

Aus dem Department für Kleintiere und Pferde der Veterinärmedizinischen Universität Wien

Klinik für Interne Medizin Kleintiere

(Leiter: Univ.-Prof. Dr.med.vet. Iwan Burgener Dipl. ECVIM-CA Dipl. ACVIM)

**Fruktosamin als Parameter zur Klassifizierung der diabetischen Stoffwechsellage bei
Hunden mit spontanem Diabetes mellitus.**

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität Wien

vorgelegt von Raphael Beer

Wien, im März 2022

Betreuer: Priv.-Doz. Dr.med.vet. Florian Zeugswetter

Gutachterin: Dipl.ECVCP Dr.med.vet. Abigail Guija-De-Arespacochaga

Danksagung

Danke an meinen Betreuer Dr. Florian Zeugswetter für seine nicht enden wollende Geduld und beispiellose Betreuung meiner Diplomarbeit.

Danke an meine Freunde und Studienkollegen für die letzten sechs Jahre.- Nono, schön dass du bei uns warst.

Danke an meine Familie. Danke Hansi Omi.

Inhaltsverzeichnis

1	<i>Einleitung.....</i>	1
----------	-------------------------------	----------

1.1	Hypothese.....	3
2	Literaturübersicht.....	4
2.1	Diabetes mellitus	4
2.1.1	Klassifikation des Diabetes mellitus	4
2.1.2	Symptome	7
2.1.3	Diagnostik.....	8
2.1.4	Therapie	9
2.1.5	Monitoring	10
2.2	Fruktosamin.....	14
2.2.1	Bildung und Abbau	14
2.2.2	Fruktosamin zur Diagnostik des DM.....	15
2.2.3	Fruktosamin als Monitoringtool des Diabetes mellitus	15
2.2.4	Referenzwerte	18
3	Material und Methode	20
3.1	Anbringen des Sensors	21
3.2	Besitzeranweisungen.....	23
3.3	Statistik.....	24
4	Ergebnisse.....	26
4.1	Vergleich der Gruppen gute, moderate und schlechte Kontrolle	26
4.2	Korrelationsanalyse.....	29
4.3	ROC-Kurven	30
5	Diskussion	32
6	Zusammenfassung	36
7	Summary.....	37
8	Abkürzungsverzeichnis	38
9	Literaturverzeichnis	39

1 Einleitung

Diabetes mellitus ist eine chronische Stoffwechselerkrankung, gekennzeichnet durch Glukosekonzentrationen über der Nierenschwelle und assoziierter Polyurie, Polydipsie, Polyphagie und Gewichtsverlust (Cartwright et al. 2019). Angaben über die Prävalenz beim Hund schwanken von 0,13% bis hin zu 1,33% (Fracassi et al. 2004, Fall et al. 2007, Mattin et al. 2014). Verschiedene Faktoren können für die Entstehung eines Diabetes mellitus verantwortlich sein. Dazu zählen Erkrankungen des exokrinen Pankreas, genetische Veranlagung, die autoimmunbedingte Zerstörung der Beta-Zellen und Endokrinopathien wie Cushing Syndrom oder die progesteronbedingte Überproduktion von Wachstumshormonen (Gilor et al. 2016).

Die Therapie besteht bei Hunden in der Regel aus einer exogenen Insulinsubstitution in Kombination mit einer kohlenhydratreduzierten Diät (Pöppel et al. 2013). Ziel ist es hierbei, den Blutglukosespiegel so weit zu senken, dass klinische Anzeichen der Hyperglykämie verschwinden. Gleichzeitig müssen Phasen einer potenziell lebensbedrohlichen Hypoglykämie vermieden werden (Rucinsky et al. 2010). Um dies zu gewährleisten, ist ein gutes Monitoring essenziell. Neben der Beobachtung von Veränderungen der Wasseraufnahme und des Appetits sowie Gewicht oder Allgemeinverhalten, stehen semiquantitativ Messverfahren zur Verfügung. Zu diesen Messverfahren, welche jeweils unterschiedliche Vor- und Nachteile aufweisen, zählen die Glukosebestimmungen im Harn, Blut oder interstitiellem Gewebe sowie Messungen der Fruktosamin-, oder der HbA1c-Konzentrationen (Fleeman und Rand 2001). Die Probengewinnung und Testdurchführung für eine semiquantitativ Glukosebestimmung im Harn des Hundes ist zwar einfach, aber die analytische Genauigkeit der Messstreifen ist gering (Behrend et al. 2008). Der größte Nachteil dieser Methode ist, dass damit keine Hypoglykämien detektiert werden können (Bennett 2002). Dies ist nur mit regelmäßigen Blutzuckerbestimmungen beziehungsweise durch das Erstellen von Blutglukosetagesprofilen möglich.

Dabei wird über einen Zeitraum von zwölf Stunden im Abstand von zwei Stunden mittels Nadel oder Lanzettenstich Blut gewonnen und die Glukosekonzentration bestimmt (Rucinsky et al. 2010). Zu bedenken ist, dass sich diese Profile selbst bei gleichen Bedingungen von Tag zu Tag unterscheiden können (Fleeman und Rand 2003).

Eine weitere Möglichkeit zum Monitoring von Diabetes mellitus stellt die kontinuierliche Glukosemessung dar. Hierfür gibt es zwei Testsysteme, das kontinuierliche (CGMS) und das Flash Glukosemonitoring System. Ersteres findet aufgrund der geringen Praktikabilität -die meisten Geräte müssen mehrmals täglich kalibriert werden- kaum Anwendung in der Tiermedizin, Hingegen ist die Handhabung des Flash Glukosemonitoring Systems deutlich einfacher und die klinische Anwendbarkeit durch mehrere Studien belegt (Corradini et al. 2016, Tamamoto et al. 2019, Malerba et al. 2020).

Eine in der Praxis sehr häufig eingesetzte Monitoringmethode stellt die Bestimmung der Fruktosaminkonzentrationen dar. Damit lassen sich die durchschnittlichen Glukosekonzentrationen der vergangenen ein bis drei Wochen abbilden (Reusch et al. 1993). In der Fachliteratur herrscht Uneinigkeit, ob dies als Monitoringtool für die Beurteilung der glykämischen Kontrolle geeignet ist (Reusch und Haberer 2001, Bennett 2002, Behrend et al. 2018, Del Baldo et al. 2020). Basierend auf mehreren Publikationen von Akol et al. (1992), Del Baldo et al. (2020), Reusch und Haberer (2001) lassen sich damit keine Rückschlüsse auf die Frequenz und Dauer von hyper-, bzw. hypoglykämischen Phasen ziehen. Des Weiteren konnte in einer neueren Studie bei lediglich 50% der Hunde eine korrekte Aussage über die glykämische Kontrolle getroffen werden. (Del Baldo et al. 2020)

Die Messung von glykiertem Hämoglobin (HbA1c) kann auch zum Monitoring herangezogen werden, lieferte allerdings nur bei 44% der Hunde eine korrekte Aussage über den glykämischen Status und (Del Baldo et al. 2020).

Ziel der retrospektiven Studie war es herauszufinden, ob die Fruktosaminbestimmung ein zuverlässiges Monitoringtool beim caninen Diabetes mellitus darstellt und somit zur Therapieanpassung herangezogen werden kann. Dabei galt es zu untersuchen, ob die Fruktosaminkonzentration mit der medianen Glukosekonzentration der vergangenen ein bis zwei Wochen korreliert. Weiters sollte untersucht werden, ob eine Kategorisierung in Gruppen mit unterschiedlicher glykämischer Kontrolle möglich ist. Als Referenzmethode wurde das Flash Glukosemonitoring System Freestyle Libre® (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA, USA) gewählt. Dieses verbleibt bis zu zwei Wochen am Tier und speichert automatisch alle 15 Minuten die gemessenen Glukosewerte. Am Ende der Messperiode von mindestens 8 Tagen, wurde die Fruktosaminkonzentration bestimmt und mit den Resultaten des Flash Glukosemonitoring Systems verglichen.

1.1 Hypothese

Aufgrund einer zu starken Überlappung der Fruktosaminwerte, ist eine verlässliche Gruppierung von diabetischen Hunden in Hunde mit guter, moderater und schlechter Kontrolle nicht möglich. Die Fruktosaminbestimmung als alleiniges Monitoringtool ist somit bei Hunden mit Diabetes mellitus nicht zu empfehlen.

2 Literaturübersicht

2.1 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist eine Stoffwechselerkrankung, bei der es zu einer protrahierten Erhöhung des Blutglukosespiegels kommt. Dies kann durch eine verminderte bis aufgehobene Insulinsekretion, oder durch eine mangelnden Ansprechbarkeit des Zielgewebes auf Insulin verursacht werden (Behrend et al. 2018). Die im zwanzigsten Jahrhundert eingeführten Bezeichnungen insulin dependent diabetes mellitus (Insulinpflichtiger Diabetes mellitus, IDDM) und non insulin dependet diabetes mellitus (nicht-Insulinpflichtiger Diabetes mellitus, NIDDM) wurden durch die Begriffe Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus abgelöst (Gilor et al. 2016).

Angaben über die Prävalenz dieser Erkrankungen beim Hund reichen von 0,13% (Fall et al. 2007) über 0,34% (Mattin et al. 2014) bis hin zu 1,33% (Fracassi et al. 2004). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen sieben und neun Jahren (Cartwright et al. 2019). Die mediane Überlebenszeit liegt bei 964 Tagen (Range 22–3140) (Tardo et al. 2019).

2.1.1 Klassifikation des Diabetes mellitus

2.1.1.1 Caniner Diabetes mellitus Typ 1

Der canine Diabetes mellitus Typ 1 ist bei Hunden die häufigste Form des Diabetes mellitus (Nelson und Reusch 2014). Er wird charakterisiert durch eine permanente Hypoinsulinämie, und entsprechend einer fehlenden Erhöhung der C-Peptid-Konzentration nach der Verabreichung von Insulinsekretagoga. Nur mit der Verabreichung von Insulinen kann somit eine permanente Hyperglykämie vermieden werden (Montgomery et al. 1996). Verursacht wird die Hypoinsulinämie durch eine verminderte Anzahl und Größe der Langerhans-Inseln bei gleichzeitiger Abnahme, sowie Vakuolisierung und Degeneration der Beta-Zellen (Nelson und Reusch 2014). Die strukturellen und funktionellen Schäden an den Beta-Zellen werden durch die Glukosetoxizität, welche bei einer chronischen Hyperglykämie vorliegt, weiter vorangetrieben (Gilor et al. 2016). Über eine autoimmunbedingte Zerstörung der Beta-Zellen herrscht in der Literatur Uneinigkeit. So berichten zwar mehrere Studien, dass bei bis zu 50%

der Hunde mit Diabetes mellitus eine autoimmunbedingte Zerstörung der Beta-Zellen nachgewiesen werden kann (Alejandro et al. 1988, Hoenig und Dawe 1992, Davison et al. 2008, 2011), andere Untersuchungen konnten jedoch keine Evidenz für eine autoimmunbedingte Komponente liefern (Gepts und Toussaint 1967, Ling et al. 1977, Haines 1986, Ahlgren et al. 2014, Shields et al. 2015). In einer Studie mit 48 Hunden, bei denen ein Diabetes mellitus frisch diagnostiziert wurde, konnten in keiner Probe Autoantikörper gegen Beta-Zellen nachgewiesen werden (Haines 1986). Auch eine aktuelle Studie an 121 Hunden mit Diabetes mellitus konnte keine Autoimmunität nachweisen. In der gleichen Studie wurde das Pankreas von fünf Hunden histologisch untersucht und in keiner Probe konnte eine Entzündung der Inselzellen nachgewiesen werden (Ahlgren et al. 2014). Eine weitere Untersuchung mit 18 Hunden zeigte jedoch bei sechs Hunden (33%) Infiltrate mit mononukleärer Zellen, vorwiegend Lymphozyten (Alejandro et al. 1988). Eine mögliche Ursache der divergierenden Studienergebnisse könnte an den unterschiedlichen Krankheitsstadien liegen, in welchen die Untersuchungen durchgeführt wurden. So sind Autoimmunantikörper und inflammatorische Infiltrate bei Autoimmunerkrankungen in der Regel nur in frühen Stadien auffindbar, während die Immunreaktionen mit dem Verschwinden des betroffenen Gewebes abnehmen. (Gilor et al. 2016).

2.1.1.2 Caniner Diabetes mellitus Typ2

Der canine Diabetes mellitus Typ 2, wie er bei Menschen und bei Katzen vorkommt, stellt beim Hund eine gar nicht oder kaum auftretende Form des Diabetes dar (Reusch, 2017). Zwar wurde auch beim Hund eine Insulinresistenz infolge von Übergewicht nachgewiesen, diese wird jedoch bei Hunden zeitlebens durch eine gesteigerte Insulinsekretion kompensiert (Fleeman und Rand 2012, Gilor et al. 2016).

