00u	3,1		
	17.00u	4,3		
	20.00u	7,1	Lantus® 2 IE SC	Hill's m/d gegeten
	23.00u	3,3		

#### L.5. De situatie van Momo in het heden

Ongeveer één jaar na haar laatste bezoek aan de universitaire dierenkliniek te Merelbeke is men op basis van herhaalde bloedglucosedagcurves met lage glucosewaarden begonnen met het afbouwen van de insulinedosis en is men uiteindelijk ook gestopt met insulinetoediening. Aan deze remissie is een paar maanden geleden een einde gekomen doordat de klachten van PU/PD en hoge bloedglucosewaarden terug waren opgekomen. Men is toen terug begonnen met insulinetoediening

waardoor de polyurie is afgenomen, maar volgens de eigenaar drink ze nog altijd veel. De eigenaar maakt thuis zelf bloedglucosedagcurves. Doordat de laatste bloedglucosedagcurve veel hoge bloedglucosewaarden gaf, heeft men Momo haar insulinedosis verhoogd naar een tweedaags inspuiting van 2 IE Lantus®, die ze momenteel nog altijd krijgt.

De eetlust van Momo schommelt wel, maar is over het algemeen wel goed te noemen. Ze staat nu terug op Hill's m/d. Men was ook gestopt met deze voeding toen Momo in remissie was gegaan. Momo was gedurende een tijd sterk afgevallen, maar toen men terug gestart is met de insulinetoediening en de Hill's m/d is ze weer wat bijgekomen. De eigenaar schat het gewicht van Momo nu op zo'n 5 kg.

Momenteel is Momo al meer dan 20 jaar oud. Ze is nog altijd alert, maar haar vacht is volgens de eigenaar wel vettig en schilferig. Ook heeft ze af en toe nog periodes van braken. En volgens de eigenaar van Momo heeft Momo ook momenten waarbij ze naast de kattenbak defeceert. Buiten de insuline krijgt Momo geen verdere medicatie meer.

#### **IV. EINDBESPREKING**

De diagnose van diabetes mellitus wordt volgens de literatuur gesteld op basis van persisterende hyperglycemie en glucosurie. Dit was ook het geval bij Momo en bij deze kat werden ook verhoogde fructosamines in het bloed gevonden die de diagnose verder bevestigden. Net zoals bij Momo, wordt DM het meest gezien bij oudere obese katten. De meest voorkomende symptomen van DM zijn PU/PD, polyfagie en gewichtsverlies (Rios en Ward, 2008b). Momo had wel last van PU/PD, maar er was geen verhaal van polyfagie en gewichtsverlies. De behandeling van DM bestaat voornamelijk uit insulinetherapie en een aangepast dieet. Ook dit werd bij Momo toegepast. Dit resulteerde na één jaar behandeling in remissie van de DM, zoals bij vele katten in het begin van hun therapie (Bennett et al., 2006). Maar zoals bij vele katten met DM herviel Momo na enkele maanden terug, waardoor opnieuw gestart werd met insulinetherapie en een diabetesdieet. Bij katten met overgewicht en DM, wordt getracht de kat te laten afvallen omdat overgewicht kan zorgen voor insulineresistentie (Scarlett en Donoghue, 1998). Het diabetesdieet dat Momo krijgt, is ook gericht op gewichtsverlies. Ziektes zoals DM vereisen veel tijd en zorg van de eigenaars. Eigenaars en dierenartsen die genoeg energie en aandacht besteden aan zulke patiënten, hebben meer kans op een goede controle en eventuele remissie van de ziekte.

Diabetes ketoacidose wordt gediagnostiseerd door aantonen van DM alsook aanwezigheid van ketonen in bloed of urine en metabole acidose. Bij Momo werd DM vastgesteld en was er ook sprake van een milde metabole acidose. Er werden geen ketonen gevonden in de urine, waardoor de diagnose van diabetes acidose werd gesteld. Dit kan verklaard worden door het feit dat men bij het urineonderzoek geen  $\beta$ -hydroxyboterzuur heeft aangetoond omdat bij de test binnenshuis gewerkt werd met urine-sticks, die het gehalte van  $\beta$ -hydroxyboterzuur niet meten en in het extern labo werd enkel onderzoek gedaan naar de aanwezigheid van aceton in de urine. De acidose kan eventueel ook verklaard worden door de aanwezigheid van lactaat-acidose bij de kat. Daarnaast heb je ook het hyperglycemisch hyperosmolair niet-ketotisch syndroom (HHNKS). Net zoals DKA is dit een ernstige complicatie van DM. Patiënten met HHNKS hebben een hyperglycemie, hyperosmolaliteit, maar geen acidose of ketonurie. Het komt veel minder voor als DKA, maar het heeft wel een gelijkaardige pathogenese en in de meeste gevallen dragen gelijklopende ziektes waaronder chronische nierziekte

