



A.C. Beynen
Vobra Special Petfoods

Cystinedieet voor de hond

Geringere methioninevoorziening middels een eiwitarm voeder reduceert de urinaire cystineconcentratie bij honden met cystinurie. Urine-alkalinisering bevordert de oplosbaarheid van cystine. Er is geen gepubliceerd bewijs dat een dieet als monotherapie bij honden cystineblaasstenen oplost en recidivering tegengaat.

Inleiding

Cystine-urolieten vormen, afhankelijk van de regio, 0,3 tot 8,7% van de canine urinewegstenen die ter analyse worden aangeboden (1-3). De stenen bestaan meestal uit zuiver cystine, maar bevatten soms ook minerale zouten, waaronder ammoniumuraat of calciumoxalaat (4). Cystinestenen worden bij uiteenlopende rassen, maar vrijwel alleen bij reuen aangetroffen. In gebieden met relatief lage en hoge prevalentie was respectievelijk een vijfde en een derde van de geanalyseerde cystinestenen afkomstig van Engelse Bulldoggen (4) en Dashonden (2). Gewoonlijk recidiveren de urolieten binnen 6 tot 12 maanden (5).

Hoge urinaire cystineconcentraties kunnen leiden tot cystineprecipitatie, kristal- en steenvorming. De aanwezigheid van hexagonale kristallen in de urine is een sterke aanwijzing voor cystinurie, maar cystine-urolieten gaan niet steeds gepaard met cystinekristalurie (5). Cystinestenen zijn veelal ovaal en glad, lichtgeel tot roodbruin, met diameters van 0,5 mm tot meerdere centimeters (4).

Cystinurie wordt veroorzaakt door een aangeboren stofwisselingsstoornis. Uit het glomerulaire filtraat wordt slechts een klein deel van de cystine teruggeresorbeerd. Bij de hond bestaan genetisch verschillende cystinurievarianten met autosomaal recessieve of dominante vererving (6, 7). De aandoening gaat samen met verhoogde excretie van diverse aminozuren, met name ornitine, lysine en arginine (8). Van alle aminozuren is het zwavelhoudende cystine het minst oplosbaar en bijgevolg een potentiële veroorzaker van urinewegstenen.

Cystine bestaat uit twee moleculen cysteïne en is belangrijk voor de driedimensionale structuur van eiwitten. Het is geclassificeerd als niet-essentieel aminozuur: in het lichaam kan cystine uit het essentiële methionine worden gesynthetiseerd. De omzetting van methionine naar cystine verloopt via homocysteïne, cystathionine en cysteïne.

De laatste stap is oxidatie van cysteïne: de thiolgroepen van twee cysteïnemoleculen vormen een zwavelbrug waarbij cystine ontstaat.

Cystine in urine

Gedurende 24 uur is urine verzameld van honden met vrije toegang tot drinkwater, maar zonder voer (8, 9). Cystine werd gemeten door ionenwisselingschromatografie en een aminozuuranalyser. De analyse betreft oorspronkelijk cystine en tijdens de monsteropwerking geoxideerd cysteïne. Bij gezonde Beagles (n=15) varieerde de urinaire cystineconcentratie van 16 tot 105 $\mu\text{mol/l}$. Voor honden waarbij cystinestenen waren verwijderd (n=25) was de reikwijdte 30 tot 2567 $\mu\text{mol/l}$. Voor ongestandaardiseerd bemonsterde urine van Teckels (10) bedroeg de cystineconcentratie 5 tot 217 $\mu\text{mol/l}$ bij gezonde dieren (n=7) en 496 tot 1233 $\mu\text{mol/l}$ bij patiënten na verwijdering van cystineblaasstenen (n=4). De spreiding binnen de groepen wordt bepaald door analytische, intra- en interindividuele variatie. De Beagles kregen hetzelfde voeder, maar bij de andere honden droegen voederverschillen waarschijnlijk bij aan de spreiding (zie hieronder).