2.1.1.3 Diabetes sekundär durch Erkrankung des exokrinen Pankreas

Unter Fachleuten wird auch über eine Erkrankung des exokrinen Pankreas als Ursache für das Entstehen eines Diabetes mellitus diskutiert. So wiesen in zwei verschiedenen Studien, jeweils rund ein Drittel der Hunde welche an Diabetes mellitus erkrankt waren, histopathologisch eine akute oder chronische Pankreatitis auf (Ling et al. 1977, Alejandro et al. 1988).

2.1.1.4 Progesteroninduzierter Diabetes Mellitus

Im Gegensatz zum Gestationsdiabetes beim Menschen, bei welchem nur die Gestation zur erhöhten Progesteronkonzentration führt, können beim Hund mehrere Umstände dafür verantwortlich sein. Hierzu zählen neben der Gestation, der Diöstros und auch eine externe Progesteronzufuhr (Eigenmann et al. 1983, Fall et al. 2007, Strage et al. 2014).

Die entstandene erhöhte Progesteronkonzentration bewirkt einen Anstieg des Wachstumshormons (GH) im Blut, welcher eine Insulinresistenz und in weiterer Folge einen Diabetes mellitus bedingt (Strage et al. 2014). Aufgrund der multiplen Ursachen für einen Progesteronanstieg wird nicht der Ausdruck Gestationsdiabetes, sondern der Terminus progesterone-controlled GH overproduktion diabetes mellitus (PGHDM) empfohlen (Eigenmann et al. 1983). Durch eine Ovariectomie kann in wenigen Fällen eine Remission erzielt werden. Voraussetzung hierfür ist ein frühzeitiges Erkennen und Handeln, um so viele funktionsfähige Beta-Zellen wie möglich zu erhalten (Nelson und Reusch 2014).

2.1.1.5 Caniner Diabetes mellitus sekundär zu Endokrinopathien

Als weitere Ursache für Diabetes mellitus kann ein Cushing Syndrom in Frage kommen. So führen Glukokortikoide nicht nur zu einer Insulinresistenz, sondern beeinflussen auch die Betazellen im Pankreas. Dabei kommt es neben einer direkten zytotoxischen Wirkung auf die Betazellen, zu einer Hemmung der Inkretine und einer verminderten Insulinsekretion (Ranta et al. 2006, Vegiopoulos und Herzig 2007, Jensen et al. 2012, Kappe et al. 2015). In einer Studie über Hunde mit spontanem Cushing Syndrom, zeigten 38% der Hunde einen persistierenden Nüchtern glukosewert von über 144mg/l, womit sie, nach der Definition von Gilor et al. (2016) an Diabetes mellitus erkrankt waren (Miceli et al. 2012, Gilor et al. 2016). Warum manche Hunde mit einem Cushing-Syndrom einen Diabetes mellitus entwickeln und andere nicht, ist derzeit noch unklar. Möglicherweise ist hierfür eine bereits existierende Pankreopathie notwendig, welche durch den Hypercortisolismus verstärkt wird und sonst subklinisch geblieben wäre (Gilor et al. 2016).

2.1.1.6 Prädiabetes

In der Humanmedizin wird Prädiabetes als Vorstadium des Diabetes mellitus bezeichnet. Diese Form wird charakterisiert durch das Auftreten eines erhöhten Nüchternglukosewertes oder einer gestörten Glukosetoleranz, wenn noch kein manifester Diabetes vorliegt. Dabei empfiehlt die World Health Organisation für den Nüchternglukosewert Grenzwerte von 110 mg/dl – 124 mg/dl. Beim Glukosetoleranztest wird nach einer achtstündigen Nahrungskarenz oral eine Glukoselösung verabreicht und zwei Stunden danach die Blutglukosekonzentration gemessen. Dabei werden Glukosewerte von 140 mg/dl – 200 mg/dl als Grenzwerte angesehen (Tabák et al. 2017).

Eine derart konkrete Definition für Prädiabetes gibt es in der Veterinärmedizin derzeit nicht. Die Guideline der American Animal Hospital Association bezeichnet Patienten, welche eine leicht erhöhte Blutglukosekonzentration ohne klinische Anzeichen aufweisen, als „patient at risk of developing diabetes mellitus“. Bei diesen Patienten ist auf das Vorhandensein von Begleiterkrankungen zu achten. Neben diätetischen Maßnahmen sowie einer eventuellen Gewichtsregulierung werden regelmäßige Kontrollen der Blutglukose und Urinalanalysen empfohlen (Behrend et al. 2018).

2.1.2 Symptome

Die Patienten präsentieren sich meist mit einer Kombination aus mehreren typischen, klinischen Symptomen: So zeigten in einer Untersuchung von 323 Hunden 93% Polydipsie, 77% Polyurie und 44 % Gewichtsverlust. Ein anderer Grund für eine tierärztliche Konsultation ist ein akut auftretender Sehverlust (Plotnick und Greco 1995a). Beam et al. (1999) beschrieben in ihrer Studie, dass rund 50% der Hunde mit Diabetes mellitus bereits nach einem halben Jahr eine Katarakt aufweisen. Nach 16 Monaten zeigten 80% der Hunde eine Katarakt (Beam et al. 19).

Die Ergebnisse der klinischen Untersuchung sind meist unspezifisch. So weisen 48% der Hunde eine Dehydratation und 44% eine Muskelatrophie oder schlechte Körperkondition auf. 20% der Hunde sind zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung übergewichtig (Plotnick und Greco 1995a). Unbehandelt führt eine persistierende Hyperglykämie zu einer diabetischen Ketoazidose (Watkins 1970). Diese Patienten werden oft im Schock vorstellig und zeigen

Apathie, Anorexie, Tachypnoe, Dehydratation und Schwäche. Bei etwa 20% dieser Hunde ist ein Acetongeruch wahrnehmbar (Plotnick und Greco 1995a).

2.1.3 Diagnostik

Neben den in Kapitel 2.1.2. aufgeführten, klassischen klinischen Symptomen ist eine Erhöhung der Blutglukosekonzentration hinweisend für einen Diabetes mellitus. Ein klinischer Diabetes mellitus wird anhand folgender Trias diagnostiziert: persistierende Hyperglykämie, persistierende Glukosurie sowie die bereits erwähnten klinischen Symptome Polydipsie, Polyurie und Gewichtsverlust (Greco 2001). Die Messung der Fruktosamine oder des glykierten Hämoglobins A1c (HbA1c) können bei der Diagnosefindung hilfreich sein (Baum und Porte 1980). Da eine Erhöhung des glykierten Hämoglobins nur aus einer langanhaltenden Hyperglykämie resultiert, eignet sich Fruktosamin besser zur Detektion eines beginnenden Diabetes mellitus (Plotnick und Greco 1995a).

Zur weiteren Abklärung wird eine klinische Untersuchung, ein großes Blutbild, eine Blutchemie inkl. Elektrolyte, eine Urinuntersuchung (inkl. bakteriologischer Untersuchung, ein semiquantitativer Glukose und Ketonkörpernachweis, eine Urin Protein:Kreatinin Quotient) sowie die Messung des Blutdrucks und Bestimmung von Thyroxin (T4) und Triglyceriden empfohlen (Herring et al. 2014, Behrend et al. 2018).

Die Untersuchung des Harns zeigt sich in vielerlei Hinsicht von besonderer Wichtigkeit. So stellt eine persistierende Glukosurie ein Kardinalsymptom des Diabetes mellitus dar. Nach Überschreiten der Nierenschwelle für Glukose, welche beim Hund bei ca. 200 mg/dl liegt, kommt es zu einer Glukosurie (Nelson und Reusch 2014).

Eine bakteriologische Untersuchung des Harns ist bei einem Diabetes mellitus angezeigt, da ein Harnwegsinfekt eine häufige Begleiterkrankung darstellt. So konnte in einer Untersuchung von Forrester et al. (1999) bei 18 von 49 Hunden (37%) mit Diabetes mellitus eine Harnwegsinfektion nachgewiesen werden (Forrester et al. 1999). Die Bestimmung der Ketone ist notwendig um eine mögliche Ketose zu diagnostizieren (Nelson und Reusch 2014). Weiters ist die Messung der Protein:Kreatinin Ratio im Harn indiziert um eine Proteinurie zu detektieren und in weiterer Folge auch therapieren zu können (Behrend et al. 2018).

2.1.4 Therapie

Das Behandlungsziel eines klinischen Diabetes mellitus ist die Senkung des Blutglukosespiegels. Dieser sollte in jenen Bereich abgesenkt werden, in welchem klinische Symptome einer Hyperglykämie nicht auftreten, aber auch keine Gefahr der Hypoglykämie besteht. Auch ist die Wiederaufnahme der normalen Lebensgewohnheiten inklusive körperlicher Betätigung anzustreben (Reusch, 2012). Im Gegensatz zur Humanmedizin ist eine dauerhafte Euglykämie (60-130 mg/dl) kein Therapieziel. Diese ist wahrscheinlich nicht notwendig, da bei Hunden, anders als bei Menschen, Folgeschäden wie Retinopathien, Gefäßerkrankungen, und Nierenschädigungen aufgrund der kürzeren Lebenserwartung in der Regel nicht schlagend werden (Rucinsky et al. 2010). Die Therapieziele sollen durch die Substitution von Insulin, diätetischen Maßnahmen sowie durch Bewegung erreicht werden. Weiters ist bei intakten Hündinnen baldmöglichst eine Ovariohysterektomie durchzuführen (Pöpl et al. 2013).

Zur Insulinsubstitution ist für Hunde derzeit nur ein Insulin in Österreich zugelassen, nämlich ein Zink-Insulin vom Schwein (Caninsulin®, 40 I.E./ml, Intervet GesmbH, Wien, Österreich). Dies wird von der Task Force der American Animal Hospital Association als Präparat erster Wahl angeführt (Behrend et al. 2018). Eine Verabreichung zweimal täglich wird empfohlen, da dies die Gefahr einer Hypoglykämie im Vergleich zur einmal täglichen Applikation minimiert (Hess und Ward 2000). Bei Hunden mit schlechter glykämischer Kontrolle kann Arcabose als adjuvante Therapie zur Insulintherapie in Erwägung gezogen werden (Nelson et al. 2000). Je nach Ernährungszustand des Tieres ist eine Gewichtsreduktion oder Gewichtszunahme auf das Normalgewicht anzustreben. Hierbei kann es hilfreich sein, den täglichen Kalorienbedarf auszurechnen. Zur Verlaufskontrolle empfiehlt es sich, ein- bis zweimal monatlich eine Gewichtskontrolle und Beurteilung des Body-Condition-Score durchzuführen. Zur Ernährung eignen sich vollwertige, kohlenhydratreduzierte Futtermittel. Um eine postprandiale Hyperglykämie zu reduzieren, können ballaststoffreiche Futtermittel angeboten werden. Eine Schlüsselrolle nimmt bei der Fütterung die regelmäßige Zufuhr von gleichgroßen Portionen ein (Fleeman und Rand 2001).

2.1.5 Monitoring

Um einen dauerhaften Therapieerfolg sicherzustellen, ist ein gutes Monitoring essentiell. Dabei ist eine enge Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Tierarzt und dem Tierhalter unabdingbar. Die Beobachtung von Veränderungen im Trink- bzw. Essverhalten, Gewicht oder Allgemeinverhalten stellen dabei ein wichtiges Monitoringtool dar. Zur Dokumentation wird das Führen eines Tagebuchs mit Aufzeichnungen über Appetit, Durst und verabreichte Insulindosis empfohlen. Weiter stehen folgende Untersuchungsmethoden zur Beurteilung der glykämischen Kontrolle zur Verfügung (Fleeman und Rand 2003).

