

Pancreatite cronica nel cane: la riscoperta di una malattia dimenticata.

Gli ultimi aggiornamenti sulla sua eziologia, patofisiologia, diagnosi e management a lungo termine.

La gestione nutrizionale a lungo termine dei cani con pancreatite cronica.

David Morgan, BSc, MA, VetMB, CertVR, MRCVS

Scientific Communications Manager, P&G Pet Care, Geneva, Switzerland

SUMMARY

The long-term nutritional management of dogs with chronic pancreatitis

The pancreas (fig 1) plays a critical exocrine and endocrine role in the body. To understand the nutritional approach of the chronic pancreatitis (CP) patient it is important to firstly remind ourselves of its physiology. By understanding its physiology, especially that of its exocrine role, and what changes take place in chronic pancreatitis, we can then match our nutritional recommendation to the ensuing pathology.

Traduzione a cura di Valeria Grieco

INTRODUZIONE

Il pancreas (Fig. 1) nell'organismo gioca un ruolo critico, sia dal punto di vista esocrino che endocrino. Per comprendere l'approccio nutrizionale al paziente con pancreatite cronica (CP) è importante, per prima cosa, illustrare gli aspetti fisiologici. Un riesame della fisiologia del pancreas, in particolare quella relativa al suo ruolo esocrino, e una descrizione delle modificazioni che avvengono in corso di pancreatite, precederanno le raccomandazioni nutrizionali relative a questa patologia.

La porzione esocrina del pancreas svolge diverse importanti funzioni (Steiner 2008). Le cellule acinari, che producono enzimi digestivi e zimogeno, compongono la maggior parte del pancreas. Questi enzimi prodotti dal pancreas sono necessari per favorire la digestione degli alimenti. Il tratto digestivo è caratterizzato da una certa ridondanza, infatti la digestione di ogni singolo componente della dieta si effettua attraverso più di un processo (es. stomaco ed enzimi intestinali). Ne è esempio il fatto che approssimativamente un terzo di tutto il grasso alimentare è digerito da lipasi gastriche invece che pancreatiche (Steiner 2013). Tuttavia la maggior parte dei cani (e dei gatti) richiede alcune funzioni pancreatiche per la digestione. Il pancreas esocrino produce e secerne anche un'ampia varietà di sostanze, come ad esempio il fattore intrinseco, necessario per l'assorbimento della cobalamina (vitamina B₁₂), e certi fattori trofici che influiscono sullo spessore della mucosa intestinale.

La pancreatite si sviluppa come conseguenza di un'autodigestione del pancreas risultante da una prematura attivazione dello zimogeno nelle cellule acinari. La pancreatite cronica è una patologia infiammatoria del tessuto pancreatico che si perpetua nel tempo ed è

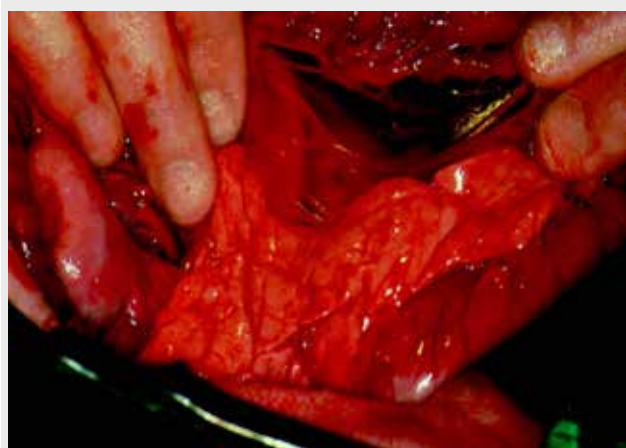


Figura 1. Pancreas normale di cane caratterizzato da tessuto completamente sano. Immagine cortesemente fornita dal prof. Michael Herrtage, Veterinary School, Cambridge, UK.

caratterizzata da modificazioni morfologiche irreversibili, in particolare, fibrosi ed atrofia degli acini (Fig.2) che tipicamente causa dolore e/o perdita funzionale permanente (Watson 2012). E' noto che la pancreatite cronica è un'inflammatione continuata che nasce da un iniziale insulto acuto del pancreas (Newman et al 2004, Witt et al 2007, Mansfield 2012a, Mansfield 2012b, Watson 2012). Come risultato si può avere danno irreversibile alle funzioni esocrine ed endocrine del pancreas che può progredire rispettivamente a insufficienza pancreatica esocrina (EPI) e/o a diabete mellito (DM). La perdita della capacità esocrina del pancreas compromette la digestione e causa la presenza di componenti alimentari indigeriti nel lume intestinale. Il conseguente malassorbimento dei nutrienti non digeriti può causare diarrea, proliferazio-

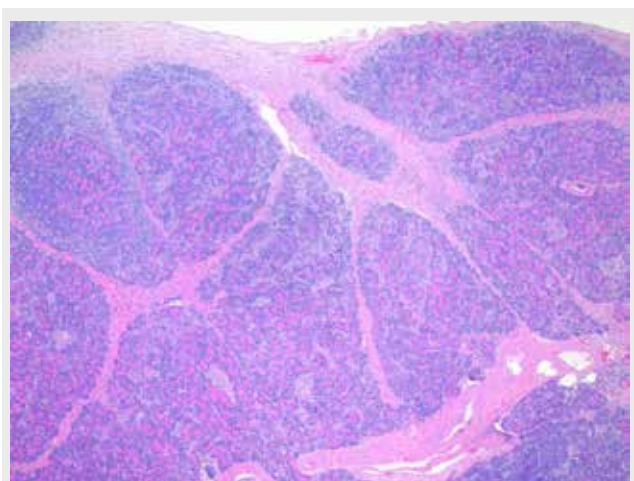


Figura 2. Pancreatite cronica nel cane. Possono comparire danni permanenti ed irreversibili sia alla funzione esocrina che a quella endocrina del pancreas. Immagine cortesemente fornita dal dott. Michael Willard, Texas A&M University College of Veterinary Medicine & Biomedical Sciences, USA.

ne della microflora del piccolo intestino e perdita di peso (Steiner 2008). I consigli nutrizionali in caso di pancreatite devono affrontare questi problemi clinici.

PANCREATITE: INIZIO DEGLI EVENTI A LIVELLO CELLULARE

Il microscopio elettronico e studi con ultrasuoni hanno confermato che il primo evento nella pancreatite è l'attivazione del tripsinogeno in tripsina all'interno della cellula acinare (Fig. 3A e 3B). Si sviluppa un blocco secretorio (o apicale) ed i granuli di zimogeno non vengono secreti normalmente nel lume intestinale per la degradazione ad opera della enterochimasi (Mansfield 2012a, Mansfield 2012b). Come risultato di

questo blocco apicale si sviluppa una colocalizzazione dei granuli di zimogeno e delle proteasi lisosomiali ed il tripsinogeno è attivato a tripsina dalle proteasi stesse, in particolare catepsina B. La prematura attivazione della tripsina all'interno delle cellule acinari è altamente dipendente dal pH intracellulare, e dal calcio, e può essere indotta da ipotensione ed esacerbata da anomalie genetiche.

La pancreatite cronica è generalmente vista come meno significativa rispetto alla patologia acuta. Tuttavia, nei pazienti con pancreatite cronica vi sono diverse complicazioni e patologie concomitanti che possono compromettere l'esito e la prognosi a lungo termine (Xenoulis et al 2008). La pancreatite cronica quindi merita di essere considerata una patologia assai degna di nota (Watson 2012, Watson 2013).