bij tot de ontwikkeling van dit syndroom. Het principe van de behandeling van HHNKS is gelijkaardig als voor DKA. Momo had naast een hyperglycemie ook een osmolaliteit van ongeveer 320 milli-osmol per kilogram (normale plasma-osmolaliteit bij de kat ligt tussen 290 en 310 milli-osmol per kilogram) (O'Brien, 2010). De meest voorkomende symptomen bij DKA, namelijk lethargie, anorexie en braken, werden ook vastgesteld bij Momo en net zoals voor Momo zijn de meeste patiënten met DKA katten, die leiden aan DM maar nog niet hiervoor gediagnostiseerd waren en dus ook nog niet behandeld werden. De resultaten van het bloed- en urineonderzoek kwamen overeen met de meest voorkomende laboafwijkingen die gevonden worden bij katten met DKA, namelijk hyperglycemie, glucosurie, metabole acidose, hypercholesterolemie, neutrofilie, verhoging van ALT en pre-renale azotemie. Er werd echter geen hypokaliëmie of anemie, dat vaak voorkomt bij katten met DKA, vastgesteld bij Momo (Bruskiewicz et al., 1997; O'Brien, 2010). DKA wordt behandeld als een spoedsituatie waarbij vloeistoftherapie en snelwerkende insuline een centrale rol spelen en waarbij de patiënt intensief wordt opgevolgd. Deze behandeling en opvolging werd ook verricht bij Momo. Momo reageerde positief op deze therapie, waardoor na enkele dagen kon overgeschakeld worden op traagwerkende insuline voor de verdere behandeling van de DM. De gemiddelde hospitalisatieperiode voor katten met DKA werd door Koenig et al. (2004) gezet op zeven dagen en dit was ook het aantal dagen dat Momo in hospitalisatie heeft doorgebracht.

Pancreatitis bij de kat is moeilijk te diagnostiseren. Veel katten met pancreatitis blijven ongediagnostiseerd omdat de ziekte enkel subklinisch aanwezig is of doordat de katten enkel vage klinische symptomen vertonen (Steiner en Williams, 1999). Enkel door gebruik te maken van histopathologisch onderzoek van de pancreas en het bepalen van de serumconcentraties van het enzyme fPLI kan men met grote zekerheid de diagnose van pancreatitis stellen (Schweighauser et al., 2009). Bij Momo gaven de echografische beelden een sterk vermoeden van de aanwezigheid van pancreatitis. Het fPLI werd niet bepaald omdat de assay op dat moment niet praktisch beschikbaar was. De Europese korthaar, zoals Momo, zou gepredisponeerd zijn voor pancreatitis. De meest voorkomende symptomen zijn anorexie en lethargie en deze waren ook bij Momo aanwezig. Andere veel voorkomende symptomen en afwijkingen op lichamelijk onderzoek van pancreatitis bij de kat zijn braken, gewichtsverlies, dehydratie, bleke mucosae en icterus (Ferreri et al., 2003). Momo had wel last van braken, maar er was geen sprake van deze andere symptomen. De meest voorkomende afwijkingen op het bloedonderzoek bij katten met pancreatitis zijn hypocalcemie, hypokaliëmie, azotemie, hyperglycemie, hypoalbuminemie, hypercholesterolemie, hyperbilirubinemie en hoge waarden van ALT en AF (Xenoulis en Steiner, 2008). Bij Momo waren deze allen aanwezig, uitgezonderd hypocalcemie, hypokaliëmie en hyperbilirubinemie. De behandeling van pancreatitis is vooral ondersteunend, waarbij gebruik gemaakt wordt van vloeistoftherapie, analgesie, doen eten van de patiënt en voorkomen van infecties (Zoran, 2006). Deze behandelingswijze werd ook bij Momo gevolgd en de kat reageerde positief hierop. Voor katten met een milde pancreatitis, zoals Momo, is de prognose meestal goed. Momo heeft later ook geen last meer gehad van pancreatitis.