2.1.5.1 Harnuntersuchung

Als unterstützendes Instrument kann die Messung des Glukosegehalts im Urin herangezogen werden (Behrend et al. 2018). Beim Überschreiten der Nierenschwelle, welche beim Hund bei ca. 200 mg/dl liegt, kommt es zu einer Glukosurie, was in weiterer Folge zu einer Polyurie führt (Bennett 2002). Zu beachten ist jedoch, dass geringe Mengen von Glukose im Harn physiologisch sein können. So zeigt eine Untersuchung von Zeugswetter und Schwendenwein, dass mittels hochsensitiver Messverfahren bei 99,1% von 560 Urinproben geringe Mengen von Glukose im Harn nachgewiesen werden konnte. Cut-off Werte, ab wann eine Glukosurie als pathologisch eingestuft werden muss, fehlen derzeit (Zeugswetter und Schwendenwein 2020). Bei der Harnuntersuchung ist grundsätzlich zu beachten, dass die im Harn gemessenen Werte die Glukosekonzentrationen der letzten Stunden repräsentieren. . Kurzzeitige Hyperglykämien können damit durch Perioden einer Normo- oder Hypoglykämie verschleiert werden. Weiters sind auch mehrere negative Ergebnisse über einen längeren Zeitraum mit Vorsicht zu betrachten, da dies nicht zwingend für eine konstante Euglykämie spricht, da hypoglykämische Phasen im Urin nicht erkennbar sind (Bennett 2002). Leider weisen kommerziell erhältliche Harnstreifen bei Hunden eine geringere Genauigkeit als bei Katzen auf und es kommt häufig zu falsch negativen Ergebnissen (Behrend et al. 2008). Ein Monitoring, lediglich auf dem Uringlukosegehalt aufbauend, sollte nur in Ausnahmefällen angewendet werden (Bennett 2002). Mit vielen Harnteststreifen ist auch eine semiquantitative Messung von Acetoacetat plus/minus Aceton möglich. Gerade bei frisch diagnostizierten Hunden ist eine milde Ketonurie nicht unüblich. Bei länger anhaltender Ketonurie sollte aber eine weitere Abklärung erfolgen, da dies die Folge einer zu niedrig dosierten Insulingabe sein kann, beziehungsweise eine lebensbedrohliche Ketoazidose vorliegen könnte (Cook 2012).

2.1.5.2 Fruktosamin

Siehe Kapitel: 2.2.3. Fruktosamin als Monitoringtool des Diabetes mellitus

2.1.5.3 Glykiertes Hämoglobin

Die Glykierung von Hämoglobin erfolgt über einen nicht enzymatischen, irreversiblen Prozess. Dabei stellt Hämoglobin A1c (HbA1c) die größte Fraktion dar. Wie Fruktosamin kann die Bestimmung des HbA1c zur Untersuchung der glykämischen Kontrolle herangezogen werden. Da Erythrozyten eine durchschnittliche Überlebenszeit von 120 Tagen haben, liefert die Messung des glykierten Hämoglobins A1c einen Überblick über den durchschnittlichen Blutzucker der vergangenen zwei bis drei Monate. Eine Untersuchung an 123 Hunden zeigte eine Korrelation zwischen dem HbA1c Wert und dem glykämischen Status der Hunde (Loste und Marca 1998). Eine kürzlich publizierte Studie von Del Baldo et al. (2020) zeigte jedoch, dass lediglich bei 44% der 200 Hunde eine korrekte Aussage über die glykämische Kontrolle getroffen werden konnte (Del Baldo et al. 2020).

2.1.5.4 Blutglukose

Im Gegensatz zu den bereits erwähnten Monitoringmöglichkeiten, kann mit einer seriellen Blutglukosemessung eine gefährliche Hypoglykämie detektiert werden, bevor klinische Symptome auftreten. Diese Form des Monitorings kann im Zuge einer stationären Aufnahme erfolgen. Eine Alternative stellen portable Glukometer dar, die eine serielle Blutglukosemessung auch Zuhause ermöglichen (Cook 2012). Hierfür sind zahlreiche Geräte validiert (Cohen et al. 2009, Geist 2014, Kang et al. 2016). Zu beachten ist, dass sich die Hämatokritkonzentration bei diesen auf Oxidase basierenden Testsystemen auf die Messgenauigkeit auswirkt. So kommt es bei Hunden mit erhöhtem Hämatokrit zu einer falsch niedrigen Glukosekonzentration (Paul et al. 2011). Ein weiterer Nachteil ist auch die wiederholte Punktion mittels Lanzette oder Nadel, um Blut für die Messung zu gewinnen (Rucinsky et al. 2010).

Da der Hund dabei seinem normalen Tagesablauf nachgehen kann und zusätzlicher Stress durch eine stationäre Aufnahme vermieden wird, sind die Heimmessungen den Messungen im Zuge einer Hospitalisierung vorzuziehen (Reusch, 2017). Beim Erstellen einer Blutglukosekurve wird zwischen zwei Insulininjektionen alle zwei Stunden die

Blutglukosekonzentration bestimmt. Sobald eine Messung 100 mg/dl unterschreitet, wird eine stündliche Messung empfohlen (Cook 2012). Ziel ist es, neben der Dauer der Insulinwirkung auch den niedrigsten Glukosewertes (Nadir) zu erheben. Dieser sollte zwischen 80 und 150 mg/dl liegen. Bei Werten unter 80 mg/dl sollte eine Dosisreduktion des Insulins vorgenommen werden, um eine mögliche Hypoglykämie zu vermeiden (Behrend et al. 2018). Diese Empfehlung basiert jedoch auf Expertenmeinungen und wurde bisher nicht untersucht.

Abhängig vom Patienten reichen die Empfehlungen für die Abstände zur Erstellung der Blutglukosekurven von einer Woche bis drei Monaten. So sind Hunde, welche am Anfang der Therapie stehen, häufiger zu evaluieren als Hunde, die schon länger unter Therapie stehen und klinisch unauffällig sind. Aber auch hier wird die Erstellung einer Blutglukosekurve im Abstand von drei Monaten empfohlen, um etwaige Anpassungen in der Insulindosierung vornehmen zu können. Weiter sollte eine Blutglukosekurve sieben bis vierzehn Tage nach einer Änderung der Insulindosierung erstellt werden (Behrend et al. 2018). Von einer Dosisanpassung anhand von Einzelmessungen wird abgeraten (Plotnick und Greco 1995b). Selbst unter konstanten Bedingungen, wie bei gleichbleibender Futtermenge, zugeführtem Insulin sowie Bewegung können sich die Blutglukosekurven von Tag zu Tag unterscheiden. So zeigte eine Untersuchung von Fleeman und Rand (2003) an zehn Hunden, bei denen an zwei aneinander folgenden Tagen Blutglukosekurven erstellt wurden, massive Unterschiede, welche auch Auswirkungen auf eine Insulindosisanpassung gehabt hätten (Fleeman und Rand 2003). Mögliche Ursachen hierfür könnten eine unterschiedliche Insulinresorption oder Unterschiede in der Konzentration von interagierenden Hormonen wie Cortisol haben (Cook 2012). Somit sind auch serielle Blutglukosemessungen immer unter Einbeziehung klinischer Anzeichen zu interpretieren (Fleeman und Rand 2003).

2.1.5.5 Kontinuierliche Glukosemessung

Bei kontinuierlichen Glukosemessungen wird in regelmäßigen, engmaschigen Abständen die interstitielle Glukosekonzentration gemessen. Mehrere Studien zeigen, dass die interstitielle Glukosekonzentration mit der Blutglukosekonzentration korreliert (Davison et al. 2003, Corradini et al. 2016). Hierfür stehen zwei Systeme zur Verfügung, das CGMS und das Flash System.

Das kontinuierliche Glukosemonitoring System (continuous glucose monitoring System, CGMS) besteht aus einer Messeinheit und einer Displayeinheit. Die Messeinheit befindet sich am Hund und misst mit einer Sonde, welche in die Subkutis eindringt, die

Glukosekonzentration (DeClue et al. 2004). Je nach Gerätetyp reicht die Nadelstärke von 18 bis zu 27 Gauge, wodurch das Verfahren minimalinvasiv ist und von den meisten Tieren gut toleriert wird. Die Displayeinheit befindet sich in der Regel nicht am Patienten. Mit Ausnahme des Gerätes GlucoDay® (Menarini Diagnostics, Italien) wird im Abstand von zehn Sekunden die Glukosekonzentration gemessen und alle fünf Minuten ein Durchschnittswert der Messungen wiedergegeben. Neuere Modelle erlauben eine direkte Einsicht in die aktuellen Messdaten und ermöglichen eine rasche Intervention. Nachteil dieser Technologie ist, dass die meisten Geräte mehrmalig kalibriert werden müssen, wofür Blutabnahmen notwendig sind (Surman und Fleeman 2013).

Bei der Weiterentwicklung, dem Flash Glukosemonitoring System ist keine Kalibration mehr notwendig. In der Tiermedizin wurde die klinische Anwendbarkeit für das Gerät FreeStyle Libre® (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA, USA) durch mehrere Studien belegt (Corradini et al. 2016, Tamamoto et al. 2019, Malerba et al. 2020).

Das Gerät basiert auf einer elektrochemischen Reaktion. Die Elektrode hat eine lange Kohlenstoffkette, an der sich Glukoseoxidase und ein Osmium-Transmitter befinden. Nachdem die Glukose von der Glukoseoxidase reduziert wurde, werden die Elektronen eher zu Osmium als zum Sauerstoff abgegeben. Dieser Transmitter gibt dann das Elektron zur Messung an die Elektrode ab (Corradini et al. 2016). Dieses System besteht aus einem 3,5 cm großen, runden Sensor mit einer 4 mm langen Sonde, welche jede Minute die interstitielle Glukosekonzentration misst und alle 15 Minuten speichert (Malerba et al. 2020). Mit einem Lesegerät können jederzeit die aktuelle Glukosekonzentration und die Werte der vergangenen 8 Stunden abgelesen werden. Am Lesegerät werden die Daten 90 Tage gespeichert. Mittels USB-Port ist eine Datenübertragung auf einen Computer möglich, wo mit Hilfe des vom Hersteller zur Verfügung gestellten Programmes LibreView (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA, USA) Daten weiter analysiert werden können. Das Lesegerät kann für eine neue Sonde wiederverwendet werden. Der mögliche Messbereich reicht von 20 – 500 mg/dl. Nach 14 Tagen liefert die Sonde keine Messergebnisse mehr und ist zu entsorgen (Corradini et al. 2016).

2.2 Fruktosamin

L-amino-D-deoxyfructose, auch bekannt unter dem Namen Fruktosamin oder Fructosamine sind glykierte Serumproteine (Garman et al. 2018). Johnson et al. führte 1982 den Trivialnamen „fructosamine“ in die englischsprachige chemische Literatur ein (Armbruster 1987).

2.2.1 Bildung und Abbau

Bei der Bildung von Fruktosamin kommt es zu einer nicht-enzymatischen, kovalenten Bindung der freien Aldehydgruppe eines Glukose- oder Mannosemoleküls mit einer Aminogruppe eines Proteins. Hierbei stellt Lysin die bevorzugte Aminosäure für die Glykierung dar. Als Zwischenprodukt dieser Reaktion entstehen eine Schiff'sche Base und Aldimin. Aufgrund der relativ instabilen Verbindung ist eine spontane Dissoziation zurück zu einem Zucker- und einem Proteinmolekül möglich. Weitaus häufiger kommt es zu einer Isomerisierung der Verbindung, was zu der Bildung eines stabilen Ketoamins führt, nämlich Fruktosamin (Armbruster 1987).

Ursprünglich wurde angenommen, dass es sich hierbei um einen irreversiblen Prozess handelt. Delpierre et al. konnten jedoch bei Menschen ein Enzym, Fruktosamin 3-kinase, nachweisen, welches Fruktosamin destabilisieren kann. Dies passiert über eine Phosphorylierung des dritten Karbons, was in der Abspaltung des Zuckermoleküls vom Proteinmolekül resultieren kann (Delpierre et al. 2002). Dieser Vorgang ist jedoch aufgrund der tertiären Struktur limitiert, weshalb es nur zu einer teilweisen Rückwandlung der glykierten Proteine kommt (Van Schaftingen et al. 2012). Da Fruktosamine 3-kinase als Co-Faktor ATP benötigt, wurde es bis dato nur intrazellulär nachgewiesen (Monnier et al., 2002).

Aus humanmedizinischen Untersuchungen geht hervor, dass 1,4 – 16% des Albumins in glykierter Form vorliegt. Zirka 80% der Ketoamine werden aus Aminogruppen von Albumin gebildet (Pattullo und Kidney 2014). Ähnliche Untersuchungsergebnisse für Hunde liegen derzeit nicht vor. Zur Glykierung werden verschiedene Proteine herangezogen. Dabei fungieren intra- und extrazelluläre, sowie intra- und extravasale Proteine als Aminoquelle (Armbruster 1987). Bei Katzen stellt neben einer individuellen Variabilität auch der Gesundheitszustand einen Faktor dar, in welchem Ausmaß welche Proteine glykiert werden. Eine Differenzierung der glykierten Proteine ist beim Monitoring des Diabetes mellitus von keiner klinischen Relevanz (Martin et al. 2006).