DIETE A BASSO CONTENUTO DI GRASSI: EVIDENZE CHE SUPPORTINO LA LORO RACCOMANDAZIONE?

La letteratura veterinaria descrive l'impiego di diete a basso contenuto di grassi nella gestione della pancreatite acuta (Mansfield et al 2011, Watson 2013) e cronica (Williams 1996, Williams e Steiner 2005, Xenoulis et al 2008, Watson 2012, Watson 2013). Grazie ad un recente studio, in cui si sono impiegate diete a basso contenuto di grassi (16% e 5% di grassi grezzi) si è osservata minima stimolazione pancreatica in cani sani (James et al 2009). Questi erano però soggetti senza evidenza di infiammazione pancreatica ed è stato notato che il risultato non poteva estrapolarsi in cani con pancreatite acuta (Mansfield et al 2011). Ancora, precedenti ricerche hanno evidenziato che,

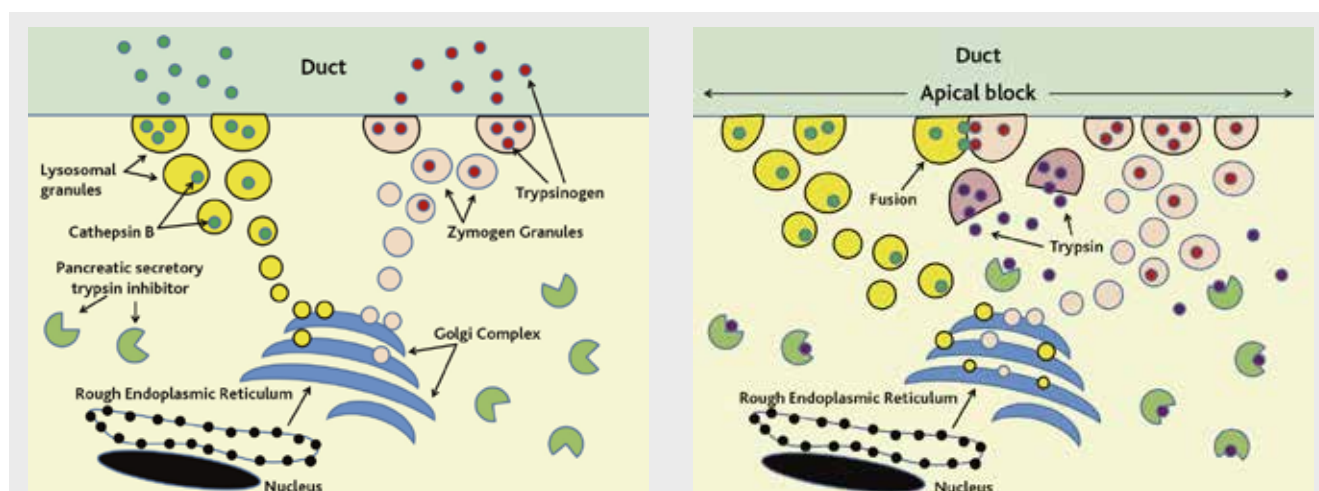


Figura 3. Modello sperimentale di pancreatite e teoria della colocalizzazione. Adattato a partire da Williams e Steiner 2005, Mansfield 2012a, Mansfield 2012b. Fig 3A: Movimenti intracellulari normali dei granuli digestivi di zimogeno e dei lisosomi nelle cellule acinari pancreatiche. Entrambi vengono prodotti nell'apparato di Golgi, ma sono processati e trasportati verso l'apice separatamente. Fig 3B: nella cellula anormale avviene un blocco apicale che porta ad anormale flusso intracellulare degli enzimi digestivi risultante nel mescolarsi dello zimogeno e delle proteasi lisosomiali nei vacuoli intracellulari. L'attivazione dello zimogeno (tripsinogeno in tripsina) ad opera delle proteasi lisosomiali (catepsina B) è quindi ritenuto lo starter dello sviluppo della pancreatite

nel cane, diete ad alto contenuto in grassi e basso apporto proteico inducono pancreatite e che le diete con elevati livelli in grassi causano pancreatite più grave rispetto a quelle con un apporto contenuto in grassi (Haig 1970, Yago et al 1997). Tuttavia, in questi studi, anche se venivano valutati il volume della secrezione pancreatica ed il suo contenuto proteico non venivano però valutate l'eventuale presenza di necrosi o di infiammazione. Pertanto, a livello cellulare, rimane ancora non dimostrato se la somministrazione di diete ricche in grassi e basse in proteine possa essere causa di pancreatite. Ciononostante, nella gestione della pancreatite cronica (Watson 2012), come suggerito in un esauriente studio sulla pancreatite cronica di recente pubblicazione (Watson 2013) la raccomandazione di somministrare una dieta a basso tenore di grassi, come Eukanuba Intestinal^a rimane da consigliare (fig 4).

La strategia nutrizionale nei pazienti con CP deve contemplare un'azione bilanciata che miri a ridurre la secrezione pancreatica ed i segni clinici, tra i quali il dolore è quello da tenere in gran considerazione, provvedendo nel contempo a somministrare sufficienti calorie e nutrienti per il mantenimento dell'intero organismo. In alcuni pazienti, al momento della diagnosi, può presentarsi una malnutrizione dal punto di vista proteino-calorico, risultante in uno scadimento della body-condition, perdita di massa muscolare e calo delle difese immunitarie. Per i cani nostri pazienti gli obiettivi nutrizionali più importanti da perseguire sono quelli che possono condurre ad un miglioramento delle condizioni generali attraverso il controllo di quei fenomeni di origine gastrointestinale, quali anoressia intermittente, vomito e dolore addominale, che possono condizionali.

Rivalutando la letteratura i quesiti più importanti a cui dare una risposta sono: quali evidenze pratiche vi sono a sostegno dell'impiego di diete basso apporto in grassi nella pancreatite cronica? E, basandoci su dati scientifici, quali altri componenti della dieta si dovrebbero considerare?

1. DIETE A BASSO CONTENUTO DI GRASSI: EVIDENZE PRATICHE PER LA LORO SOMMINISTRAZIONE NELLA PANCREATITE CRONICA

1.a) Fattori di rischio associate al cibo nella pancreatite.

Esiste un legame tra certi alimenti che innescano la pancreatite ed i cibi altamente grassi?

Uno studio ha valutato l'associazione tra fattori dietetici e pancreatite in cani ammessi, durante 6 anni, in una clinica universitaria per piccoli animali (Lem et al 2008). I cani venivano inclusi in questo studio retrospettivo solo se la loro anamnesi ed i loro segni clinici erano suggestivi di pancreatite e la diagnosi era



Figura 4. La Dieta Veterinaria Eukanuba Intestinal per cani, una dieta a basso contenuto di grassi, è stata raccomandata per la gestione della pancreatite cronica (Watson 2012, Watson 2013).

stata effettuata sulla base di test ancillari. Lo studio non specificava se la pancreatite fosse acuta, acuta evolvente a cronica o cronica. Cani con diagnosi di insufficienza renale acuta o cronica, di causa sconosciuta, , sono stati selezionati nello stesso periodo come gruppo di controllo. I cani del gruppo di controllo venivano, sulla base delle diversi livelli di gravità, frequentemente confrontati con i soggetti dello studio. Per l'anamnesi dietetica sono stati raccolti gli elementi necessari attraverso: (i) un approfondito esame della storia clinica, (ii) e un questionario telefonico, effettuato ai proprietari, focalizzato su specifici elementi riguardanti gli aspetti dietetici. Il questionario comprendeva il segnalamento del cane, la storia della sua salute, gli alimenti regolarmente assunti, i trattamenti preventivi o terapeutici effettuati a casa. Le domande ai proprietari riguardavano 5 specifici fattori alimentari che potevano essere avvenuti. Questi erano: (1) l'ingestione di alimenti inusuali, (2) ingestione di avanzi di cucina, (3) assunzione di cibo dalla spazzatura, (4) se l'animale avesse avuto accesso ad un grande quantità di cibo – chiedendo per tutti e quattro gli eventi se avessero avuto luogo una settimana prima dell'ammissione in clinica. Inoltre, (5) si indagava se il cane ingerisse, routinariamente, avanzi di mensa. L'esposizione a qualsiasi combinazione di questi 5 fattori alimentari veniva inclusa nell'analisi. Hanno risposto al questionario 114 (58%) proprietari dei cani facenti parte dello studio e 113 (61%) di quelli dei cani di controllo.