Binnen een pH-bereik van 5,5 tot 7 was bij 37°C de oplosbaarheid van toegevoegd cystine in urinemonsters van vier gezonde honden ongeveer 600 $\mu\text{mol/l}$, maar verdubbelde bij een stijging van de pH van 7 naar 7,8 (11). De maximale oplosbaarheidsconcentratie en pH-afhankelijkheid waren vergelijkbaar voor de urine van honden met cystinesteenziekte (11). De twee grootheden gelden eveneens voor zuiver cystine in gebufferde oplossingen en voor de cystine die vrijkwam uit verwijderde humane cystinestenen (12). De urinaire cystineconcentratie van honden met voorgeschiedenis van cystinestenen was hoger of lager (8-10) dan de oplosbaarheidsconcentratie (11), terwijl gezonde honden stevast een lagere concentratie hadden (8-10). Mogelijk bevat de urine van sommige patiënten factoren die de vorming van cystinestenen opdrijven.



“Mogelijk bevat de urine van sommige patiënten factoren die de vorming van cystinestenen opdrijven...”

Bijzonder voedingsdoel

Het wettelijk bepaalde, bijzondere voedingsdoel van cystinediëten voor honden en katten is ‘vermindering van cystinesteenvorming’ (Richtlijn 2008/38/EG). De vereiste, essentiële voedingskenmerken zijn laag eiwitgehalte, matig gehalte aan zwavelhoudende aminozuren, en urine-alkaliniserende eigenschappen. De te vermelden gebruiksduur is ‘aanvankelijk ten hoogste één jaar’. Het voorstel van de FEDIAF (European Pet Food Industry Federation), ter amendering van de wetgeving inzake het cystinedieet voor de hond, noemt als essentiële voedingskenmerken laag eiwitgehalte en urine-alkaliserende eigenschappen, met als na te leven criteria maximaal 18% eiwit in de droge voederstof of geselecteerde eiwitbronnen.

Meerdere commerciële diëten geven cystinestenen op als bijkomende indicatie. De omschrijvingen zijn onder meer: oplossen van cystine-urolieten, vermindering van cystinevorming, preventie van recidiverende cystinestenen. Volgens declaratie bevat een achttal cystinediëten in natte of droge vorm 5,3 tot 16,3 g eiwit en 58 tot 326 mg natrium/MJ metaboliseerbare energie. Voor één merk wordt een verwachte urine-pH van 7,1 tot 7,7 opgegeven. Een viertal diëten heeft eiwitten als belangrijke eiwitbron.

Voeding en cystinurie

Tijdens een congres in 1940 berichtten Kassell et al. (13) dat toenemende eiwitopname in de vorm van caseïne de urinaire excretie van cystine verhoogde bij Ierse Terriërs met cystinurie. Met twee familiaal gerelateerde reuen deden Hess en Sullivan (14-16) een serie voedingsproeven. De honden kregen semisynthetische voeders met als samenstelling: caseïne (5, 10, 25 of 50 gewichts%) of pinda-eiwit (10 of 25%), varkensvet (20%), gist (5%), beenderas (3,5%), zoutenmengsel (1,5%) en sucrose (tot 100%). De honden kregen dagelijks 150 g voer plus 5 ml kabeljauwleverolie. Ze waren individueel gehuisvest in stofwisselingskooien en de urine werd regelmatig gedurende 24 uur verzameld. Aan de urinemonsters werd koper(I)chloride toegevoegd, het resulterende precipitaat gewassen met waterstofsulfide en het filtraat geconcentreerd. Tijdens het concentratieproces wordt cysteïne geoxideerd tot cystine. De cystine werd colorimetrisch gekwantificeerd na reactie met 1,2-naftochinon-4-sulfonzuur.

Figuur 1 laat zien dat extra opname van caseïne ten koste van sucrose de urinaire cystineconcentratie vrijwel lineair doet toenemen. Door verlagings van het eiwitgehalte van 15 naar 10 g/MJ daalde de cystineconcentratie van ongeveer ►

- ▶ 2000 naar 1500 $\mu\text{mol/l}$, oftewel met 25%. Pinda-eiwit (geïsoleerd uit geblancheerde, rauwe pinda's) induceerde lagere cystineconcentraties dan caseïne. Dit wordt verklaard door het lagere gehalte aan methionine in pinda-eiwit (0,4%) vergeleken met caseïne (3,0%). Voeding van methionine (geïsoleerd uit caseïne) verhoogde de excretie van cystine. Dit was eveneens het geval voor cysteïne (bereid uit cystine), in mindere mate voor homocysteïne, maar niet voor cystine (14-16). De effectloosheid van cystine is opvallend.