2.2.2 Fruktosamin zur Diagnostik des DM

Über die Notwendigkeit einer Fruktosaminmessung herrscht unter den Autoren Uneinigkeit. So zählt das Textbook of Veterinary Internal Medicine bei einem frisch diagnostiziertem Diabetes mellitus die Bestimmung der Fruktosaminkonzentration zu einem Minimum an labordiagnostischen Untersuchungen (Ettinger, Feldmann, Cote, 2016). Reusch et al. (1993) beschreibt Fruktosamin als einen wertvollen Parameter für die Diagnostik eines Diabetes mellitus (Reusch et al. 1993). Bei anderen Autoren findet die Bestimmung der Fruktosaminkonzentration zur Diagnostik beim Hund keine Erwähnung. Lediglich bei Katzen kann eine Messung der Fruktosaminkonzentration notwendig sein, um eine Stresshyperglykämie auszuschließen (Greco 2001, Behrend et al. 2018).

2.2.3 Fruktosamin als Monitoringtool des Diabetes mellitus

Die durchschnittliche Verweildauer von Albumin bei Hunden beträgt 8,2 Tage. Dadurch lässt sich die durchschnittliche Glukosekonzentration über eine Periode von ein bis drei Wochen abbilden (Reusch et al. 1993).

In der veterinärmedizinischen Literatur wird die Messung der Fruktosaminkonzentration von vielen Autoren als geeignetes Monitoringtool bei Hunden mit Diabetes mellitus angesehen, da akute Veränderungen der Glukosekonzentration die Serumfruktosaminkonzentration nicht maßgeblich verändern (Reusch und Haberer 2001). Bennet beschreibt es als ideale Methode, um eine glykämische Kontrolle zu erfassen (Bennett 2002). In einer Untersuchung von 222 Hunden zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Blutglukose und Fruktosaminwerten bei den Hunden, welche nach zwölfstündigen Fasten eine erhöhte Glukosekonzentration aufwiesen. Deshalb wird von den Autoren Fruktosamin zum Monitoring eines Diabetes mellitus empfohlen (Loste und Marca 1998).

Eine Untersuchung von Del Baldo et al. (2020) beschreibt jedoch, dass die Bestimmung der Fruktosaminkonzentration lediglich bei 99 von 200 Hunden (50%) einen korrekten Hinweis auf die glykämische Kontrolle liefert. Als Referenzmethoden dienten bei der Arbeit einmalige Tagesprofile und die Beschreibung der klinischen Symptome, womit eine Aussage über die glykämische Kontrolle getroffen wurde (Del Baldo et al. 2020). Behrend et al. (2018) weisen

darauf hin, dass die Interpretation des Verlaufs mehrerer Fruktosaminmessungen nützlicher sei, als die Interpretation einzelner Werte (Behrend et al. 2018).

Die Divergenzen zwischen Fruktosaminkonzentration und Glukosespiegel lassen sich durch die vielen Faktoren erklären, von denen die Fruktosaminkonzentration beeinflusst wird. Diese werden im Folgenden erläutert.

2.2.3.1 Hypo- bzw. Hyperproteinämie

Wie im Unterkapitel 2.2.1. Bildung und Abbau beschrieben, stellen Proteine die Grundlage für die Bildung von Fruktosamin dar. Daraus ergibt sich, dass ein Proteinüberschuss bzw. -mangel Auswirkungen auf die Fruktosaminkonzentration haben kann. Von allen krankheitsbedingten Einflüssen wirkt sich eine Hypoproteinämie am stärksten auf den Fruktosaminspiegel aus.

Reusch & Haberer (2001) untersuchten 41 Hunde, welche eine Hypoproteinämie aufwiesen. 27 Hunde hatten Fruktosaminwerte unterhalb des Referenzbereichs. Dabei zeigte sich eine Korrelation zwischen erniedrigtem Albumin und erniedrigtem Fruktosamin. Dies lässt vermuten, dass bei Hunden bevorzugt Albumin zur Glykierung herangezogen wird.

Die gleiche Arbeit untersuchte eine von manchen Autoren vorgeschlagene Formel zur Korrektur des Fruktosaminwertes bei einer vorliegenden Hypoalbuminämie. Um einen korrigierten Fruktosaminwert zu errechnen wurde zunächst der Median des Albumins von 51 Hunden aus der Kontrollgruppe ermittelt, welcher bei 33 g/l lag. Im Anschluss wurde der gemessene Fruktosaminwert mit dem medianen Albumin der Kontrollgruppe multipliziert und durch das gemessene Albumin des jeweiligen Hundes dividiert (siehe folgende Formel).

$$\text{korrigierter Fruktosaminwert (}\mu\text{mol/Liter)} = \frac{\text{gemessener Fruktosaminwert (}\mu\text{mol/l)} \times \text{median Kontrollalbumin 33 (g/l)}}{\text{gemessenes Albumin (g/l)}}$$

So ergab die Berechnung des möglichen Fruktosaminwertes bei mehreren normoglykämischen Hunden Fruktosaminwerte, welche sonst nur bei diabetischen Tieren vorzufinden sind. Damit ist eine berechnete Korrektur des Fruktosaminwertes keine verlässliche Methode, um eine Aussage über den glykämischen Status eines Patienten treffen zu können.

Dieselbe Studie zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Hunden mit einer Hyperproteinämie und denen, welche normale Proteinwerte aufwiesen. Auffallend war, dass

einige Hunde mit einer Hyperproteinämie eine erniedrigte und ein paar eine erhöhte Fruktosaminkonzentration zeigten. Die erniedrigte Konzentration ist vermutlich auf eine gleichzeitig auftretende Hypoalbuminämie zurückzuführen.

Somit ist weder bei einer Hypo- noch bei einer Hyperproteinämie Fruktosamin als Monitoringtool heranzuziehen (Reusch und Haberer 2001).

2.2.3.2 Paraproteinämie

Wie bereits in der Humanmedizin bekannt, beschreiben auch Fallberichte in der veterinärmedizinischen Literatur eine Fruktosaminerhöhung beim Vorliegen einer monoklonalen IgA Gammopathie. Deshalb sollte bei unerklärbar hohen Fruktosaminkonzentrationen eine Abklärung einer Paraproteinämie in Erwägung gezogen werden (Zeugswetter et al. 2010).

2.2.3.3 Azotämie

Eine Azotämie kann bei Hunden zu niedrigen Fruktosaminwerten führen. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte eine Untersuchung von Shoji et al. (1989) liefern. Bei dem in vitro Versuch führten hohe Harnstoffkonzentrationen zu erniedrigten Fruktosaminwerten. Dies liegt womöglich einer Denaturierung des Albumins zu Grunde, welche durch die hohen Harnstoffkonzentrationen verursacht wird.

Deshalb kann die Bestimmung der Fruktosaminkonzentration, bei einer vorliegenden Azotämie, nicht als Monitoringtool empfohlen werden.

2.2.3.4 Hyperlipidämie

In einer Studie von C.E. Reusch & Haberer (2001) wiesen von 42 Hunden mit Hyperlipidämie, 14 Hunde abnormal niedrige und 2 Hunde abnormal hohe Fruktosaminkonzentrationen auf. Die Bestimmung der Fruktosaminkonzentration scheint hier von zweifelhaftem Wert, da die metabolische Situation nicht korrekt beurteilt werden kann (Reusch und Haberer 2001).

2.2.3.5 Hypothyreose

Das Vorliegen eines Hypothyreoidismus führt zu einer Erhöhung der Fruktosaminkonzentration. Die Ursache hierfür ist womöglich ein der Hypothyreose zugrundeliegender herabgesetzter.

Deshalb sind Fruktosaminkonzentrationen bei Hunden mit bekannter Hypothyreose kritisch zu betrachten (Reusch et al. 2002).

2.2.3.6 Angiostrongylus vasorum Infektion

Eine Infektion mit Angiostrongylus vasorum kann zu einer erniedrigten Fruktosaminkonzentration führen, auch wenn Glukose, Albumin und Totalprotein innerhalb des Referenzbereichs liegen. Eine mögliche Hypothese ist, dass die mit der Infektion einhergehende Entzündungsreaktion den Albumin- und Proteinturnover und somit die Fruktosaminkonzentration verringert (Willesen et al. 2006).

2.2.4 Referenzwerte

Im Folgenden wurden Referenzwerte von Labors sowie aus bestehender Literatur zusammengefasst.

Tab.1: Referenzwerte von Labors, welche per E-Mail erfragt wurden. Zu beachten ist, dass aufgrund verschiedener Messmethoden ein direkter Vergleich nicht zielführend ist.

Labor	Referenzbereich	Quelle	Messmethode
In Vitro-Labor GmbH	255 - 347 $\mu\text{mol/l}$	nicht erhebbar	nicht erhebbar
Labordiagnostik Veterinärmedizinische Universität Wien	< 370 $\mu\text{mol/l}$	nicht erhebbar	Reaktion mit Nitroblau- Tetrazolium
Laboklin GmbH & Co. KG	< 374 $\mu\text{mol/l}$	hauseigener Referenzbereich	Reaktion mit Nitroblau- Tetrazolium
IDEXX Vet Med Labor GmbH	203 - 377 $\mu\text{mol/l}$	nicht erhebabr	nicht erhebbar

SYNLAB. vet GmbH neu *	166 - 318 µmol/l	hausteigene Referenzwerte	photometrisches Verfahren, nichts näheres erhebbar
SYNLAB. Vet GmbH	< 370 µmol/l	Reusch Kleintierpraxis 40/2 (1995)	photometrisches Verfahren, nichts näheres erhebbar

* E-Mail von Synlab: Wir haben erst kürzlich hausteigene Referenzwerte für den Hund erstellt: 166-318 µmol/l.

Es waren eigene Berechnungen von 40000 Analysen (Zeitraum Juli 2019 bis Februar 2020).
Zuvor hatten wir den Referenzbereich bis 370µmol/l (Quelle: Reusch Kleintierpraxis 40/2 (1995)).

Tab.2: Referenzwerte aus Standardwerken. Da sich aus den verschiedenen Messmethoden unterschiedliche Referenzwerte ergeben, ist eine exakte Umlegung auf die hier von den Autoren angeführten Referenzmethoden nicht möglich. Quellenangaben hierzu fehlen gänzlich.

Buchtitel	Fruktosamin	Beschreibung	Quelle
Veterinary Internal Medicine (Ettinger, Feldman)	<300 µmol/l 350 – 400 µmol/l 400 – 450 µmol/l 450 – 500 µmol/l >500 µmol/l	Anhaltende Hypoglykämie Exzellente Kontrolle Gute Kontrolle ausreichende Kontrolle schlechte Kontrolle	nicht angegeben
Nelson	<300 µmol/l 350 – 400 µmol/l 400 – 450 µmol/l 450 – 500 µmol/l >500 µmol/l 225 – 365 µmol/l	anhaltende Hypoglykämie exzellente Kontrolle gute Kontrolle ausreichende Kontrolle schlechte Kontrolle Referenzwert	nicht angegeben
Praktikum der Hundeklinik (Kohn, Schwarz) *	350 – 450 µmol/l 450 – 550 µmol/l >550 – 600 µmol/l	gute Kontrolle mäßige Kontrolle schlechte Kontrolle	nicht angegeben

Praxisleitfaden Hund und Katze (Yin, Nolte)**	360-450 µmol/l 450 – 550 µmol/l >600 µmol/l	gute Kontrolle moderate Kontrolle schlechte Kontrolle	nicht angegeben
Clinical Veterinary Advisor (Coté)	200 – 450 mmol/l >450 mmol/l ≤200 mmol/l	gute Kontrolle suboptimal bis schlechte Kontrolle Referenzwert	nicht angegeben
Clinical Medicine in the Dog and Cat (Schaer)	<400 mmol/l >500 mmol/l	gute Kontrolle schlechte Kontrolle	nicht angegeben
Clinical Endocrinology of Dogs and Cats (Rijnberk, Kooistra)***	350 – 450 µmol/l	Zielbereich	nicht angegeben

*Der Autor gibt an, dass die Werte lediglich hinweisend für die Kategorisierung sind

**Vom Autor wird auf eine geringe Spezifität des Tests zur glykämischen Kontrolle hingewiesen. Eine Therapie sollte auf Basis der klinischen Befunde erfolgen.

***Mit Verweis des Autors, dass dem Fruktosamin, von allen zu berücksichtigenden Faktoren, am wenigsten Wichtigkeit beigemessen werden soll.

3 Material und Methode

Für die retrospektive Studie konnten die Daten von 24 Hunden ausgewertet werden. Diese wurden im Zeitraum von August 2016 bis Jänner 2020 an der Universitätsklinik für Kleintiere der Veterinärmedizinischen Universität Wien aufgrund eines Diabetes mellitus behandelt. Zum Monitoring der Glukosekonzentration diente das Flash Glukose Monitoring System FreeStyle Libre® (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA, USA). Zur Auswertung herangezogen wurden alle Hunde (24), bei denen der Sensor mindestens 8 Tage funktionstüchtig war (Messintervall). Es konnten pro Hund durchschnittlich 1122 (+/- 172) Messungen durchgeführt werden. Die Daten wurden vom Lesegerät auf dem Server des Herstellers gesichert und später in ein Microsoft Excel® Dokument übertragen.