Tabella 1. Risultati dell'analisi bivariata sulle potenziali associazioni tra pancreatite e dati estratti dalle cartelle cliniche e dalle interviste telefoniche ai proprietari. *durate la settimana prima dell'ammissione.

Associazione tra fattori dietetici e pancreatite nel cane			
Dati clinici		Interviste telefoniche ai proprietari	
Accertamento	Probabilità di sviluppare pancreatite	Accertamento	Probabilità di sviluppare pancreatite
Ingestione di alimento inusuale, includendo qualsiasi alimento che normalmente il cane non mangia	4.3 volte di più rispetto a cani senza questo tipo di anamnesi**	Ingestione di alimento inusuale *	6.1 volte di più comparando con il gruppo di controllo**
Cani sovrappeso	1.9 volte di più rispetto a cani di peso normale o sottopeso **	Ingestione di avanzi di cucina*	2.2 volte di più comparando con il gruppo di controllo**
Siero marcatamente lipemico	3.9 volte di più rispetto a cani senza siero marcatamente lipemico **	Accesso alla spazzatura*	13.2 volte di più comparando con il gruppo di controllo**
Diabete mellito	3.6 volte di più rispetto a cani senza diabete mellito**	Accesso a grandi quantità di cibo*	3.6 volte di più comparando con il gruppo di controllo** (non significativo)
Schnauzer nano	4.1 volte di più rispetto a cani d'altre razze**	Ingestione regolare di avanzi di mensa	2.2 volte di più comparando con il gruppo di controllo**

Una review dell'anamnesi medica (tabella 1) ha mostrato che i cani con una storia di assunzione di cibi inusuali, che includeva qualsiasi alimento che il cane di norma non mangia, avevano un rischio di sviluppare pancreatite 4.3 volte maggiore (dato significativo) rispetto ai cani che non presentavano questo tipo di storia alimentare. I cani in sovrappeso avevano un rischio di pancreatite 1.9 volte maggiore rispetto a cani di peso normale o sottopeso. L'analisi dei questionari telefonici ha pure identificato fattori dietetici associati a pancreatite. Ulteriori dati, non presenti in tabella 1 mostravano che (a) cani esposti a 1 o più dei 5 fattori dietetici considerati sviluppavano pancreatite 2.9 volte (dato significativo) di più rispetto a soggetti non esposti ad alcuno di questi fattori, (b) comparati con questi ultimi, i cani esposti a tutti e 5 i fattori dietetici avevano un rischio 11.4 (dato significativo) volte maggiore di sviluppo di pancreatite. Infatti 4 delle 5 variabili dietetiche erano significative, tutte eccetto "accesso a grande quantità di cibo". Dai risultati di questo studio è emerso che alcuni fattori dietetici erano significativamente associati a pancreatite nel cane. Sia la storia clinica che i dati raccolti attraverso i questionari hanno evidenziato come significativa l'ingestione di cibo inusuale/inappropriato, suggerendo che l'esposizione ad alimenti inusuali possa essere importante nella patogenesi della pancreatite. Su una base dietetica individuale, l'aver ingerito spazzatura la settimana prima dell'ammissione in clinica aveva la più alta probabilità di pancreatite (13.2 rapporto di probabilità). Le pattumiere contengono alimenti di bassa qualità ed includono ritagli di grasso e cibo avariato o scaduto. Il cibarsi di avanzi è risultato significativo nei questionari dei proprietari, ma non dai dati raccolti dalle cartelle cliniche.

Tenendo conto di questi risultati, sarebbe prudente suggerire di non variare la dieta, mantenendo quanto più costante il regime alimentare, per i cani con diagnosi di pancreatite cronica. Evitare di aggiungere qualsiasi avanzo alla dieta del cane, vigilare che il cane non cerchi cibo nei rifiuti, aspetti da raccomandare ai proprietari anche nei casi di pancreatite acuta (Shukla 2010), e se il cane quest'anno avesse somministrare gli alimenti in uso e raccomandati piuttosto che introdurre un altro tipo di alimento che potrebbe avere un alto contenuto di grassi.

Il contenuto di grassi nella dieta è stato precedentemente suggerito come causa di pancreatite nel cane, ma nello studio che ne attribuisce la possibile eziopatogenesi non era stato possibile misurare il contenuto in grassi di ogni alimento né il contenuto proteico. Tuttavia, basandoci sugli elementi disponibili sarebbe prudente suggerire la non somministrazione di avanzi, così come di qualsiasi cibo inusuale, non facente parte dell'alimentazione consigliata o proveniente dalla tavola.

1.b) Effetti del sovrappeso/obesità e della iperlipidemia nella pancreatite.

Come già osservato, si ritiene che i cani sovrappeso siano a maggior rischio di pancreatite (Lem et al 2008, Mansfield 2012a), questo può essere da associarsi all'ingestione di una dieta anormale per apporto in grassi (quantità e tipo di grassi: Lem et al 2008) o può indicare una generale predisposizione dell'eccessivo tessuto adiposo bianco (WAT) all'infiammazione (Mansfield 2012a). L'essere in stato di sovrappeso/obesità è caratterizzato da bassa, cronica, infiammazione: gli adipociti che si trovano nel grasso bianco si comportano come un organo endocrino attivo che secreta

una notevole varietà di ormoni e di fattori proteici che comunicano con il cervello ed i tessuti periferici (German et al 2010). Questa schiera di sostanze chimiche, definite adipochine, include: citochine (ad esempio il tumour necrosis factor alpha, l'interleuchina 1beta e l'interleuchina 6), adiponectine, leptine, chemochine e proteine di fase acuta (ad esempio proteina C-reattiva). Il WAT è quindi metabolicamente attivo ed è il più vasto organo endocrino dell'organismo ed è l'unico organo con un illimitato potenziale di crescita durante qualsiasi fase della vita.

Sebbene l'eccesso di peso sia spesso considerato un fatto predisponente non è tuttavia sempre ben definito. Una recente pubblicazione retrospettiva su 61 casi di pancreatite cronica ha riportato che il peso medio dei cani affetti non era significativamente differente da quello della popolazione di confronto (Bostrom et al 2013). Nell'uomo il sovrappeso con un elevato indice di massa corporea è associato con una peggiore prognosi in casi di pancreatite acuta, ma studi specifici non hanno investigato questo aspetto nelle pancreatiti a decorso cronico (Meier et al 2006).