## V. LITERATUURLIJST

- Akol K.G., Washabau R.J., Saunders H.M., Hendrick M.J. (1993). Acute-pancreatitis in cats with hepatic lipidosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 7, 205-209.
- Allen H.S., Steiner J., Broussard J., Mansfield C., Williams D.A., Jones B. (2006). Serum and urine concentrations of trypsinogen-activation peptide as markers for acute pancreatitis in cats. *Canadian Journal of Veterinary Research-Revue Canadienne de Recherche Veterinaire* 70, 313-316.
- American Diabetes Association (2009). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 32, S62-S67.
- Appleton D.J., Rand J.S., Sunvold G.D. (2001). Insulin sensitivity decreases with obesity, and lean cats with low insulin sensitivity are at greatest risk of glucose tolerance with weight gain. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 3, 211-228.
- Appleton D.J., Rand J.S., Sunvold G.D. (2002). Plasma leptin concentrations are independently associated with insulin sensitivity in lean and overweight cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 4, 83-93.
- Bailliff N.L., Nelson R.W., Feldman E.C., Westropp J.L., Ling G.V., Jang S.S., Kass P.H. (2006). Frequency and risk factors for urinary tract infection in cats with diabetes mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20, 850-855.
- Bartges J. (2011). Disorders of renal tubules In : Bartges J., Polzin D.J. (Editors) *Nephrology and urology of small animals*, Wiley-Blackwell, Chichester, West Sussex, p. 555-567.
- Bennett N., Greco D.S., Peterson M.E., Kirk C., Mathes M., Fettman M.J. (2006). Comparison of a low carbohydrate-low fiber diet and a moderate carbohydrate-high fiber diet in the management of feline diabetes mellitus. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 8, 73-84.
- Brennan C.L., Hoenig M., Ferguson D.C. (2004). GLUT4 but not GLUT1 expression decreases early in the development of feline obesity. *Domestic Animal Endocrinology* 26, 291-301.
- Bruskiewicz K.A., Nelson R.W., Feldman E.C., Griffey S.M. (1997). Diabetic ketosis and ketoacidosis in cats: 42 cases (1980-1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 211, 188-192.
- Buote N.J., Mitchell S.L., Penninck D., Freeman L.M., Webster C.R.L. (2006). Cholecystoenterostomy for treatment of extrahepatic biliary tract obstruction in cats: 22 cases (1994-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 228, 1376-1382.
- Christopher M.M., Broussard J.D., Peterson M.E. (1995). Heinz body formation associated with ketoacidosis in diabetic cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 9, 24-31.
- Crenshaw K.L., Peterson M.E. (1996). Pretreatment clinical and laboratory evaluation of cats with diabetes mellitus: 104 cases (1992-1994). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 209, 943-949.
- De Cock H.E.V., Forman M.A., Farver T.B., Marks S.L. (2007). Prevalence and histopathologic characteristics of pancreatitis in cats. *Veterinary Pathology* 44, 39-49.
- Dobromylskyj M. J., Sparkes A.H. (2010). Assessing portable blood glucose meters for clinical use in cats in the United Kingdom. *Veterinary Record* 167, 438-442.
- Elliott D.A., Nelson R.W., Reusch C.E., Feldman E.C., Neal L.A. (1999). Comparison of serum fructosamine and blood glycosylated hemoglobin concentrations for assessment of glycemic control in cats with diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 214, 1794-1798.
- Estrin M.A., Wehausen C.E., Jessen C.R., Lee J.A. (2006). Disseminated intravascular coagulation in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20, 1334-1339.
- Feldman E.C., Nelson R.W., Feldman M.S. (1997). Intensive 50-week evaluation of glipizide administration in 50 cats with previously untreated diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 210, 772-777.