Um eine Hypo-, Hyperproteinämie und Azotämie auszuschließen, wurde am Tag nach Ablauf der Sonde im Rahmen einer Kontrollvisite eine Blutabnahme durchgeführt. Die Blutwerte wurden im Labor der Veterinärmedizinischen Universität gemessen und folgende Referenzwerte herangezogen:

Totalprotein: Referenzbereich 6 – 7,5 g/dl, Albumin: Referenzbereich 2,58 - 4,73g/dl, Kreatinin: Referenzbereich 0,40 – 1,20 mg/dl, Harnstoff: Referenzbereich 20 – 40 mg/dl.

Die untersuchten Blutwerte aller 24 Hunde lagen im Referenzbereich und konnten für die Studie herangezogen werden.

Weiters wurde bei allen Hunden die Fruktosaminkonzentration bestimmt. Die Analyse erfolgte mit dem Gerät Cobas 501c (Böhringer, Mannheim, Deutschland), basierend auf einem kolorimetrischen Testverfahren durch eine Reaktion mit Nitroblau-Tetrazolium.

In Anlehnung an die Einteilung der Publikation von Del Baldo (2020) wurden die Hunde in drei Gruppen eingeteilt: gute, moderate und schlechte Kontrolle. Die Einteilung basiert auf der medianen Glukosekonzentration aller Messungen während des Messintervalls. Gute Kontrolle: mediane Glukosekonzentration von < 230 mg/dl; moderate Kontrolle: mediane Glukosekonzentration von 230 – 300 mg/dl; schlechte Kontrolle: mediane Glukosekonzentration von > 300 mg/dl.

3.1 Anbringen des Sensors

Zur Vorbereitung wurde eine ca. 8 cm x 8 cm große Stelle am dorso-lateralem Hals geschoren. Zum Entfetten und zur Desinfektion wurde die Haut mittels alkoholhaltigen Pads behandelt, welche vom Hersteller zur Verfügung gestellt wurden (Abb.1). Anschließend wurde die Sonde (35 mm x 5 mm), wie im beiliegenden Benutzerhandbuch beschrieben, angebracht. Um den

Halt der Sonde zu unterstützen wurde sie zusätzlich mittels dem Fixiervlies Omnifix (Hartmann, Wiener Neudorf, Österreich) fixiert. Dabei wurde ein kleines Loch in das Fixiervlies geschnitten, welches zentral über der Sonde zu liegen kam (Abb.2). Damit konnte die Sauerstoffversorgung für die Sonde sichergestellt werden, die für einen einwandfreien Betrieb notwendig ist. Ein Verband diente als weitere Schutzmaßnahme.

Abb.1: präparierte Hautstelle am Hals



Abb.2: fixierte Sonde



3.2 Besitzeranweisungen

Da die Datenerhebung im Rahmen einer Behandlungsoptimierung durchgeführt wurde, wurden dem Tierhalter folgende Instruktionen betreffend Monitoring und Insulintherapie gegeben:

- 1) Ablesen der Sonde mittels Lesegeräts mindestens alle 8 Stunden, um einen Datenverlust zu verhindern.
- 2) Führen eines Tagebuchs mit folgenden Inhalten: Insulindosierung, Menge an aufgenommenen Futter, Aktivitäten Protokoll, besondere Vorkommnisse
- 3) Insulinsubstitution zweimal täglich
- 4) Bei konstantem Glukosenadir über 150 mg/dl, Dosiserhöhung um 10 % alle vier Tage
- 5) Bei Glukosewerten unter 60 mg/dl, Dosisreduktion um 10 %
- 6) Bei Glukosewerten über 180 mg/dl zum Zeitpunkt der Injektion, einen Ess-Spritzabstand von 30 min einhalten

3.3 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit statistical addin für Microsoft Excel Analyse-it 2.3 (Analyse-it Software Leeds, UK) sowie IBM SPSS 24 Version 24 durchgeführt. Mittels Kolmogorov-Smirnov-Test wurden die kontinuierliche Variable (Alter, Gewicht, Fruktosaminkonzentration, Glukosekonzentration, Totalprotein, Albumin, ALT, Gewicht, β -OHB, Triglyceride, Kreatinin, Zeit seit Diagnosestellung, tägliche Sensor Scan) auf Normalverteilung getestet und deskriptive ausgewertet. Normalverteilte Variable (Alter, Fruktosaminkonzentration, Glukosekonzentration, Totalprotein, Albumin, ALT) wurden als Mittelwert und Standardabweichung angegeben während nicht normalverteilte Variablen (Gewicht, β -OHB, Triglyceride, Kreatinin, Zeit seit Diagnosestellung, tägliche Sensor Scan) als Median und Spannweite angegeben wurden.

Für Gruppenvergleiche von gut und schlecht eingestellten Hunden wurde auf die bereits zuvor im Kapitel (3. Material und Methode) beschriebene Einteilung von Del Baldo (2020) zurückgegriffen. Die Hunde wurden in drei Gruppen - gute Kontrolle ($< 230\text{mg/dl}$), moderate Kontrolle ($231 - 300\text{ mg/dl}$), schlechte Kontrolle ($> 300\text{mg/dl}$) - basiert auf der medianen Glukosekonzentration aller Messungen während des Messintervalls eingeteilt.

Normalverteilte Daten wurden anschliessend mittels t-Test auf Unterschiede geprüft. Es wurde auf Unterschiede in der Fruktosaminkonzentration zwischen den Gruppen gute und moderate Kontrolle, gute und schlechte Kontrolle und moderate und schlechte Kontrolle geprüft.

Zusammenhänge zwischen den parametrischen Variablen Glukose und Fruktosaminkonzentration wurden mittels Korrelationsanalyse nach Pearson berechnet.

Um die Grenzwerte der Fruktosaminkonzentration zur Diagnostizierung und Differenzierung zwischen einer guten und schlechten glykämischen Kontrolle zu definieren, wurden Receiver Operator Charakteristik Kurven erstellt. Bei der ROC Kurve wird die Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate) (x-Achse) gegen 1-Spezifität (Falsch-Positiv-Rate) (y-Achse) aufgetragen. Die ideale ROC-Kurve steigt zunächst senkrecht an (hohe richtig positiv Rate bei geringer Falsch-Positiv Rate). Je weiter sich die ROC-Kurve von der Diagonalen in das linke obere Eck bewegt, desto besser ist der Test. Nähert sich also die ROC-Kurve der diagonalen Linie, so ist der betrachtete Parameter zur Diagnosestellung bzw. Differenzierung ungeeignet. Die Fläche unter der Kurve (area under the curve - AUC) kann Werte zwischen 0,5 (parallel zur diagonalen Linie) und 1 annehmen, wobei ein höherer Wert die bessere Güte des Tests anzeigt. Für die AUC wurden die folgenden Werte definiert: geringe Trennschärfe: $0.5\text{--}0.7$, mittlere

Trennschärfe: > 0.7 – ≤ 0.9 und hohe Trennschärfe: > 0.9 – 1.0 . Unterschiede zwischen den ROC Kurven und der Diagonalen wurden mittels Man-Whitney U Test berechnet. Der Grenzwert der Fruktosaminkonzentration mit der besten Kombination aus Sensitivität und Spezifität zur Differenzierung von Hunden mit guter und schlechter glykämischer Kontrolle wurde anhand der differential positive rates berechnet. P Werte von < 0.05 wurden als statistisch signifikant bewertet.

4 Ergebnisse

Von der ursprünglichen Studienpopulation von 46 Hunden wurden 22 ausgeschlossen, weil der Sensor beim überweisenden Tierarzt angebracht wurde (n=5), Daten unvollständig heruntergeladen wurden (n=16) oder starker Juckreiz bestand, welcher die Entfernung der Sonde notwendig machte (n=1). Somit bestand die endgültige Studienpopulation aus 24 privat gehaltenen Hunden mit einem Durchschnittsalter von 11,2 ($\pm 2,2$) Jahren. Es konnten je Hund 1122 (± 172) Messungen im Messintervall durchgeführt werden. Die Studie beinhaltete acht Mischlinge, drei Labrador Retriever sowie jeweils zwei Cocker Spaniel, Dackel und Jack Russel Terrier und jeweils einen polnischen Niederungshütehund Border Collie, Border Terrier, Gordon Setter, Miniatur Pinscher, Prager Rattler Terrier und West Highland White Terrier.

4.1 Vergleich der Gruppen gute, moderate und schlechte Kontrolle

Entsprechend der Einteilung der Hunde nach Del Baldo wurden 12 Hunde der Gruppe gute Kontrolle zugeteilt mit einer medianen Glukosekonzentration von unter 230 mg/dl, 8 Hunde der Gruppe moderate Kontrolle mit einer medianen Glukosekonzentration von 231 – 300 mg/dl und 4 Hunde der Gruppe schlechte Kontrolle mit einer medianen Glukosekonzentration von über 300 mg/dl.

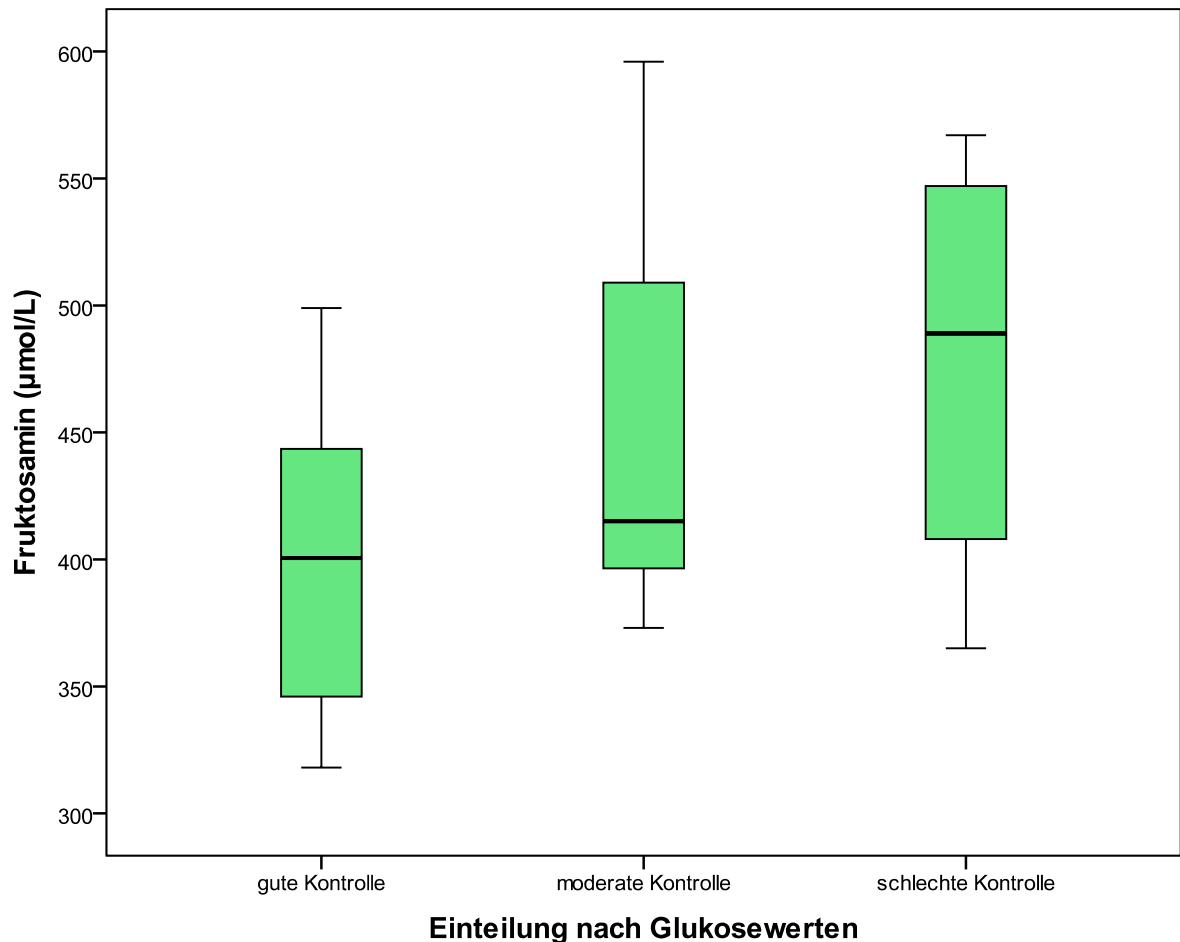
	tägliche Scans MD (SP)*	Median Glukose (mg/dl)	Mittelwert Glukose (mg/dl) / Messintervall	Fruktosamin ($\mu\text{mol/l}$)
Gute Kontrolle	11.5 (4-31)	171.0 $\pm$ 42,54	185.67 $\pm$ 49.45	401.25 $\pm$ 58.12
Moderate Kontrolle	10.50 (6-72)	258.38 $\pm$ 22.52	263.63 $\pm$ 15.92	451.25 $\pm$ 80.86
Schlechte Kontrolle	9 (6-13)	359.25 $\pm$ 17.44	340.0 $\pm$ 12.62	477.50 $\pm$ 89.11

Tabelle 1: Darstellung der medianen Anzahl der täglichen Scans der Glukosekonzentration und der mittleren gemessenen Glukose- und Fruktosaminkonzentration in den Gruppen gute, moderate und schlechte Kontrolle.