Nell'uomo, diversi tipi di iperlipidemia sono stati associati a frequenti episodi di pancreatite ed una simile relazione è stata suggerita anche per il cane. L'iperlipidemia secondaria associata a ipotiroidismo, iperadrenocorticismo e diabete mellito può essere responsabile nel cane di un aumentato rischio di pancreatite (Xenoulis et al 2008). Nell'uomo, l'ipertrigliceridemia può anche essere l'effetto, invece che la causa, di pancreatite. Per i nostri pazienti canini vi è un vivo dibattito su causa ed effetto, ad esempio se i disordini endocrini, come il diabete mellito, possano direttamente predisporre alla pancreatite o se l'iperlipidemia associata a questo disordine endocrino possa giocare un ruolo. Negli Schnauzers nani, una razza per cui è nota una alta incidenza sia di ipertrigliceridemia idiopatica che di pancreatite, si è osservato un aumentato rischio di pancreatite quando la concentrazione sierica di trigliceridi supera i 900mg/dl, essendo il range di referenza 26-108 mg/dl (Xenoulis et al 2006). L'iperlipidemia è stata osservata anche in cani obesi, suggerendo una possibile spiegazione del fatto che tali soggetti siano più predisposti a pancreatite (Xenoulis et al 2008).

Una dieta a basso contenuto di grassi potrebbe essere d'aiuto, nel controllo dell'intake calorico, in soggetti con eccesso di peso corporeo e, se la causa di iperlipidemia o ipertrigliceridemia può essere curata in maniera medica, una dieta a basso apporto lipidico può aiutare nella gestione a lungo termine del paziente. La dieta dovrebbe apportare meno del 20% di calorie a derivazione dai grassi ed è stato suggerito che diete ricche di acidi grassi omega-3 possano tenere sotto controllo l'ipertrigliceridemia nell'uomo (Elliott 2005).

1.c) Il dolore nel cane: diete a basso contenuto lipidico integrate con enzimi pancreatici

La gestione del dolore a lungo termine è essenziale in pazienti con CP i quali soffrono di dolore cronico (Xenoulis et al 2008) per permettere un trattamento



Figura 5. Segno di dolore addominale craniale, "posizione di preghiera". Le zampe anteriori sono a terra, lo sterno è in basso (spesso a terra) e le zampe posteriori sono in stazione. Immagine cortesemente fornita dal prof. Michael Herttage, Cambridge Veterinary School, Cambridge, UK.

nutrizionale. Qualsiasi riduzione dell'intake calorico, dovuto a dolore, metterà il paziente a rischio di malnutrizione. All'esame fisico, il 27% dei cani con CP soffre di dolori addominali (fig 5) (Bostrom et al 2013). L'incidenza potrebbe anche essere maggiore se teniamo conto del fatto che il dolore addominale potrebbe anche essere modesto. In uno studio si è osservato che i cani divenivano più pronti al gioco e meno schizzinosi verso il cibo quando la loro dieta veniva modificata proponendo un alimento a basso contenuto di grassi: tutto ciò suggerisce che tali soggetti prima soffrissero di dolori addominali postprandiali (Watson et al 2010). Pertanto, è importante considerare l'accertamento della presenza di dolore e tenerlo sotto controllo con analgesici e con la dieta (Watson et al 2010, Watson 2013). E' stato suggerito che enzimi pancreatici esogeni possano essere d'aiuto nell'uomo e nel cane: essi inibiscono la secrezione di enzimi pancreatici attraverso un meccanismo di feedback negativo e questo potrebbe essere di beneficio nella gestione del dolore in corso di pancreatite cronica. Ma, nei cani come nell'uomo, mancano valide evidenze che supportino l'impiego di questi supplementi per ridurre il dolore postprandiale (Watson 2012).

2. ALTRI COMPONENTI DELLA DIETA: EVIDENZE PRATICHE PER IL LORO IMPIEGO NELLA PANCREATITE CRONICA

2.a) Digestione dei carboidrati: adattamento del cane domestico

Tipicamente una dieta a basso contenuto di grassi sarà ricca in carboidrati. Vi è evidenza che il cane possa far fronte ad alti (o più alti) livelli di questi nutrienti? Un recente articolo apparso su Nature, dedicato alla digestione dei carboidrati, chiariva come il cane si sia adattato divenendo capace di digerire più alti livelli di amidi rispetto al suo progenitore ancestrale, il carnivoro



Figura 6. Immagine con bario in cui si osserva un restringimento del duodeno del soggetto a causa del pancreas marcatamente fibrotico (vedi fig.7). Immagine cortesemente fornita dal dott. Michael Willard, Texas A&M University College of Veterinary Medicine & Biomedical Sciences, USA.

Figura 7. Il pancreas fortemente fibrotico che nella fig.6 causa restringimento duodenale

lupo (Axelsson et al 2013). L'addomesticamento del cane è stato accompagnato dalla selezione di tre geni chiave nella digestione dell'amido e questo adattamento ha permesso agli antenati degli attuali cani di passare ad una dieta ricca in carboidrati, che rappresenta il passo cruciale dell'addomesticamento. Nel cane, la digestione dell'amido procede attraverso 3 fasi. Fase 1: l'amido è scisso in maltosio ed altri oligosaccaridi dalle alfa-amilasi intestinali. L'uomo ha acquisito l'attività amilasica nella saliva (e nel pancreas). I cani non hanno attività amilasica nella saliva, tale attività è presente solo nel pancreas. Nel cane l'enzima alfa-2B-amilasi è codificato dal gene AMY2B che, rispetto al lupo, è espresso in maniera 28 o 4.7 volte maggiore nel pancreas e nel siero rispettivamente. Fase 2: gli oligosaccaridi sono successivamente idrolizzati da maltasi-glucoamilasi (MGAM), sucralasi ed isomaltasi per formare glucosio. Il gene dell'MGAM può possedere variazioni genetiche a selettivo vantaggio del cane e, se comparato con il lupo, il cane ha un'espressione media del gene MGAM ≈ 12 volte maggiore nel pancreas e di media ≈ 2 -volte più alto turnover maltosio-glucosio. Fase 3: il glucosio viene trasportato attraverso le membrane plasmatiche dal sodio/glucosio cotrasportatore 1 (SGLT1). Molto probabilmente la modificazione di SGLT1 vista nel cane (aumentata capacità di uptake del glucosio) rappresenta un ulteriore passo dell'addomesticamento. L'articolo non stabilisce quali livelli di amido il cane sia in grado di digerire, ed i cani studiati erano privi di patologie pancreatiche; questi dati possono aiutare a comprendere perché il cane sia apparentemente in grado di far fronte ai i livelli di amido che si trovano nelle diete a basso livelli di grassi.

2.b) Effetti della pancreatite sull'intestino: ruolo della fibra fermentescibile e dei probiotici

Nelle prime fasi della pancreatite acuta possono osservarsi ipovolemia, a causa del vomito, diarrea ed anoressia, che possono risultare in problemi alla circolazione splanchnica che a loro volta possono grandemente contribuire al perpetuarsi dello stato infiammatorio della pancreatite: la circolazione epatosplanchnica assorbe il 20-30% del getto cardiaco (Mansfield 2012b). La circolazione splanchnica quindi decresce a causa dello shock ipovolemico e come risultato può avvenire ischemia dell'intestino (Mansfield 2012b). La permeabilità dell'intestino aumenta, vi è un'acidosi mucosale ed il tutto porta ad un aumentata apoptosi degli enterociti (il processo di morte cellulare programmata) e al diminuire del trasporto dei nutrienti da parte delle cellule epiteliali intestinali. Lo strato costituito dall'epitelio intestinale è considerato la parte più importante della barriera intestinale. Essa è rappresentata da un solo strato soggetto a disturbi del microcircolo. La barriera intestinale non è soltanto questo semplice strato di epitelio, ma essa include anche la microflora intestinale, la motilità intestinale normale, gli enzimi digestivi, lo strato della mucosa, lo stato endoteliale, il tessuto linfoide associato alla mucosa e l'asse intestino-fegato. Nella pancreatite cronica viene compromessa la barriera epiteliale, o qualsiasi altro componente della barriera intestinale, e bisognerà allora cercare di intervenire con la formulazione della dieta. L'intestino può anche involontariamente essere coinvolto a causa dell'infiammazione cronica in corso di CP (fig. 6 e 7).