- Feldman E.C., Nelson R.W. (2004). Canine diabetes mellitus In: Feldman E.C., Nelson R.W. (Editors) Canine and feline endocrinology and reproduction, Third edition, Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, p. 486-538.
- Ferreri J.A., Hardam E., Kimmel S.E., Saunders H.M., Van Winkle T.J., Drobatz K.J., Washabau R.J. (2003). Clinical differentiation of acute necrotizing from chronic nonsuppurative pancreatitis in cats: 63 cases (1996-2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 223, 469-474.
- Forcada Y., German A.J., Noble P.J.M., Steiner J.M., Suchodolski J.S., Graham P., Blackwood L. (2008). Determination of serum fPLI concentrations in cats with diabetes mellitus. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 10, 480-487.
- Forman M.A., Marks S.L., De Cock H.E.V., Hergesell E.J., Wisner E.R., Baker T.W., Kass P.H., Steiner J.M., Williams D.A. (2004). Evaluation of serum feline pancreatic lipase immunoreactivity and helical computed tomography versus conventional testing for the diagnosis of feline pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18, 807-815.
- Fry M.M. (2011). Urinalysis In: Bartges J., Polzin D.J. (Editors) Nephrology and urology of small animals, Wiley-Blackwell, Chichester, West Sussex, p. 46-57.
- Gerhardt A., Steiner J.M., Williams D.A., Kramer S., Fuchs C., Janthur M., Hewicker-Trautwein M., Nolte I. (2001). Comparison of the sensitivity of different diagnostic tests for pancreatitis in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 15, 329-333.
- Gilor C., Graves T.K. (2010). Synthetic Insulin Analogs and Their Use in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice* 40, 297-307.
- Goossens M.M.C., Nelson R.W., Feldman E.C., Griffey S.M. (1998). Response to insulin treatment and survival in 104 cats with diabetes mellitus (1985-1995). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 12, 1-6.
- Grauer G.F. (2009). Clinical manifestations of urinary disorders In: Nelson R.W., Couto C.G. (Editors) Small animal internal medicine, Fourth edition, Mosby Elsevier, St. Louis, Missouri, p. 607- 622.
- Hall D.G., Kelley L.C., Gray M.L., Claus T.M. (1997). Lymphocytic inflammation of pancreatic islets in a diabetic cat. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 9, 98-100.
- Hall T.D., Mahony O., Rozanski E.A., Freeman L.M. (2009). Effects of diet on glucose mellitus treated with twice control in cats with diabetes daily insulin glargine. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 11, 125-130.
- Hammond R., MacDonald C., Nicholson A. (2008). Opioid analgesics In : Maddison J.E., Page S.W., Church D.B. (Editors) Small animal clinical pharmacology, second edition, Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, p. 309-329.
- Hecht S., Penninck D.G., Keating J.H. (2007). Imaging findings in pancreatic neoplasia and nodular hyperplasia in 19 cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 48, 45-50.
- Heinemann L., Linkeschova R., Rave K., Hompesch B., Sedlak M., Heise T. (2000). Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care* 23, 644-650.
- Henson M.S., O' Brien T.D. (2006). Feline models of type 2 diabetes mellitus. *Ilar Journal (abstr.)* 47, 234-242.
- Hess R.S. (2009). Diabetic Ketoacidosis In: Silverstein D.C., Hopper K. (Editors) Small animal critical care medicine, Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, p. 288-291.
- Hess R.S. (2010). Diabetic emergencies In: August J.R. (Editor) Consultations in feline internal medicine, Volume 6, Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, p. 297-303.
- Hill R.C., Van Winkle T.J. (1993). Acute necrotizing pancreatitis and acute suppurative pancreatitis in the cat - a retrospective study of 40 cases (1976-1989). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 7, 25-33.
- Hoening M., Hall G., Ferguson D., Jordan K., Henson M., Johnson K., O'Brien T. (2000a). A feline model of experimentally induced islet amyloidosis. *American Journal of Pathology* 157, 2143-2150.
- Hoening M., Reusch C., Peterson M.E. (2000b). Beta cell and insulin antibodies in treated and