*Anzahl der Scans der FreeStyle Libre® Sonde mit dem Lesegerät

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gut versus moderat ($p=0.124$), sowie gut versus schlecht ($p=0.065$) und moderat versus schlecht ($p=0.618$) hinsichtlich der gemessenen Fruktosaminkonzentration festgestellt werden.

Abb.3: Boxplots der Fruktosaminkonzentrationen der diabetischen Hunde, eingeteilt in die Gruppen gute, moderate und schlechte Kontrolle basierend auf den medianen Glukosewerten im Messintervall nach Del Bald et al., 2020. Es ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellbar.



Legende:

Die unterste sowie oberste horizontale Linie (Ende des Whiskers) stellt jeweils die niedrigste bzw. höchste gemessene Fruktosaminkonzentration dar. Die vertikale Linie ober und unterhalb der grünen Box zeigen jeweils die oberen und unteren 25% der Fruktosaminkonzentration.

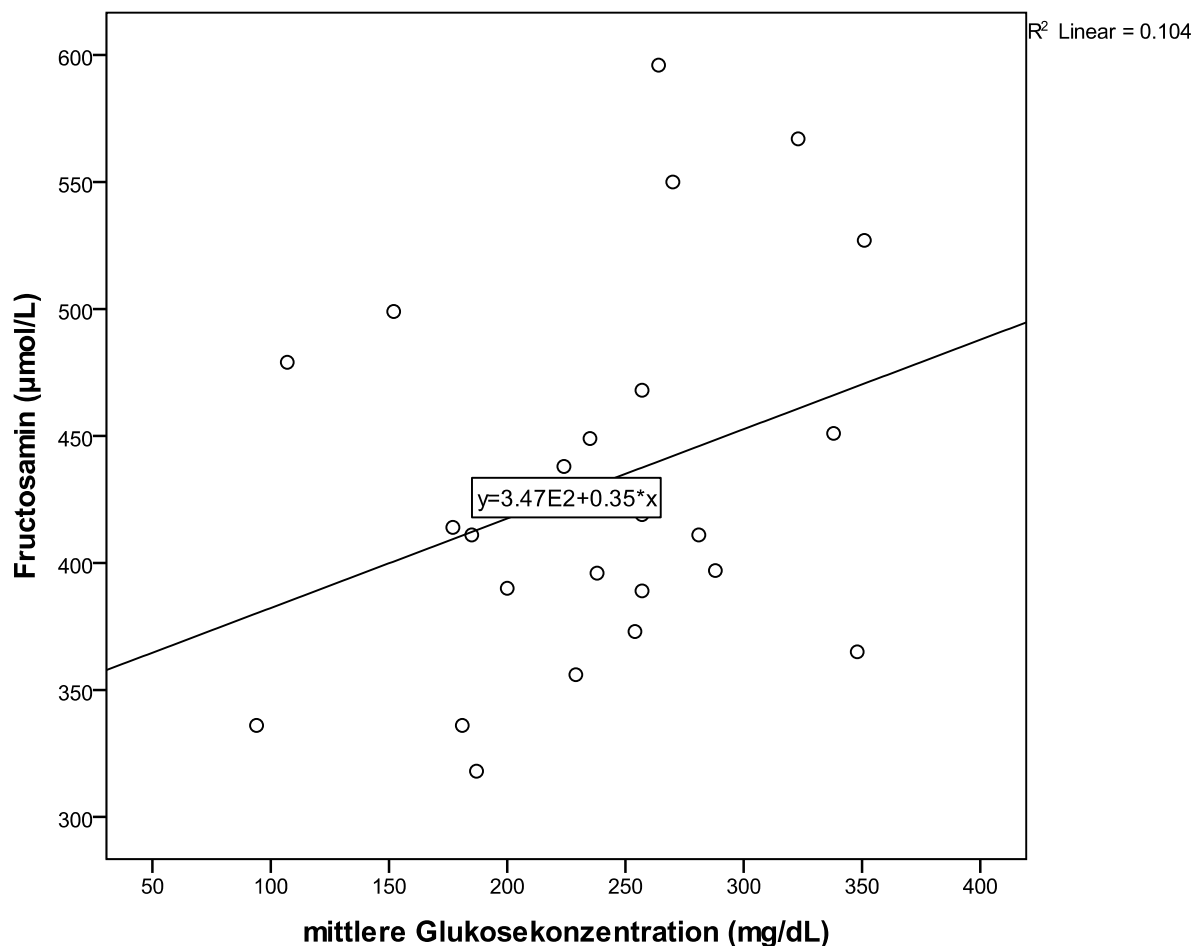
50% der Fruktosaminkonzentrationen werden mit der grünen Box abgebildet.

Der median der Fruktosaminkonzentrationen wird mit einer dicken horizontalen Linie dargestellt.

4.2 Korrelationsanalyse

Es konnte eine schwache positive jedoch nicht signifikante Korrelation zwischen der Fruktosaminkonzentrationen und dem Mittelwerten festgestellt werden ($r = 0,323$ $p = 0,124$). Aus der Berechnung der Korrelation des Medians der Glukose und Fruktosamin ergibt sich ebenfalls ein nicht signifikanter Wert von $p = 0,165$ mit einer Korrelation von $r = 0,293$ was für keinen linearen Zusammenhang spricht.

Abb.3: Scatterplot zur graphischen Darstellung des Zusammenhangs zwischen Glukose- und Fruktosaminkonzentration. Im Streudiagramm sind die Datenpunkte als Punktwolke und eine Regressionsgerade dargestellt. Der Anstieg der Regressionsgerade mit der Fruktosaminkonzentration zeigt eine schwache Korrelation.



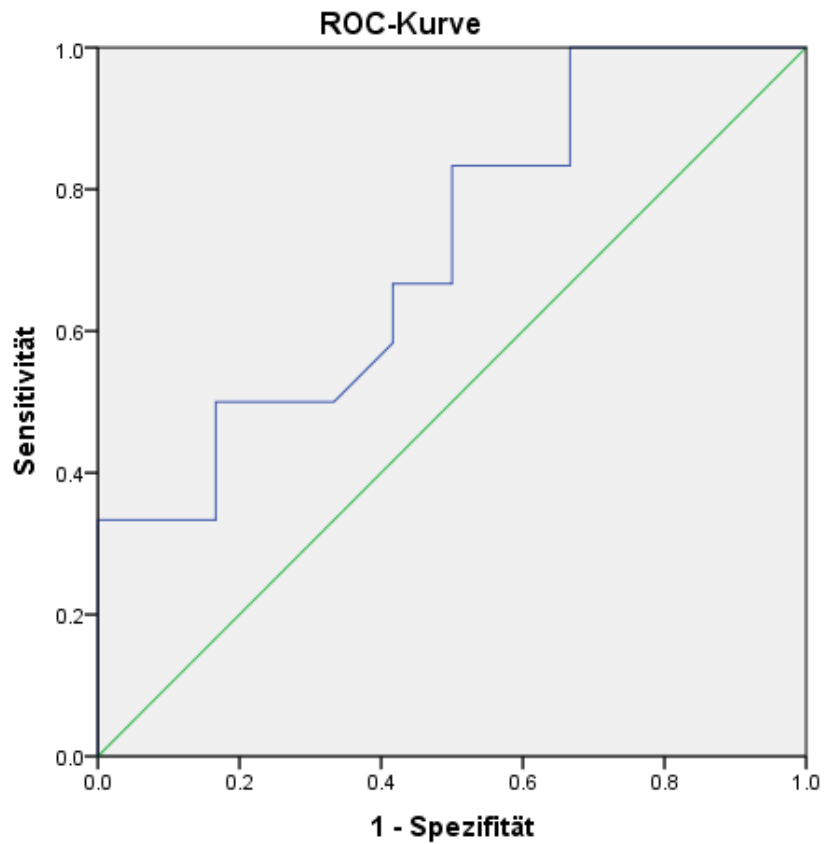
Der Prozentsatz der Glukosewerte unter 80 mg/dl zeigt mit einem Korrelationskoeffizient von 0,003 und einer Signifikanz von 0,991 keine Korrelation mit dem Fruktosaminwert.

Mit einem Korrelationskoeffizient von 0,416 und einer Signifikanz von 0,043 korreliert der Prozentsatz der Glukosewerte über 270 mg/dl positiv mit der Fruktosaminkonzentration. Negativ korreliert der Fruktosaminwert mit dem Prozentsatz der Glukosewerte zwischen 80 und 270mg/dl mit einem Korrelationskoeffizient von -0,511 und einer Signifikanz von 0,011.

4.3 ROC-Kurven

Der optimale Cutoff-Wert des Fruktosamins zur Differenzierung zwischen Hunden mit einer guten bzw. moderaten und schlechten glykämischen Kontrolle liegt bei 396umol/L mit einer Sensitivität von 50% und einer Spezifität von 83% und einem positiven Likelihood Quotienten von 3.0 und einem negativen Likelihood Quotienten von 0.6. Die AUC für die Unterscheidung einer guten glykämischen Kontrolle im Vergleich zu einer moderaten oder schlechten Kontrolle liegt bei 0.712 (95%-Konfidenzintervall 0.51-0.92) mit einer Signifikanz von $p=0.078$ unter dem Signifikanzniveau. Ein AUC-ROC Wert von 0.71 spricht für eine moderate Trennschärfe.

Abb4.: ROC- Kurve zur Unterscheidung zwischen guter versus moderater und schlechter glykämischen Kontrolle anhand des Fruktosaminwertes.



Zur Differenzierung zwischen einer schlechten Kontrolle im Vergleich zu einer moderaten und guten Kontrolle wurde ein Grenzwert von Fruktosamin über 450 $\mu\text{mol/L}$ bestimmt mit einer Sensitivität und Spezifität von je 75%, einem positiven Likelihood Quotienten von 3.0 und einem negativen Likelihood Quotienten von 0.33. Die AUC für die Unterscheidung einer schlechten glykämischen Kontrolle im Vergleich zu einer moderaten oder guten Kontrolle liegt bei 0.70 (95%-Konfidenzintervall 0.384-1) mit einer Signifikanz von $p=0.0215$ unter dem Signifikanzniveau.

5 Diskussion

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der Frage, ob die Fruktosaminkonzentration zur Kategorisierung der glykämischen Kontrolle von diabetischen Hunden in die Gruppen gut, moderat und schlecht, möglich ist. In der Literatur ist beschrieben, dass sich die Glukosekonzentration im Blut der vergangenen ein bis drei Wochen anhand des Fruktosaminwertes abbilden lässt (Reusch et al. 1993) und so eine Aussage über die glykämische Kontrolle getroffen werden kann (Del Baldo et al. 2020). Jedoch wird dies in der Literatur kontrovers diskutiert (Reusch und Haberer 2001, Bennett 2002, Behrend et al. 2018, Del Baldo et al. 2020). Die Langzeitkontrolle von Hunden mit Diabetes Mellitus basiert auf einem engmaschigen Monitoring, welches unter anderem eine serielle Messung der Blutglukose nötig macht. Hierfür sind portable Glucometer für Einzelmessungen erhältlich, welche aber für jede Messung einen Lanzettenstich erfordern (Cook 2012). Kontinuierliche Blutglukosemessgeräte sind mittlerweile erhältlich, welche nach dem Anbringen für mehrere Tage kontinuierlich die interstitielle Glukosekonzentration messen. Diese korreliert mit der Blutglukosekonzentration und stellt damit ein weiteres Monitoringtool für den caninen Diabetes Mellitus zu Verfügung (Davison et al. 2003, Corradini et al. 2016). Die häufige Glukosemessung durch kontinuierliche Messgeräte wie z.B. den Freestyle Libre® eröffnet eine nie dagewesene Möglichkeit des Glukosemonitorings und der Sammlung von Daten. So konnten in unserer Studie je Hund durchschnittlich 1122 ($\pm$ 172) Messungen pro Messintervall durchgeführten werden, was ein sehr genaues Bild des glykämischen Zustandes der Hunde wiedergibt. Die einfache Handhabung ermöglicht ein stressfreies Monitoring der Hunde in deren gewohnter Umgebung (Zeugswetter und Sellner 2020). Nach der Analyse von 24 Patientendaten konnte gezeigt werden, dass die Fruktosaminkonzentration weder mit der medianen noch der mittleren Glukosekonzentration der vergangenen ein bis zwei Wochen korreliert und die AUC-ROCs zur Differenzierung zwischen Hunden mit guter oder schlechter Einstellung gering sind.