Polpa di bietola può essere inclusa in una dieta a basso contenuto di grassi come fonte di fibra fermentescibile per supportare e riparare la barriera mucosale (Reinhart e Sunvold 1996). La polpa di bietola viene fermentata dai batteri intestinali ed i risultanti acidi grassi a catena corta (SCFAs) possono nutrire le cellule epiteliali che rivestono la mucosa, specialmente quelle del colon che possono usare SCFAs come fonte preferenziale d'energia (Sunvold et al 1995). L'inclusione della polpa di bietola, a bassi livelli (e.g. 2% fibra grezza), non dovrebbe comportare il rischio di interferire con l'attività enzimatica (Duggan et al 2010) o con l'assorbimento dei grassi (Steiner 2008). Il pancreas normalmente secerne una grande quantità di bicarbonato, prodotto delle cellule centroacinarie necessario per tamponare gli acidi gastrici. Se la pancreatite cronica causa una mancanza di bicarbonato questo porterebbe ad un decremento del pH duodenale che può avere effetti sul brush border e sull'attività degli enzimi pancreatici stessi o su quella della microflora (Steiner 2008).

I prebiotici, frutto-oligosaccaridi (FOS), possono essere d'aiuto per la salute del lume gastrointestinale. Questa fibra unica potenzia la salute intestinale contribuendo a mantenere l'equilibrio tra batteri benefici e potenzialmente patogeni (Reinhart e Sunvold 1996). Lo scopo è quello di ripristinare una salutare popolazione batterica all'interno del lume intestinale.

3. CHE DIETA SOMMINISTRARE

La modificazione della dieta è considerata la componente clinica più importante nella gestione a lungo termine dei cani con CP (Xenoulis et al 2008). Ci sono alcune caratteristiche nutrizionali che la dieta dovrebbe comprendere (tabella 2). L'iperlipidemia e l'obesità sono entrambe fattori di rischio per lo sviluppo di CP ed entrambe queste condizioni possono, in molti casi, essere tenute sotto controllo con la dieta. Queste considerazioni suggeriscono l'adozione di una dieta a restrizione per l'apporto in grassi, ovvero contenga <10% di grassi sulla sostanza secca (Xenoulis

et al 2008). Il cibo proveniente dalla tavola e i premi ad alto contenuto di grassi sono da evitare (Xenoulis et al 2008, e tabella 1). Infatti, per i cani con CP, indipendentemente dal fatto che siano iperlipidemici o meno, una restrizione dei grassi è da raccomandarsi per tutta la durata della vita. (Williams 1996). La dieta Eukanuba Veterinary Diet Intestinal per cani (fig 4, tabella 3) è stata raccomandata in pubblicazioni con peer review dedicate alla CP (Watson 2012) così come in altri articoli (Watson 2013). Questa dieta, nella sua formulazione secca, possiede solo il 10% di grassi e tale provvede al 25% delle calorie totali. E' anche disponibile una formulazione umida (tabella 4); da notare che il contenuto in grassi della versione umida in scatola differisce da quello dell'equivalente dieta secca. La somministrazione di una dieta povera di grassi è stata associata con un miglioramento del comportamento dei cani affetti da CP e questo suggerisce che in essi si assista ad un alleviarsi del dolore postprandiale (Watson et al 2010).

Una restrizione proteica può essere di beneficio nel cane con CP perché gli aminoacidi stimolano la secrezione pancreatica. Sono stati raccomandati livelli di proteine tra il 15 e il 30% (sulla sostanza secca) (Davenport et al 2000).

FEDIAF 2013 fornisce un livello consigliato per le proteine pari a **40g/1000kcal** (9.56g/MJ). Questo valore è stato incrementato a 45g/1000kcal (10.8g/MJ) per coprire i fabbisogni dei cani anziani. **Questo è equivalente a 18g per 100g DM** (10.8 g/MJ). Per EVD Intestinal, formulazione secca, tale valore è pari a 66g/1000kcal e per la formulazione umida a 76. Il 15% sulla sostanza secca rappresenta un valore abbastanza basso, in particolare se il soggetto manifesta una malnutrizione sul versante dell'energia fornita dalle proteine, ed in realtà le diete a basso contenuto di lipidi non dovranno avere un contenuto proteico troppo basso, per non incorrere in problemi relativi ad una non sufficiente apporto proteico. Hill's i/d low fat ha il 23.5% di proteine o 71g/1000kcal,

Caratteristiche	Beneficio
Bassa % di grassi ≈10% sostanza secca	Riduce lo stress ed il lavoro pancreatico <i>Un ridotto livello può essere d'aiuto nel mantenimento del peso nei pazienti in sovrappeso</i>
Moderato contenuto proteico % ≈15-30% sostanza secca	Riduce la stimolazione del pancreas <i>Richiesta per impedire malnutrizione dovuta a scarsità di proteine</i>
Alta digeribilità	Favorisce la riduzione del lavoro dell'apparato gastrointestinale
Acidi grassi Omega-3	Di aiuto nel tenere sotto controllo l'infiammazione cellulare
Fibra fermentescibile: polpa di bietola <i>Basso livello di fibra</i>	Favorisce l'integrità dell'epitelio intestinale <i>Bassi livelli riducono il rischio di interferire con l'attività enzimatica e l'assorbimento dei grassi</i>
FOS (<i>Fruttooligosaccaridi</i>)	Di aiuto in caso di dismicrobismo intestinale
MOS (<i>Mannanooligosaccaridi</i>)	Di aiuto in caso di batteri potenzialmente patogeni nel lume intestinale

Tabella 2. Caratteristiche chiave dell'approccio nutrizionale nella gestione della CP nel cane.

Hill's i/d ha il 23.5% vale a dire 65g/1000kcal (w/d si avvicina a 18.1% di proteine sulla sostanza secca o 51g/1000kcal). La dieta RC Gastrointestinal low fat ha il 22% di proteine o 63g/1000kcal.