- untreated diabetic cats. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 77, 93-102.
- Hoenig M. (2002). Comparative aspects of diabetes mellitus in dogs and cats. *Molecular and Cellular Endocrinology* 197, 221-229.
- Hoenig M., Alexander S., Holson J., Ferguson D.C. (2002). Influence of glucose dosage on interpretation of intravenous glucose tolerance tests in lean and obese cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16, 529-532.
- Hoenig M. (2006). The cat as a model for human nutrition and disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 9, 584-588.
- Hoenig M., Tomaseth K., Waldron M., Ferguson D.C. (2007). Insulin sensitivity, fat distribution, and adipocytokine response to different diets in lean and obese cats before and after weight loss. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 292, R227-R234.
- Hoenig M., Jordan E.T., Ferguson D.C., de Vries F. (2010). Oral glucose leads to a differential response in glucose, insulin, and GLP-1 in lean versus obese cats. *Domestic Animal Endocrinology* 38, 95-102.
- Ishioka K., Omachi A., Sasaki N., Kimura K., Saito M. (2009). Feline Adiponectin: Molecular Structures and Plasma Concentrations in Obese Cats. *Journal of Veterinary Medical Science* 71, 189-194.
- Jackson C.B., Drobatz K.J. (2004). Iatrogenic magnesium overdose : 2 case reports. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 14, 115-123.
- Kealy J.K., McAllister H., Graham J.P. (2011). The abdomen In: Kealy J.K., McAllister H., Graham J.P. (Editors) *Diagnostic radiology and ultrasonography of the dog and cat*, Fifth edition, Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, p. 23-198.
- Kerl M.E. (2001). Diabetic ketoacidosis: Pathophysiology and clinical and laboratory presentation. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 23, 220-229.
- Kimmel S.E., Washabau R.J., Drobatz K.J. (2001). Incidence and prognostic value of low plasma ionized calcium concentration in cats with acute pancreatitis: 46 cases (1996-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 219, 1105-1109.
- King J.N., Tasker S., Gunn-Moore D.A., Strehlau G. (2007). Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 906-916.
- Krawiec D.R., Gelberg H.B. (1989). Chronic renal disease in cats In: Kirk R.W. (Editor) *Current veterinary therapy X : small animal practice*, Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, p. 1170-1173.
- Link K.R., Rand J.S. (2008). Changes in blood glucose concentration are associated with relatively rapid changes in circulating fructosamine concentrations in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 10, 583-592.
- Lusby A.L., Kirk C.A., Bartges J. W. (2009). The role of key adipokines in obesity and insulin resistance in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 235, 518-522.
- Mansfield C.S., Jones B.R. (2001). Review of feline pancreatitis part two : clinical signs, diagnosis and treatment. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 3, 125-132.
- Marshall R.D., Rand J.S., Morton J.M. (2009). Treatment of newly diagnosed diabetic cats with glargine insulin improves glycaemic control and results in higher probability of remission than protamine zinc and lente insulins. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 11, 683-691.
- Martin G.J., Rand J.S. (2001). Pharmacology of a 40 IU/ml porcine lente insulin preparation in diabetic cats: findings during the first week and after 5 or 9 weeks of therapy. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 3, 23-30.
- Mayhew P.D., Weisse C.W. (2008). Treatment of pancreatitis-associated extrahepatic biliary tract obstruction by choledochal stenting in seven cats. *Journal of Small Animal Practice* 49, 133-138.
- McCann T.M., Simpson K.E., Shaw D.J., Butt J.A. (2007). Feline diabetes mellitus in the UK: the prevalence within an insured cat population and a questionnaire-based putative risk factor analysis. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 9, 289-299.