Um die aufgestellte Hypothese der vorliegenden Arbeit zu untersuchen, wurde eine Kategorisierung der Patienten in die Gruppen gute, moderate und schlechte glykämische Kontrolle anhand der medianen Glukosekonzentration im Blut vorgenommen. Diese Einteilung wurde von der Arbeit von Del Baldo et al. (2020) übernommen. In dieser Publikation wurde gezeigt, dass anhand des Fruktosaminwertes nur 50% der Hunde korrekt, entsprechend ihres glykämischen Zustandes, klassifiziert werden konnten. Dies entspricht auch den Resultaten

dieser Studie. Zwischen den drei Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede im Fruktosaminwert des Blutes festgestellt werden. Eine signifikante Korrelation des Fruktosamins bestand weder mit dem Median noch mit dem Mittelwert der Glukosekonzentrationen des Messintervalls. Die Analyse der ROC Kurve zeigt bei der Unterscheidung der Gruppe mit einer guten glykämischen Kontrolle zu den Gruppen moderat und schlecht eine AUC von 0.712 (95%-Konfidenzintervall 0.51-0.92), was nur für eine moderate Trennschärfe spricht. Sehr ähnliche Resultate zeigte die Studie von Del Baldo, wo die AUC zur Identifizierung von Hunden mit guter und schlechter Kontrolle 0.69 und 0.75 betrug. Somit ist eine Einteilung der Patienten entsprechend ihrer glykämischen Kontrolle in die Gruppen gut, moderat und schlecht anhand der Bestimmung der Fruktosaminkonzentration nicht möglich. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass die Fruktosaminkonzentration von zahlreichen Faktoren beeinflusst werden kann. Erhöhte respektive erniedrigte Fruktosaminwerte können im Zusammenhang mit einer Azotämie, Hypothyreose, Hyperlipidämie, Infektion mit *Angiostrongylus vasorum* sowie bei Hypo beziehungsweise Hyperproteinämie beobachtet werden. Aus diesem Grund sollte bei jedem Patienten mit Diabetes mellitus und durchgeführter Fruktosaminmessung, auch auf entsprechende Koerkrankungen und pathologische Veränderungen in der Blutchemie geachtet werden. In dieser Studie wurde entsprechenden Einflussfaktoren durch definierte In- und Exklusionskriterien Rechnung getragen. So können Hunde mit einer Azotämie eine erniedrigte Fruktosaminkonzentration aufweisen, wie eine Untersuchung von Reusch und Haberer zeigte. Dabei wiesen von 15 Hunden mit Harnstoffwerten von $> 10\text{ mmol/l}$ und/oder Kreatininwerten $> 150\text{ }\mu\text{mol/l}$, sieben Hunde (47%) signifikant erniedrigte Fruktosaminkonzentrationen auf (Reusch und Haberer 2001). Da somit bei fast der Hälfte der Hunde mit einer Azotämie eine falsch niedrige Konzentration des Fruktosamins zu erwarten ist, kann die Bestimmung des Fruktosamins nicht bei azotämischen Hunden empfohlen werden. Daher wurden in unserer Studie nur Hunde eingeschlossen, welche in einer vorher durchgeführten Blutuntersuchung keine Azotämie aufwiesen.

Weiters kann die Fruktosaminkonzentration auch durch eine Hyperlipidämie beeinflusst werden, wie die bereits erwähnte Studie von Reusch & Haberer zeigte. Von 42 Hunden, mit Triglyceridwerten von über $1,7\text{ mmol/l}$ und/oder Cholesterinwerten von über $9,9\text{ mmol/l}$ zeigten 14 (33%) eine abnormal niedrige und zwei (5%) eine abnormal hohe Fruktosaminkonzentration (Reusch und Haberer 2001). Somit scheint der Nutzen der Fruktosaminbestimmung im Falle einer Hyperlipidämie von zweifelhaftem Wert.

Aufgrund fehlender klinischer Hinweise wurde bei den untersuchten Hunden eine Hypothyreose labordiagnostisch nicht ausgeschlossen. So ist es möglich, dass Hunde mit einer klinisch nicht manifesten Hypothyreose in die Studie eingeschlossen wurden, welche Einfluss auf die Fruktosaminkonzentration haben kann (Reusch et al. 2002).

Auch wurde keine parasitologische Untersuchung durchgeführt, um eine mögliche Infektion mit *Angiostrongylus vasorum* auszuschließen. Diese könnte eine herabgesetzte Fruktosaminkonzentration herbeiführen (Willesen et al. 2006). Aufgrund der niedrigen Prävalenz in Österreich scheint dies jedoch nicht Wahrscheinlich.

Den größten Einfluss auf die Fruktosaminkonzentration hat eine Hypoproteinämie. Die bereits zitierte Studie von Reusch und Haberer ergab bei 27 von 41 Hunden (66%) mit einem totalen Serumprotein von <55g/l, Fruktosaminwerte unter dem Referenzbereich. Die gleiche Studie konnte keine signifikante Korrelation zwischen einer Hyperproteinämie (>75 g/l) und Fruktosaminwerten außerhalb des Referenzbereichs nachweisen. Ein stärkerer Zusammenhang konnte zwischen einer, mit der Hyperproteinämie assoziierten Hypoalbuminämie und abnormen Fruktosaminwerten gefunden werden. Es zeigte sich, dass von den Hunden mit einem erhöhten totalem Serumprotein, diejenigen mit einer zusätzlichen Hypoalbuminämie, auch öfter abweichende Fruktosaminkonzentrationen aufwiesen (Reusch und Haberer 2001). Diesem Umstand wurde in unserer Untersuchung Rechnung getragen und nur Hunde mit einem Totalprotein sowie Albumin innerhalb der Referenzwerte wurden eingeschlossen.

Neben den Pathologien, welche bereits Erwähnung gefunden haben, erschweren auch Rasseunterschiede die Interpretation der Fruktosaminwerte. Eine Untersuchung mit 534 gesunden Hunden von neun Rassen zeigte eine signifikante Differenz der Fruktosaminkonzentration zwischen den einzelnen Rassen von bis zu 70 mmol/l (Gomez-Fernandez-Blanco et al. 2018).

Weiters ist anzumerken, dass es sich mit 24 untersuchten Hunden in unserer Studie um eine geringe Patientenanzahl handelt. Da die Daten im Zuge einer Behandlungsoptimierung gesammelt wurden, erfolgten während des Messintervalls bei manchen Hunden Adaptionen der Insulindosierungen, welche sich sowohl auf den Glukosespiegel als auch auf das Fruktosamin auswirken hätten können. Es ist anzunehmen, dass Änderungen der Insulindosierung in Veränderungen der Glukose resultierten, aber das kurz darauf gemessene Fruktosamin, welches die Glukosekonzentration der letzten ein bis drei Wochen abbildet, noch unverändert blieb. In Ermangelung an Langzeitstudien beruhen die derzeitigen Empfehlungen zur Insulinbehandlung auf Erfahrungen von Experten und Expertinnen und der Zufriedenheit

der Hundehalter/innen. Erklärtes Ziel hierbei ist nicht das Erreichen einer andauernden Normoglykämie sondern eine Glukosekonzentration unterhalb der Nierenschwelle von 200 mg/dl unter der Vermeidung von hypoglykämischen Phasen. Prospektive Studien sind notwendig, um zu untersuchen, ob das Ziel die Blutglukose für eine lange Zeit unterhalb der Nierenschwelle zu halten möglich ist und ob dies zu einer Verbesserung des Behandlungserfolgs führt.

Festgehalten werden muss, dass aufgrund der zahlreichen Einflussfaktoren die Fruktosaminkonzentrationen die Glukosewerte der letzten Wochen nur ungenau wiedergeben und dass Fruktosamine selbst bei perfekter Korrelation mit den durchschnittlichen Glukosewerten, Glukoseschwankungen und transienten, potentiell lebensbedrohliche Hypoglykämiephasen nicht erkennen können.

Es bedarf weiterer Studien, um zu untersuchen, ob die serielle Messung des Fruktosamins, im Abstand von wenigen Wochen, beim Einzeltier zum Monitoring herangezogen werden kann.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Hypothese, dass anhand der Fruktosaminbestimmung eine Einteilung in Gruppen, welche eine Aussage über die glykämische Kontrolle treffen sollen, nicht möglich ist.

In die retrospektive Studie konnten 24 Hunde eingeschlossen werden. Zum Monitoring der Glukosekonzentration diente das Flash Glukose Monitoring System FreeStyle Libre®, welches pro Hund 1122 (± 172) Messungen im Messintervall von mindestens acht Tagen durchführte. Innerhalb einer Woche nach Ablauf des Sensors wurden im Rahmen einer Kontrollvisite Fruktosamin, Totalprotein, Albumin und Kreatinin bestimmt.

Die Hunde wurden in drei Gruppen (gute, moderate und schlechte Kontrolle) eingeteilt. Die Einteilung basiert auf der medianen Glukosekonzentration aller Messungen während des Messintervalls. Gute Kontrolle: mediane Glukosekonzentration von < 230 mg/dl, moderate Kontrolle: mediane Glukosekonzentration von $230 - 300$ mg/dl, schlechte Kontrolle: mediane Glukosekonzentration von > 300 mg/dl.

Die Datenanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gut versus moderat, sowie gut versus schlecht und moderat versus schlecht. Weiters gab es keine signifikante Korrelation zwischen dem Median sowie dem Mittelwert der Glukosekonzentration im Messintervall mit den gemessenen Fruktosaminwerten. Somit eignet sich die Bestimmung des Fruktosamins nicht als Parameter zur Klassifizierung von Hunden in Gruppen gut, moderat und schlecht.

7 Summary

The aim of this study was to report whether the fructosamine concentration can be used to classify dogs into groups with good, moderate or poor glycemic control. Furthermore, it was assessed, if the fructosamine concentration qualifies as a monitoring tool for diabetes mellitus in dogs.

For the retrospective study 24 dogs were examined. The Flash Glucose Monitoring System FreeStyle Libre® (Abbott) was used to monitor the glucose concentration. Per dog 1122 ($\pm$ 172) measurements were performed in a time frame of at least eight days. Within one week after expiration of the sensor, fructosamine, total protein, albumin and creatinine were measured during a control visit.

The dogs were classified into three groups (good, moderate and poor control). The classification was based on the median blood glucose concentrations obtained during the measurement interval. Good control was defined as a median glucose concentration of < 230 mg/dl, moderate control of 230 - 300 mg/dl and poor control of > 300 mg/dl.

No significant difference between the groups good versus moderate, good versus poor and moderate versus poor was found. Furthermore, no significant correlation between the median as well as the mean glucose concentration was noted. Hence, fructosamine concentrations are an imperfect parameter to classify dogs into groups regarding their glycemic control.

8 Abkürzungsverzeichnis

Hämoglobin A1c (HbA1c)

kontinuierliches Glukosemonitoring System (continuous glucose monitoring System, CGMS)
Wachstumshormons (GH)

progesterone-controlled GH overproduktion diabetes mellitus (PGHDM)

Thyroxin (T4)

9 Literaturverzeichnis

- Ahlgren KM, Fall T, Landegren N, Grimelius L, Von Euler H, Sundberg K, Lindblad-Toh K, Lobell A, Hedhammar Å, Andersson G, et al. 2014. Lack of evidence for a role of islet autoimmunity in the aetiology of canine diabetes mellitus. *PLoS ONE*, 9(8).
- Alejandro R, Feldman EC, Shienvold FL, Mintz DH. 1988. Advances in canine diabetes mellitus research: etiopathology and results of islet transplantation. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 193(9):1050–1055.
- Armbruster DA. 1987. Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. *Clinical chemistry*, 33(12):2153–2163.
- Del Baldo F, Magna L, Dondi F, Maramieri P, Catrina OM, Corradini S, Linari G, Golinelli S, Tardo AM, Bonfanti U, et al. 2020. Comparison of serum fructosamine and glycated hemoglobin values for assessment of glycemic control in dogs with diabetes mellitus. *American Journal of Veterinary Research*, 81(3):233–242.
- Baum D, Porte D. 1980. Stress hyperglycemia and the adrenergic regulation of pancreatic hormones in hypoxia. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 29(11):1176–1185.
- Beam S, Correa MT, Davidson MG. 1999. A retrospective-cohort study on the development of cataracts in dogs with diabetes mellitus: 200 cases. *Veterinary Ophthalmology*, 2(3):169–172.
- Behrend, Tapia J, Welles EG, Suddeth J. 2008. Evaluation of a conventional urine glucose test strip method for detection of glucosuria in dogs and cats (abstract). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(3):790.
- Behrend, Holford A, Lathan P, Rucinsky R, Schulman R. 2018. 2018 AAHA Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 54(1):1–21.
- Bennett N. 2002. Monitoring techniques for diabetes mellitus in the dog and the cat. *Clinical techniques in small animal practice*, 17(2):65–69.
- Cartwright JA, Cobb M, Dunning MD. 2019. Pilot study evaluating the monitoring of canine diabetes mellitus in primary care practice. *Veterinary Record Open*, 6(1):6–10.
- Cohen TA, Nelson RW, Kass PH, Christopher MM, Feldman EC. 2009. Evaluation of six portable blood glucose meters for measuring blood glucose concentration in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(3):276–280.