Nel paziente umano con CP, il malassorbimento dei grassi rappresenta un problema clinico maggiore rispetto a quello dei carboidrati e delle proteine. Ciò è dovuto al fatto che nell'ileo vengono mantenuti alti livelli di attività delle di amilasi (74%) e della tripsina (20-30%), comparati con il solo 1% delle lipasi (Duggan et al 2010). *Nel cane con CP si verifica la stessa cosa?* Alla luce di quanto esposto, nei pazienti umani con CP, vengono raccomandati pasti a normale contenuto di grassi, con il 30% delle calorie provenienti da essi (Meier et al 2006, Duggan et al 2010). Alcune raccomandazioni includono livelli di grassi più bassi, con il 20-25% delle calorie totali provenienti dai grassi, o addirittura diete a basso apporti di grassi (Banks et al 2010): le raccomandazioni dietetiche nell'uomo normale vanno da un minimo intake totale del 15-20% sull'energia totale fornita dal cibo, con un massimo del 30-35% (FAO/WHO 2008). Lo scopo più importante nella dieta umana è agire sul malassorbimento e prevenire la malnutrizione e da ciò dovrebbero risultare una riduzione della steatorrea (un importante obiettivo del trattamento) ed un adeguato intake dell'energia totale (Meier et al 2006). Perciò nell'uomo è anche comune l'impiego di enzimi pancreatici, trattamento prescritto a più del 70% dei pazienti (Burton et al 2011). Infatti l'80% dei pazienti umani può essere trattato adeguatamente con una dieta normale (30% di calorie dai grassi) ed un supplemento di enzimi pancreatici (Meier et al 2006). Tuttavia, una review sistematica sulla somministrazione di supplemento enzimatico in pazienti con pancreatite cronica e steatorrea ha

dimostrato che il supplemento enzimatico migliorava l'assorbimento dei grassi se comparato con un placebo, ma il malassorbimento dei grassi non era completamente eradicato e così pure la steatorrea (Waljee et al 2009). Infine, nei pazienti umani con CP viene anche raccomandata una dieta ricca di carboidrati e proteine, sebbene i carboidrati debbano essere limitati in caso di diabete.

La somministrazione di trigliceridi a media catena (MCTs: acidi grassi a 8-10 atomi di carbonio esteri del glicerolo) è stata proposta nel cane in quanto stimola una secrezione di colecistochinina minima, riducendo al stimolazione pancreaticata. Pertanto, in una dieta per pancreatite, il tipo di grasso da incorporarsi potrebbe essere più importante del contenuto in grassi totale, ma a tutt'oggi non si sa se gli MCTs possano essere di beneficio nella pancreatite del cane (James et al 2009). Una dieta low-fat, 5% grezzo fat 'as fed', ed un supplemento di enzimi pancreatici e MCT (medium chain triglyceride oil[®] at 0.5mL/kg: James et al 2009) ha prodotto una minima stimolazione pancreaticata in cani sani (ma in maniera non significativa se comparata con altre diete considerate nello studio), ma l'effetto di questa dieta in soggetti con pancreatite è ancora sconosciuto (James et al 2009). Uno studio più recente, ha impiegato la stessa combinazione dietetica, a 5% di grassi, in cani con pancreatite acuta e grave per stabilire la migliore opzione nutrizionale in questi casi (Mansfield et al 2011). La dieta ha agito bene in soggetti con febbre quando somministrata per via enterale, se comparata con la nutrizione parenterale. Nell'uomo con pancreatite cronica, per favorire il recupero del peso, in particolare in presenza di steatorrea, può essere utile un supplemento con

Caratteristiche (dieta secca)	Beneficio
10% di grassi sul tal quale	Riduce il lavoro del pancreas e aiuta la funzione digestive che può essere compromessa
23% di proteine sul tal quale <i>Ingredienti d'origine animale, pollo e tacchino secco ed uova intere disidratate</i>	Il moderato livello di proteine può favorire la riduzione della stimolazione pancreaticata ed è richiesto per la normale sintesi proteica e per il turnover
Acidi grassi Omega-3	Di aiuto nel tenere sotto controllo l'infiammazione cellulare
Polpe di bietola (1.7% fibra grezza)	Un moderato contenuto di fibra fermentescibile produce energia per le cellule del colon
FOS (<i>Fruttooligosaccaridi</i>)	I prebiotici che contribuiscono alla salute gastrointestinale aiutano anche a mantenere l'equilibrio tra batteri benefici e potenzialmente patogeni
MOS (<i>Mannanoligosaccaridi</i>)	Lega i batteri potenzialmente patogeni prevenendo la loro adesione alla parete intestinale e favorendo la loro eliminazione con le feci
Sistema DentalCare	Contribuisce a ridurre la formazione del tartaro
Contenuto energetico 3469 Kcal/kg <i>Energia metabolizzabile: Atwater</i>	Energia ridotta per controllare il peso

Tabella 3. Eukanuba Veterinary Diet Intestinal per cani (formulazione secca). Benefici nutrizionali nel controllo dei disordini intestinali

MCTs (Duggan et al 2010). Gli MCTs richiedono una digestione minima e sono assorbiti anche in assenza di lipasi pancreatiche.

In medicina umana è generalmente raccomandato un basso contenuto di fibra in quanto la fibra può adsorbire gli enzimi e quindi ritardare l'assorbimento delle sostanze nutrienti (Duggan et al 2010). Diete ad alto contenuto di fibra dovrebbero essere evitate dato che la fibra può interferire con l'assorbimento dei grassi (Steiner 2008).

4. COME NUTRIRE: INFORMAZIONI PRATICHE

In generale la somministrazione della dieta per via orale non è controindicata in pazienti con pancreatite lieve o moderata e senza vomito (Xenoulis et al 2008). Se il vomito è grave ed esiste il rischio di una polmonite *ab ingestis* l'assunzione orale di cibo e di acqua può essere omessa per 12-24 ore fino alla scomparsa del vomito. Dopo questo periodo, si possono cominciare ad introdurre piccoli quantitativi di acqua e, se il vomito non riappare, si possono reintrodurre anche piccole quantità di una dieta povera di grassi (Xenoulis et al 2008).

Al giorno 1 si può somministrare 1/3 del fabbisogno calorico giornaliero seguito dai 2/3 al giorno 2 e infine dal fabbisogno giornaliero pieno al giorno 3. Pasti piccoli e frequenti saranno più indicati che un singolo ampio pasto in quanto lo stomaco risponde alla distensione gastrica con stimolazione del pancreas che è parte integrante della fase gastrica della digestione. Se non viene ingerito cibo per più di 3 o 4 giorni la nutrizione enterica è fortemente raccomandata.

5. PANCREATITE CRONICA ED EPI E/O DIABETE MELLITO

5.a) Malattie esocrine ed endocrine associate a pancreatite cronica

Dopo la guarigione da una pancreatite acuta i cani sono soggetti ad un rischio maggiore di sviluppo di pancreatite subclinica che può essere a sua volta un rischio per le funzioni esocrine ed endocrine del pancreas (Sinclair et al 2006). Lo sviluppo di un'insufficienza pancreatica esocrina (EPI) o di diabete mellito (DM) nel cane con pancreatite cronica si osserva quando avviene la perdita di approssimativamente il 90% del tessuto esocrino o endocrino che comporta considerevole distruzione di tessuto e cirrosi pancreatiche (Watson e Bunch 2009). Molti cani non hanno vita lunga dopo lo sviluppo di queste co-patologie (Watson 2012). La coesistenza di insufficienza pancreatica esocrina e di diabete mellito negli animali è altamente suggestiva di pancreatite cronica come causa sottesa (Xenoulis et al 2008).

Diabete: l'evidenza istologica di pancreatite cronica è stata riportata nel $\approx 28\%$ di cani diabetici (Alejandro et al 1998), $\approx 50\%$ (Anderson e Low 1965) e la pancreatite acuta è stata diagnosticata nel 13% di cani con DM

	Eukanuba Veterinary Diets Intestinal Formula per cani: formulazione secca	Eukanuba Veterinary Diets Intestinal Formula per cani: formulazione umida
% grassi sul tal quale	10	4.5
% grassi sulla sostanza secca	10.8	19.5
Grassi g/1000kcal	28.8	43
Proteine % sul tal quale	23	8
Proteine % sostanza secca	25	34.7
Proteine g/1000kcal	66.3	76.4
% distribuzione calorica di energia metabolizzabile	25% calorie da grassi 23% calorie da proteine 52% calorie da carboidrati	38% calorie da grassi 27% calorie da proteine 35% calorie da carboidrati

Tabella 4. Analisi e valori energetici di grassi e proteine delle formulazioni secca ed umida di Eukanuba Veterinary Diet Intestinal Formula per Cani

(Hess et al 2000). Nel 19% dei cani con pancreatite cronica confermata istologicamente era anche presente in anamnesi diabete mellito (Bostrom et al 2013) ed in un altro studio l'incidenza del diabete mellito era pari al 36% (Watson 2010). È molto probabile che la pancreatite cronica nel suo stadio finale contribuisca in maniera importante alla comparsa del diabete mellito (Watson 2012). Nell'uomo, il diabete è stato riportato come complicanza nel 30-50% dei pazienti con pancreatite cronica (Duggan et al 2010).