- McClave S.A., Ritchie C.S. (2000). Artificial nutrition in pancreatic disease: what lessons have we learned from the literature? *Clinical Nutrition* 19, 1-6.
- Michiels L., Reusch C.E., Boari A., Petrie G., Mandigers P., Thollot I.G., Rosenberg D., Mooney C., Bonfanti U., Font A., Sparkes A., Bewig K., Clercx C., Jensen A.L., Horspool L.J.I. (2008). Treatment of 46 cats with porcine lente insulin - a prospective, multicentre study. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 10, 439-451.
- Mizisin A.P., Shelton G.D., Burgers M.L., Powell H.C., Cuddon P.A. (2002). Neurological complications associated with spontaneously occurring feline diabetes mellitus. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 61, 872-884.
- Moretti S., Tschour F., Osto M., Franchini M., Wichert B., Ackermann M., Lutz T.A., Reusch C.E., Zini E. (2010). Evaluation of a novel real-time continuous glucose-monitoring System for use in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 120-126.
- Mori A., Lee P., Yamashita T., Nishimaki Y., Oda H., Saeki K., Miki Y., Mizutani H., Ishioka K., Honjo T., Arai T., Sako T. (2009). Effect of glimepiride and nateglinide on serum insulin and glucose concentration in healthy cats. *Veterinary Research Communications* 33, 957-970.
- Nelson R.W., Scott-Moncrieff J.C., Feldman E.C., DeVries-Concannon S.E., Kass P.H., Davenport D.J., Kiernan C.T., Neal L.A. (2000). Effect of dietary insoluble fiber on control of glycemia in cats with naturally acquired diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 216, 1082-1088.
- Nelson R., Spann D., Elliott D., Brondos A., Vulliet R. (2004). Evaluation of the oral antihyperglycemic drug metformin in normal and diabetic cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18, 18-24.
- Nelson R.W. (2009). Disorders of the endocrine pancreas In: Nelson R.W, Couto C.G. (Editors) *Small animal internal medicine*, Fourth edition, Mosby Elsevier, St. Louis, Missouri, p. 764-809.
- Niessen S. (2010). Feline acromegaly. An essential differential diagnosis for the difficult diabetic. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 12, 15-23.
- Norris C.R., Nelson R.W., Christopher M.M. (1999). Serum total and ionized magnesium concentrations and urinary fractional excretion of magnesium in cats with diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 215, 1455-1459.
- O' Brien T.D. (2002). Pathogenesis of feline diabetes mellitus. *Molecular and Cellular Endocrinology* 197, 213-219.
- O'Brien M.A. (2010). Diabetic Emergencies in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America- Small Animal Practice* 40, 317-333.
- Owens B.R., Bolli G.B. (2008). Beyond the era of NPH insulin-long-acting insulin analogs: chemistry, comparative pharmacology, and clinical application. *Diabetes Technology & Therapeutics* 10, 333-349.
- Pancieria D.L., Thomas C.B., Eicker S.W., Atkins C.E. (1990). Epizootiological patterns of diabetes mellitus in cats - 333 cases (1980-1986). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 197, 1504-1508.
- Pittari J., Rodan I., Beekman G., Gunn-Moore D., Polzin D., Taboada J., Tuzio H., Zoran D. (2009). American association of feline practitioners. Senior care guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 11, 763-778.
- Prahl A., Guptill L., Glickman N.W., Tetrick M., Glickman L.T. (2007). Time trends and risk factors for diabetes mellitus in cats presented to veterinary teaching hospitals. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 9, 351-358.
- Qin H.L., Su Z.D., Hu L.G., Ding Z.X., Lin Q.T. (2002). Effect of early intrajejunal nutrition on pancreatic pathological features and gut barrier function in dogs with acute pancreatitis. *Clinical Nutrition* 21, 469-473.
- Rand J.S., Kinnaird E., Baglioni A., Blackshaw J., Priest J. (2002). Acute stress hyperglycemia in cats is associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16, 123-132.