Osborne et al. (4) vermeldden dat een commercieel nat cystinedieet, vergeleken met een onderhoudsvoeder in blik, de 24-uurs urinaire cystine-excretie met 20-25% verlaagde bij honden met cystinurie. Het dieetvoeder is nader omschreven met merknaam en de karakteristieke eiwit- en natriumbepert en urine-alkaliniserend. Verdere informatie is niet verstrekt. Het dieetvoeder bevatte waarschijnlijk 4,9 g eiwit en 113 mg natrium per MJ en induceerde een urine-pH van 6,9 (17).

Urinevolume

Bij de behandeling van honden met cystinurie wordt natvoeder in plaats van droogvoeder aanbevolen (4). De rationale is dat natvoeder het urinevolume vergroot en aldus de cystineconcentratie reduceert. Verhoging van het voederwatergehalte gaat bij honden gepaard met een dosisafhankelijke afname van de drinkwaterconsumptie (18, 19). Desondanks zal de overgang van een commercieel droogvoeder naar natvoeder het urinevolume vergroten, maar in variabele mate. Toevoeging van water aan een droogvoer (7% vocht) tot een vochtgehalte van 73%, verhoogde het urinevolume met 31% (20). Op een blikvoeder, vergeleken met een droogvoeder, was het urinevolume 10% (21), 28% (22) of ruim tweevoudig (23) hoger.

Honden met continue beschikking over drinkwater produceerden meer urine nadat natriumchloride was toegevoegd aan hun droog- of natvoer. Door natriumverhoging van 170 naar 640 mg/MJ steeg het urinevolume met 60% (20, 24, 25). De minimale behoefte en de aanbevolen hoeveelheid natrium voor de volwassen hond is 18 en 48 mg/MJ (26). Vooral nog lijkt een hoge natriumopname ongeschikt voor honden met cystinurie. Bij humane patiënten met cystinurie werd de urinaire excretie van cystine verlaagd door natriumrestrictie (27-29).

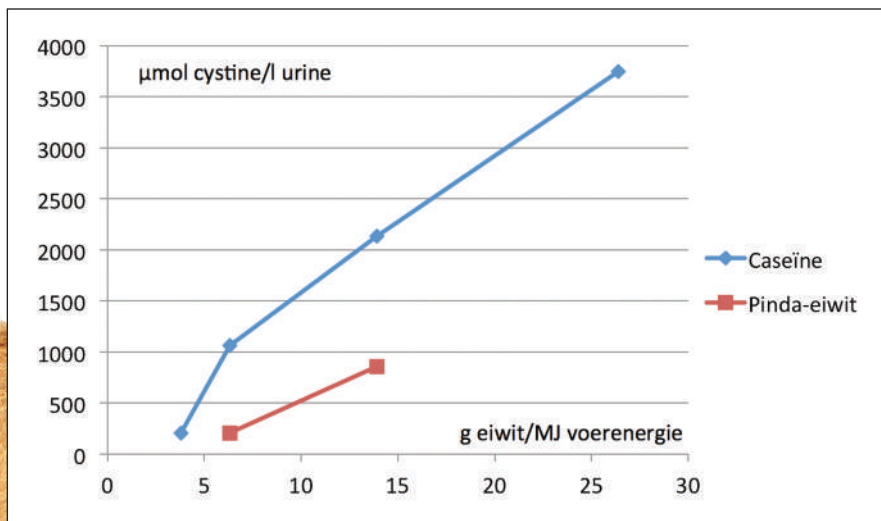
2-Mercaptopropionylglycine

Medicamenteuze behandeling van cystinurie beoogt de omzetting van urinair cystine in een beter oplosbare verbinding. Hiertoe wordt 2-mercaptpropionylglycine (2-MPG) gebruikt. De disulfide uitwisselingsreactie van cystine met 2-MPG leidt tot de vorming van cysteïne en 2-MPG-cysteïne. Orale toediening van 2-MPG verhoogde de urinaire concentratie van 2-MPG-cysteïne bij honden



met cystinurie, maar de verwachte daling van de cystineconcentratie was niet aantoonbaar (9).