Insufficienza pancreatica esocrina: è stato riportato che il 36% di cani in cui era stata diagnosticata EPI, in un periodo di 3 anni, avevano alla base una pancreatite piuttosto che una atrofia degli acini pancreatici (Watson 2003). Uno studio più recente ha riscontrato la stessa incidenza di EPI (5 soggetti su 14) in cani con pancreatite cronica (Watson 2010). Questo suggerisce che la pancreatite cronica è probabilmente la seconda più importante causa di EPI nei cani preceduta solo dalla più comune atrofia acinare pancreatica (fig. 8) e questa elevata incidenza può anche indicare che la pancreatite cronica è una patologia sotto-diagnosticata che porta a EPI nel cane. Pertanto le indagini diagnostiche per la pancreatite cronica devono essere considerate nell'ambito dei rilievi clinici in casi di EPI, in particolare in quei cani che non rispondono alle terapie mediche standard per EPI e che vanno incontro a cachessia

progressiva. La pancreatite nel suo stadio finale è riconosciuta anche nell'uomo come causa di EPI.

5.b) Raccomandazioni dietetiche per cani con pancreatite cronica che mostrino EPI e/o diabete mellito

In casi di associazione di CP e EPI può essere impiegata una dieta a basso contenuto in grassi (fig.4): in caso di diagnosi di EPI è anche indicato l'impiego di un supplemento enzimatico (Watson 2012) (fig. 9). È importante valutare anche i livelli sierici di cobalamina perché il fattore intrinseco, necessario per l'assorbimento della vitamina B₁₂, è principalmente d'origine pancreatica esocrina, mentre nell'uomo è secreta soprattutto dalla mucosa gastrica (Steiner 2008). I segni clinici di deficienza di cobalamina sono poco definiti nel cane con EPI, tuttavia è consigliata la somministrazione di cobalamina per via parenterale. Nei gatti con EPI la presenza di ipocobalaminemia può perpetuare la diarrea.

Nei cani con CP e DM non è raccomandata una dieta stretta (Watson 2013). Questo è in parte dovuto al fatto che si pensa che un alto contenuto di fibra possa interferire con l'attività enzimatica (Duggan et al 2010) e con l'assorbimento dei grassi (Steiner 2008). Al management medico standard del diabete è opportuno affiancare la somministrazione di una dieta low-fat (Watson et al 2010).

Tabella 5. Gestione dietetica nell'uomo e nel cane con pancreatite cronica: schema riassuntivo di quanto riportato in letteratura.

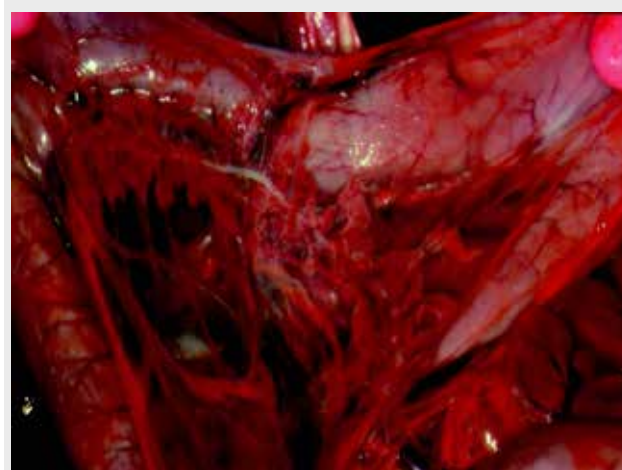
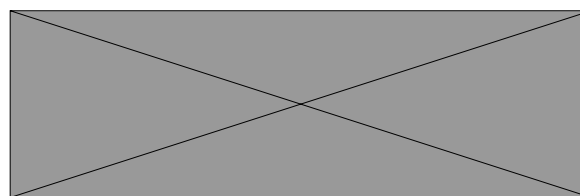


Figura 8. Insufficienza pancreatica esocrina. Sulla sinistra si osserva una minimale presenza di tessuto pancreatico. Immagine cortesemente fornita da prof Michael Herrtage, Cambridge Veterinary School, Cambridge, UK.

Per gentile concessione di:



Si ringrazia per la traduzione la Prof.ssa Valeria Grieco



Figura 9. Una cagna di 22 mesi, incrocio di Pastore Tedesco, con diagnosi di EPI e overcrescita batterica intestinale. Era stata trattata con supplementi di enzimi pancreatici, oassitetracicline e Eukanuba Veterinary Diet Intestinal per cani. L'immagine a sinistra si riferisce all'inizio del trattamento quando pesava 16 kg. L'immagine successiva, a destra, si riferisce al follow up di circa 4 mesi dopo, quando la cagna aveva recuperato 5 kg di peso. Immagine cortesemente fornita dal dott. Ed Hall, University of Bristol Veterinary School, UK.

Raccomandazioni in Umana	Raccomandazioni in Veterinaria
<i>Diete con il 30% di calorie derivate dai grassi (Meier et al 2006)</i>	<i>Diete a basso contenuto di grassi (Williams e Steiner 2005, Xenoulis et al 2008, Watson et al 2010)</i>
<i>Evitare di mangiare troppo e prevedere piccoli pasti (Banks et al 2010) – necessità di definire la quantità di cibo ottimale (Banks et al 2010)</i>	<i>Impedire l'accesso ai rifiuti (Lem et al 2008, Shukla 2010) Evitare alimenti inusuali (Lem et al 2008) Evitare un unico pasto al giorno?</i>
<i>Limitare il consumo proteico, che sia modesto in modo da evitare sovrastimolazione di colecistochinina (Banks et al 2010)</i>	<i>Livelli proteici tra 15 e 30% (sulla Sostanza Secca) sono stati raccomandati per ridurre la stimolazione pancreatica (Davenport et al 2000)</i>
<i>Evitare l'alcol (Stevens et al 2004)</i>	<i>Evitare avanzi di mensa (Lem et al 2008)</i>
<i>Evitare diete ad alto contenuto di grassi (Stevens et al 2004)</i>	<i>Evitare premi molto grassi. Usare come premio cibi a basso contenuto in grassi.</i>
<i>Curare l'ipetrigliceridemia (Duggan et al 2010)</i>	<i>Curare l'iperlipidemia (Xenoulis et al 2008)</i>
<i>Controllo del peso (tipicamente perdita di peso: Meier et al 2008)</i>	<i>Controllo del peso (sovrappeso/sottopeso; Xenoulis et al 2008)</i>
<i>Garantire un adeguato intake di energia. L'80% dei pazienti con dieta normale e supplemento pancreatico (Meier et al 2006). Aggiungere con trigliceridi a media catena (Duggan et al 2010)</i>	<i>Somministrazione, in frequenza, regolare con dieta a basso contenuto in grassi – integrazione con tricliceridi a media catena? (James et al 2009, Mansfield et al 2011)</i>
<i>Antiossidanti per aiutare a ridurre il dolore (Bhardwaj et al 2009)</i>	<i>Diete a basso contenuto di grassi aiutano a ridurre il dolore postprandiale (Watson et al 2010). Supplemento enzimatico per ridurre il dolore?</i>
<i>Supplemento enzimatico (Meier et al 2006, Waljee et al 2009, Banks et al 2010)</i>	<i>Supplemento enzimatico, specialmente se viene diagnosticata EPI (Watson 2010)</i>
<i>Supplemento vitaminico (Duggan et al 2010)</i>	<i>Cobalamina per via parenterale in caso di basso livello di B₁₂ (Steiner 2008, Steiner 2013)</i>