- Rand J.S., Fleeman L.M., Farrow H.A., Appleton D.J., Lederer R. (2004). Canine and feline diabetes mellitus: nature or nurture? *Journal of nutrition* 134, 2072S-2080S.
- Rand J.S., Marshall R.D. (2004). Feline diabetes mellitus In: Mooney C.T., Peterson M.E. (Editors) *BSAVA manual of canine and feline endocrinology*, Third edition, British small animal veterinary association, Gloucester, p. 129-141.
- Rand J.S., Marshall R.D. (2005). Diabetes mellitus in cats. *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice* 35, 211-224.
- Rand J.S. (2010). Use of long-acting insulin in the treatment of diabetes mellitus In: August J.R. (Editor) *Consultations in feline internal medicine*, Volume 6, Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, p. 286-296.
- Reusch C.E., Haberer B. (2001). Evaluation of fructosamine in dogs and cats with hypo- or hyperproteinaemia, azotaemia, hyperlipidaemia and hyperbilirubinaemia. *Veterinary Record* 148, 370-376.
- Reusch C.E., Sieber-Ruckstuhl N.S. (2010). Home monitoring of blood glucose in cats with diabetes mellitus In: August J.R. (Editor) *Consultations in feline internal medicine*, Volume 6, Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, p. 274-285.
- Reusch C.E., Robben J.H., Kooistra H.S. (2010). Endocrine pancreas In: Rijnberk A., Kooistra H.S. (Editors) *Clinical endocrinology of dogs and cats*, Second edition, Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co, Hannover, p. 155-185.
- Rieder J., Seipel J., Biermann K., Nolte I. (2008). Canine and feline diabetes mellitus: a retrospective epidemiological study (1996-2006). *Tieraerztliche Praxis Ausgabe Kleintiere Heimtiere* 36, 169-175.
- Rinderknecht H. (1986). Activation of pancreatic zymogens - normal activation, premature intrapancreatic activation, protective mechanisms against inappropriate activation. *Digestive Diseases and Sciences* 31, 314-321.
- Rios L., Ward C. (2008a). Feline diabetes mellitus: pathophysiology and risk factors. *Compendium- Continuing Education for Veterinarians* 30, E1-E7.
- Rios L., Ward C. (2008b). Feline diabetes mellitus: diagnosis, treatment, and monitoring. *Compendium- Continuing Education for Veterinarians* 30, 626-640.
- Robben J.H., Reusch C.E. (2010). Management of diabetic ketoacidosis In: Rijnberk A., Kooistra H.S. (Editors) *Clinical endocrinology of dogs and cats*, Second edition, Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co, Hannover, p. 318-319.
- Robertson R.P., Harmon J., Tran P.O., Tanaka Y., Takahashi H. (2003). Glucose toxicity in beta-cells: Type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. *Diabetes* 52, 581-587.
- Rotlewicz N.B., Gallelli M.F., Blatter M.F.C., Miceli D.D., Castillo V.A. (2010). Pathophysiology of diabetes mellitus and its relationship with obesity in cats. *Slovenian Veterinary Research* 47, 29-34.
- Ruax C.G., Steiner J.M., Williams D.A. (2005). Early biochemical and clinical responses to cobalamin supplementation in cats with signs of gastrointestinal disease and severe hypocobalaminemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19, 155-160.
- Rucinsky R., Cook A., Haley S., Nelson R., Zoran D.L., Poundstone M. (2010). AAHA diabetes management guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 46, 215-224.
- Saunders H.M., VanWinkle T.J., Drobatz K., Kimmel S.E., Washabau R.J. (2002). Ultrasonographic findings in cats with clinical, gross pathologic, and histologic evidence of acute pancreatic necrosis: 20 cases (1994-2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 221, 1724-1730.
- Scarlett J.M., Donoghue S. (1998). Associations between body condition and disease in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 212, 1725-1731.
- Schermerhorn T., Pembleton-Corbett J.R., Kornreich B. (2004). Pulmonary thromboembolism in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18, 533-535.
- Schweighauser A., Gaschen F., Steiner J., Allenspach K., Francey T., Gaschen L. (2009). Evaluation