Hoppe en medewerkers (9, 30) hebben gerapporteerd over de invloed van 2-MPG op de dissolutie en recidivering van cystineblaasstenen. De honden kregen commercieel voer en tafelresten. 2-MPG werd tweemaal daags oraal als tablet toegediend. Na chirurgische steenverwijdering hadden 16 honden na gemiddeld 7,9 maanden (bereik, 1-36 maanden) opnieuw cystine-urolieten ontwikkeld. Na behandeling met 40 mg 2-MPG/kg lichaamsgewicht waren bij 10 van de 16 honden de stenen opgelost. Gemiddelde dissolutieduur was 1,6 maanden met een spreiding van 1-3 maanden. Na chirurgische steenverwijdering en behandeling met 30 mg 2-MPG/kg hadden 9 honden na gemiddeld 18,2 maanden (bereik, 3-36 maanden) weer cystinestenen gevormd. Binnen drie jaar was de recidiveringsfrequentie 15% (9/59). Bij 5 van de 9 dieren werd de 2-MPG-dosis verhoogd naar 40 mg/kg en trad dissolutie op.



Figuur 1: Verband tussen hoeveelheid en type eiwit in het voeder en de gemiddelde urinaire cystineconcentratie van twee Ierse Terriërs met cystinurie. De grafiek is gebaseerd op onderzoek van Hess en Sullivan (14, 15).

Dieetbehandeling

De werkzaamheid van een cystinedieet als enige therapie bij honden is niet beschreven in de openbare literatuur. Blijkens een casuïstische mededeling (31) reduceerde een commercieel, eiwitbeperkt, alkaliserend dieet, plus orale toediening van natriumbicarbonaat, de grootte van cystineblaasstenen bij een drie-jaar oude teckelreu. Op grond van dubbelcontrast cystografie was twee maanden na aanvang van de dieettherapie de steengrootte met de helft gereduceerd. Eén maand na toevoeging van 2-MPG aan de therapie waren geen urolieten zichtbaar.

Op grond van hun ervaring, zonder cijfermatige onderbouwing, stellen Osborne et al. (4) dat de combinatie van een dieetvoeder en 2-MPG de dissolutie van cystineblaasstenen beter bevordert dan elk apart. Een eiwitbeperkt, alkaliserend dieet plus 2-MPG (15-30 mg kg/lichaamsgewicht per 12 uur) induceerde dissolutie van 18 steenepisodes bij 14 honden (4). De gemiddelde periode tot steenoplossing was 2,6 maanden, met een bereik van 0,4 tot 7 maanden.

Conclusies

De beperkte gegevens suggereren dat een dieet de urinaire cystineconcentratie kan verlagen en de cystineoplosbaarheid kan verhogen in geval van cystinurie. De dieeteisen zijn eiwit/methioninebeperkt, natriumarm en urine-alkaliserend. Voor de drie nutriënten zijn de minimale behoeften en aanbevolen hoeveelheden voor de volwassen hond als volgt: eiwit, 4,8 en 6,0 g/MJ; methionine, 0,16 en 0,20 g/MJ (mits minimaal gedubbeld door cystine); natrium, 18 en 48 mg/MJ. Ideale niveaus van beperking zijn tussenliggend. De dieet-geïnduceerde urine-pH moet minstens 7,5 zijn, maar dit vormt een struvietrisico (32), hetgeen ongewenst is bij preventie van cystinestenen. Voorts is er geen bewijs dat een dieet volgens de vermeende eisen bij honden cystineblaasstenen oplost en recidivering tegengaat. ■

Voor beschikbare informatie over dit artikel: www.dier-en-arts.nl > Tijdschrift Online of scan de onderstaande QR-code