- Cook AK. 2012. Monitoring methods for dogs and cats with diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 6(3):491–495.
- Corradini S, Pilosio B, Dondi F, Linari G, Testa S, Brugnoli F, Gianella P, Pietra M, Fracassi F. 2016. Accuracy of a Flash Glucose Monitoring System in Diabetic Dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 30(4):983–988.
- Davison LJ, Slater LA, Herrtage ME, Church DB, Judge S, Ristic JME, Catchpole B. 2003. Evaluation of a continuous glucose monitoring system in diabetic dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 44(10):435–442.
- Davison LJ, Walding B, Herrtage ME, Catchpole B. 2008. Anti-Insulin Antibodies in Diabetic Dogs Before and After Treatment with Different Insulin Preparations. 1317–1325.
- Davison LJ, Herrtage ME, Catchpole B. 2011. Autoantibodies to recombinant canine proinsulin in canine diabetic patients. *Research in Veterinary Science*, 91(1):58–63.
- DeClue, Cohn LA, Kerl ME, Wiedmeyer CE. 2004. Use of continuous blood glucose monitoring for animals with diabetes mellitus. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40(3):171–173.
- Delpierre G, Collard F, Fortpied J, Van Schaftingen E. 2002. Fructosamine 3-kinase is involved in an intracellular deglycation pathway in human erythrocytes. *Biochemical Journal*, 365(3):801–808.
- Eigenmann JE, Eigenmann RY, Rijnberk A, van der Gaag I, Zapf J, Froesch ER. 1983. Progesterone-controlled growth hormone overproduction and naturally occurring canine diabetes and acromegaly. *Acta Endocrinologica*, 104(2):167–176.
- Fall T, Hamlin HH, Hedhammar Å, Kämpe O, Egenvall A. 2007. Diabetes mellitus in a population of 180,000 insured dogs: Incidence, survival, and breed distribution. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(6):1209–1216.
- Fleeman und Rand. 2001. Management of canine diabetes. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 31(5):855–880.
- Fleeman und Rand. 2003. Evaluation of day-to-day variability of serial blood glucose concentration curves in diabetic dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 222(3):317–321.
- Fleeman und Rand. 2012. Spontaneously obese dogs exhibit greater postprandial glucose,

- triglyceride, and insulin concentrations than lean dogs. *Domestic Animal Endocrinology*, 42(2):103–112.
- Forrester SD, Troy GC, Dalton MN, Huffman JW, Holtzman G. 1999. Retrospective evaluation of urinary tract infection in 42 dogs with hyperadrenocorticism or diabetes mellitus or both. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 13(6):557–560.
- Fracassi F, Pietra M, Boari A, Aste G, Giunti M, Famigli-Bergamini P. 2004. Breed distribution of canine diabetes mellitus in Italy. *Veterinary Research Communications*, 28(SUPPL. 1):339–342.
- Garman E, Chadburn AJ, Abbas R, Modupe A, Thomas OL, Chugh S, Deshpande S, Ford C, Gama R. 2018. Fructosamine: A Negative Acute Phase Reactant. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 12(1):234–235.
- Geist SG. 2014. Validierung neuer portabler Blutglukosemessgeräte für den Einsatz bei Katzen, Dissertation, Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät
- Gepts W, Toussaint D. 1967. Spontaneous diabetes in dogs and cats - A pathological study. *Diabetologia*, 3(2):249–265.
- Gilor C, Niessen SJM, Furrow E, DiBartola SP. 2016. What's in a Name? Classification of Diabetes Mellitus in Veterinary Medicine and Why It Matters. *Journal of veterinary internal medicine*, 30(4):927–940.
- Gomez-Fernandez-Blanco C, Peeters D, Moyse E, Farnir F, Höglund K, Gouni V, Wiberg M, Lundgren Willesen J, Hanås S, McEntee K, et al. 2018. Interbreed variation of biomarkers of lipid and glucose metabolism in dogs. *Veterinary Clinical Pathology*, 47(4):582–588.
- Greco DS. 2001. Diagnosis of diabetes mellitus in cats and dogs. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 31(5):845–853.
- Haines DM. 1986. A re-examination of islet cell cytoplasmic antibodies in diabetic dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 11(3):225–233.
- Herring IP, Panciera DL, Werre SR. 2014. Longitudinal prevalence of hypertension, proteinuria and retinopathy in dogs with spontaneous DM. (Dm):488–495.
- Hess RS, Ward CR. 2000. Effect of insulin dosage on glycemic response in dogs with

- diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 216(2):217–221.
- Hoenig M, Dawe DL. 1992. A qualitative assay for beta cell antibodies. Preliminary results in dogs with diabetes mellitus. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 32(3–4):195–203.
- Jensen, Aaboe, Henriksen, Vølund, Holst, Madsbad, Krarup. 2012. Steroid-induced insulin resistance and impaired glucose tolerance are both associated with a progressive decline of incretin effect in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 55(5):1406–1416.
- Kang MH, Kim DH, Jeong IS, Choi GC, Park HM. 2016. Evaluation of four portable blood glucose meters in diabetic and non-diabetic dogs and cats. *Veterinary Quarterly*, 36(1):2–9.
- Kappe C, Fransson L, Wolbert P, Ortsäter H. 2015. Glucocorticoids suppress GLP-1 secretion: Possible contribution to their diabetogenic effects. *Clinical Science*, 129(5):405–414.
- Ling G V., Lowenstine LJ, Pulley LT, Kaneko JJ. 1977. Diabetes mellitus in dogs: a review of initial evaluation, immediate and long term management, and outcome. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 170(5):521–530.
- Loste A, Marca MC. 1998. Diabetes mellitus in dogs: A study of the critical difference for canine serum fructosamine. *Veterinary Record*, 142(20):547–548.
- Malerba E, Cattani C, Del Baldo F, Carotenuto G, Corradini S, Golinelli S, Drudi I, Fracassi F. 2020. Accuracy of a flash glucose monitoring system in dogs with diabetic ketoacidosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(1):83–91.
- Martin GJ, Rand JS, Hickey SA. 2006. Separation of serum glycated proteins by agarose gel electrophoresis and nitroblue tetrazolium staining in diabetic and normal cats. *Veterinary Clinical Pathology*, 35(3):307–310.
- Mattin M, O'Neill D, Church D, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt D. 2014. An epidemiological study of diabetes mellitus in dogs attending first opinion practice in the UK. *Veterinary Record*, 174(14):349.
- Miceli DD, Gallelli MF, Cabrera Blatter MF, Martiarena B, Brañas MM, Ortemberg LR, Gómez N V., Castillo VA. 2012. Low dose of insulin detemir controls glycaemia,

- insulinemia and prevents diabetes mellitus progression in the dog with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Research in Veterinary Science*, 93(1):114–120.
- Montgomery TM, Nelson RW, Feldman EC, Robertson K, Polonsky KS. 1996. Basal and glucagon-Stimulated plasma C-peptide concentrations in healthy dogs, dogs with diabetes mellitus, and dogs with hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 10(3):116–122.
- Nelson, Reusch. 2014. Animal models of disease: classification and etiology of diabetes in dogs and cats. *The Journal of endocrinology*, 222(3).
- Pattullo KM, Kidney BA. 2014. Reference Point: Exploring fructosamine beyond diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 244(11):1268–1277.
- Paul AEH, Shiel RE, Juvet F, Mooney CT, Mansfield CS. 2011. Effect of hematocrit on accuracy of two point-of-care glucometers for use in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 72(9):1204–1208.
- Plotnick AN, Greco DS. 1995a. Diagnosis of diabetes mellitus in dogs and cats. Contrasts and comparisons. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 25(3):563–570.
- Plotnick AN, Greco DS. 1995b. Home management of cats and dogs with diabetes mellitus. Common questions asked by veterinarians and clients. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 25(3):753–759.
- Pöppel AG, Mottin TS, González FHD. 2013. Diabetes mellitus remission after resolution of inflammatory and progesterone-related conditions in bitches. *Research in Veterinary Science*, 94(3):471–473.
- Ranta F, Avram D, Berchtold S, Düfer M, Drews G, Lang F, Ullrich S. 2006. Dexamethasone induces cell death in insulin-secreting cells, an effect reversed by exendin-4. *Diabetes*, 55(5):1380–1390.
- Reusch, Haberer. 2001. Evaluation of fructosamine in dogs and cats with hypo- or hyperproteinaemia, azotaemia, hyperlipidaemia and hyperbilirubinaemia. *Veterinary Record*, 148(12):370–376.
- Reusch, Liehs, Hoyer, Vochezer. 1993. Fructosamine: A New Parameter for Diagnosis and Metabolic Control in Diabetic Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7(3):177–182.

- Reusch, Gerber B, Boretta FS. 2002. Serum fructosamine concentrations in dogs with hypothyroidism. *Veterinary Research Communications*, 26(7):531–536.
- Rucinsky R, Cook A, Haley S, Nelson R, Zoran DL, Poundstone M. 2010. AAHA Diabetes management guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 46(3):215–224.
- Van Schaftingen E, Collard F, Wiame E, Veiga-Da-Cunha M. 2012. Enzymatic repair of Amadori products. *Amino Acids*, 42(4):1143–1150.
- Shields EJ, Lam CJ, Cox AR, Rankin MM, Van Winkle TJ, Hess RS, Kushner JA. 2015. Extreme beta-cell deficiency in pancreata of dogs with canine diabetes. *PLoS ONE*, 10(6):1–19.
- Strage EM, Lewitt MS, Hanson JM, Olsson U, Norrvik F, Lilliehöök I, Holst BS, Fall T. 2014. Relationship among insulin resistance, growth hormone, and insulin-like growth factor I concentrations in diestrous Swedish Elkhounds. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(2):419–428.
- Surman, Fleeman. 2013. Continuous Glucose Monitoring in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 43(2):381–406.
- Tabák AG, Herder C, Kivimäki M. 2017. Prediabetes : A high-risk state for developing diabetes Progression from prediabetes to diabetes Reversion to normoglycaemia Risk prediction. *Lancet*, 379(9833):2279–2290.
- Tamamoto T, Kumano M, Igarashi H. 2019. Veterinary Science & Medical Diagnosis Clinical Usefulness of Flash Glucose Monitoring System in Dogs with Diabetes Mellitus. 5–9.
- Tardo AM, Del Baldo F, Dondi F, Pietra M, Chiocchetti R, Fracassi F. 2019. Survival estimates and outcome predictors in dogs with newly diagnosed diabetes mellitus treated in a veterinary teaching hospital. *Veterinary Record*, 185(22):692.
- Vegiopoulos A, Herzig S. 2007. Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 275(1–2):43–61.
- Watkins PJ. 1970. Ketonemia in uncontrolled Diabetes mellitus *Bartisan medical journal* :522–525.
- Willesen JL, Jensen AL, Kristensen AT, Kjølgaard-Hansen M, Jessen R, Koch J. 2006. Serum fructosamine concentrations in 59 dogs naturally infected with *Angiostrongylus vasorum*. *Journal of Veterinary Medicine Series A: Physiology Pathology Clinical*

Medicine, 53(5):266–269.

Zeugswetter, Sellner. 2020. Flash glucose monitoring in diabetic dogs: A feasible method for evaluating glycemic control. Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere - Heimtiere, 48(5):330–338.

Zeugswetter F, Kleiter M, Wolfesberger B, Schwendenwein I, Miller I. 2010. Elevated fructosamine concentrations caused by IgA paraproteinemia in two dogs. Journal of Veterinary Science, 11(4):359–361.

Zeugswetter FK, Schwendenwein I. 2020. Basal glucose excretion in dogs: The impact of feeding, obesity, sex, and age. Veterinary Clinical Pathology, 49(3):428–435.