- of endosonography as a new diagnostic tool for feline pancreatitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 11, 492-498.
- Scott-Moncrieff J.C. (2010). Insulin resistance in cats. *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice* 40, 241-257.
- Simpson K.W., Fyfe J., Cornetta A., Sachs A., Strauss-Ayali D., Lamb S.V., Reimers T.J. (2001). Subnormal concentrations of serum cobalamin (Vitamin B-12) in cats with gastrointestinal disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 15, 26-32.
- Sjaastad Ø.V., Hove K., Sand O. (2003). The endocrine system In: Sjaastad Ø.V., Hove K., Sand O. (Editors) *Physiology of domestic animals*, First edition, Scandinavian Veterinary Press, Oslo, p. 199-235.
- Steiner J.M., Williams D.A. (1999). Feline exocrine pancreatic disorders. *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice* 29, 551-575.
- Steiner J.M. (2003). Diagnosis of pancreatitis. *Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice* 33, 1181-1195.
- Steiner J.M. (2005). Laboratory evaluation of gastrointestinal disease In: Hall E.J., Simpson J.W., Williams D.A. (Editors) *BSAVA manual of canine and feline gastroenterology*, Second edition, British small animal veterinary association, Gloucester, p. 13-21.
- Swift N.C., Marks S.L., MacLachlan N.J., Norris C.R. (2000). Evaluation of serum feline trypsin-like immunoreactivity for the diagnosis of pancreatitis in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 217, 37-42.
- Tanaka A., Inoue A., Takeguchi A., Washizu T., Bonkobara M., Arai T. (2005). Comparison of expression of glucokinase gene and activities of enzymes related to glucose metabolism in livers between dog and cat. *Veterinary Research Communications* 29, 477-485.
- Van den Bossche I., Paepe D., Daminet S. (2010a). Acute pancreatitis in dogs and cats: pathogenesis, clinical signs and clinicopathologic findings. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 79, 13-22.
- Van den Bossche I., Paepe D., Saunders J., Hesta M., Daminet S. (2010b). Acute pancreatitis in dogs and cats: medical imaging, biopsy, treatment and prognosis. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 79, 99-108.
- Verbrugge A., Hesta M., Van Weyenberg S., Papadopoulos G.A., Gommeren K., Daminet S., Bosmans T., Polis I., Buyse J., Janssens G.P.J. (2010). The glucose and insulin response to isoenergetic reduction of dietary energy sources in a true carnivore: the domestic cat (*Felis catus*). *British Journal of Nutrition* 104, 214-221.
- Wakeling J., Melian C., Font A., Elliott J., Syme H. (2005) Evidence for differing incidences of feline hyperthyroidism in London UK and Spain. In: *Congress Proceedings 15<sup>th</sup> ECVIM-CA, Glasgow, Scotland*, Poster 43 : 220.
- Washabau R.J. (2001). Feline acute pancreatitis--important species differences. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 3, 95-98.
- Washabau R.J. (2010). Feline pancreatic disease In: Ettinger S.J., Feldman E.C. (Editors) *Textbook of veterinary internal medicine*, Seventh edition, volume 2, Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, p. 1704-1709.
- Watson P.J., Bunch S.E. (2009). The exocrine pancreas In: Nelson R.W, Couto C.G. (Editors) *Small animal internal medicine*, Fourth edition, Mosby Elsevier, St. Louis, Missouri, p. 579-606.
- Weatheron L.K., Streeter E.M. (2009). Evaluation of fresh frozen plasma administration in dogs with pancreatitis : 77 cases (1995-2005). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 19, 617-622.
- Webb C.B., Trott C. (2008). Laparoscopic Diagnosis of Pancreatic Disease in Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22, 1263-1266.
- Weiss D.J., Gagne J.M., Armstrong P.J. (1996). Relationship between inflammatory hepatic disease and inflammatory bowel disease, pancreatitis, and nephritis in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 209, 1114-1116.

- Wess G., Reusch C. (2000). Capillary blood sampling from the ear of dogs and cats and use of portable meters to measure glucose concentration. *Journal of Small Animal Practice* 41, 60-66.
- Whittemore J.C., Hawley J.R., Radecki S.V., Lappin M.R. (2010). Association between feline antibody responses to crandell rees feline kidney (crfk) cell lysates, alpha-enolase, and annexin a2 and biochemical abnormalities in 1,477 privately-owned cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 306-313.
- Wiedmeyer C.E., DeClue A.E. (2008). Continuous glucose monitoring in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22, 2-8.
- Williams D.A. (2005). Disease of the exocrine pancreas In: Hall E.J., Simpson J.W., Williams D.A. (Editors) *BSAVA manual of canine and feline gastroenterology*, Second edition, British small animal veterinary association, Gloucester, p. 222-239.
- Williams D.L., Heath M.F. (2006). Prevalence of feline cataract: results of a cross-sectional study of 2000 normal animals, 50 cats with diabetes and one hundred cats following dehydrational crises. *Veterinary Ophthalmology* 9, 341-349.
- Wortinger A. (2006). Care and use of feeding tubes in dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 42, 401-406.
- Xenoulis P.G., Steiner J.M. (2008). Current Concepts in Feline Pancreatitis. *Topics in Companion Animal Medicine* 23, 185-192.
- Xenoulis P.G., Suchodolski J.S., Steiner J.M. (2008). Chronic pancreatitis in dogs and cats. *Compendium-Continuing Education for Veterinarians* 30, 166-180.
- Zicker S.C., Ford R.B., Nelson R.W., Kirk C.A. (2000). Endocrine and lipid disorders In: Hand M.S., Thatcher C.D., Remillard R.L., Roudebush P. (Editors). *Small animal clinical nutrition*, Fourth edition, Mark Morris Institute, Marceline, Missouri, p. 849-885.
- Zoran D.L. (2006). Pancreatitis in cats: Diagnosis and management of a challenging disease. *Journal of the American Animal Hospital Association* 42, 1-9.