BIBLIOGRAFIA

- Alejandro R, Feldman EC, Shienvold FL, Mintz DH (1998). Advances in canine diabetes mellitus research: etiopathology and results of islet transplantation. *J Am Vet Med Assoc* 193:1050-1055.
- Anderson NV, Low DG (1965). Disease of the canine pancreas: a comparative summary of 103 cases. *Anim Hosp* 1: 189-194
- Argenzio R A (2004). Secretions of the stomach and accessory glands. In: *Duke's Physiology of Domestic Animals*. 12th ed. Ed. Reece WO. Cornell University Press. Chapter 25: 405-418.
- Axelsson E, Ratnakumar A, Arendt ML, Maqbool K, Webster MT, Perloski M, Liberg O, Arnemo JM, Hedhammar A, Lindblad-Toh K (2013). The genomic signature of dog domestication reveals adaptation to a starch-rich diet. *Nature* 495:360-364.
- Banks PA, Conwell DL, Toskes PP (2010). The management of acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol* 6; issue 2, Suppl 5: 1-16.
- Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, Saraya A, Tandon RK, Acharya SK (2009). A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 136:149-159.
- Bostrom BM, Xenoulis PG, Newman SJ, Pool RR, Fosgate GT, Steiner JM (2013). Chronic pancreatitis in dogs: a retrospective study of clinical, clinicopathological, and histopathological findings in 61 cases. *Vet J* 195:73-79.
- Burton F, Alkaade S, Collins D, Muddana V, et al (2011). Use and Perceived Effectiveness of Non-analgesic Medical Therapies for Chronic Pancreatitis in the United States. *Aliment Pharmacol Ther.* 33:149-159.
- Davenport DJ, Remillard RL, Simpson KW, et al (2000). Gastrointestinal and exocrine pancreatic disease. In: *Small Animal Clinical Nutrition*. 4th ed. Eds. Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL, Roudebush P. Mark Morris Institute, Marcelline, MO: 725-810.
- Duggan S, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway P, Conlon K (2010). Nutrition treatment of deficiency and malnutrition in chronic pancreatitis: a review. *Nutr Clin Prac* 25: 362-370.
- Elliott D (2005). Dietary and medical considerations in hyperlipidemia. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6th ed. Eds. Ettinger SJ and Feldman EC. Elsevier Inc. Chapter 160: 592-595.
- Evans HE (1993). The pancreas. In: *Miller's Anatomy of the dog*. 3rd ed. Ed. Evans HE. Saunders, Philadelphia, USA: 458-462.
- FAO/WHO (2008). Interim summary of conclusions and dietary recommendation on total fat and fatty acids. From the joint FAO/WHO expert consultation on fats and fatty acids in human nutrition. WHO, Geneva, November: 10-14.
- German AJ, Ryan VH, German AC, Wood IS, Trayhurn P (2010). Obesity, its associated disorders and the role of inflammatory adipokines in companion animals. *Vet J* 185: 4-9.
- Haig THB (1970). Pancreatic digestive enzymes: influence of a diet that augments pancreatitis. *J Surg Res* 10: 601-607.
- Hess RS, Saunders HM, Van Winkle TJ, Ward CR (2000). Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998). *JAVMA* 217: 1166-1173.
- James FE, Mansfield CS, Steiner JM, Williams DA, Robertson ID (2009). Pancreatic response in healthy dogs fed diets of various fat compositions. *Am J Vet Res* 70:614-618.

18. Lem KY, Fosgate GT, Norby B, Steiner JM (2008). Associations between dietary factors and pancreatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 233: 1425-1431.
19. Mansfield CS, James FE, Steiner JM, Suchodolski JS, Robertson ID, Hosgood G (2011). A Pilot Study to Assess Tolerability of Early Enteral Nutrition via Esophagostomy Tube Feeding in Dogs with Severe Acute Pancreatitis. *J Vet Intern Med* 25:419-425.
20. Mansfield CS (2012a). Acute pancreatitis in dogs: advances in understanding, diagnostics, and treatment. *Top Companion Anim Med* 27:123-132.
21. Mansfield CS (2012b). Pathophysiology of acute pancreatitis: potential application from experimental models and human medicine to dogs. *J Vet Intern Med* 26: 875-887.
22. Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, Macfie J; Löser C, Keim V (2006). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. *Clin Nutr* 25:275-284.
23. Newman S, Steiner J, Woosley K, Barton L, Ruaux C, Williams D (2004). Localization of pancreatic inflammation and necrosis in dogs. *J Vet Intern Med* 18:488-493.
24. Penninck DG, Zeyen U, Taeymans ON, Webster CR (2013). Ultrasonographic measurement of the pancreas and pancreatic duct in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 74:433-437.
25. Power ML, Schulkin J (2008). Anticipatory physiological regulation in feeding biology. *Appetite* 50: 194-206.
26. Reinhart GA, Sunvold GD (1996). The role of diet in the treatment of gastrointestinal disease in dogs. In: *New discoveries in canine gastrointestinal disease*. North Amer. Vet. Conf: 23-27.
27. Shukla A (2010). Acute pancreatitis attributed to dietary indiscretion in a female mixed breed canine. *Can Vet J* 51: 201-203.
28. Sinclair JG, Fleeman LM, Rand JS, Williams DA, Steiner JM (2006). Continuing pancreatic inflammation or reduced exocrine pancreatic function are common in dogs after acute pancreatitis. In: *Research Abstract Program of the 24th Annual ACVIM Forum*, Louisville, KY, May 31st-June 3: Abstract 143, page 750.
29. Steiner (2008). Exocrine pancreas. In: *Small Animal Gastroenterology*. Ed. Steiner JM. Schlutersche Verlagsgesellschaft mbH & Co.KG, Hannover. Chapter 8: 283-307.
30. Steiner (2013). Metabolic consequences of gastrointestinal disease. In: *Proceedings of the 23rd ECVIM-CA Congress*, Liverpool, UK, 12th - 14th September: 165-167.
31. Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G (2004). Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments. *Am J Gastroenterol* 99: 2256-2270.
32. Sunvold GD, Fahey Jr GC, Merchen NR, et al (1995). Dietary fiber for dogs: IV. In vitro fermentation of selected fiber sources by dog fecal inoculum and in vivo digestion and metabolism of fiber-supplemented diets. *J Anim Sci* 73: 1099-1109.
33. Waljee AK, Dimagno MJ, Wu BU, Schoenfeld PS, Conwell DL (2009). Systematic review: pancreatic enzyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 29:235-246.
34. Watson PJ (2003). Exocrine pancreatic insufficiency as an end stage of pancreatitis in four dogs. *J Small Anim Pract* 44:306-312.
35. Watson PJ and Bunch SE (2009). The exocrine pancreas. In: *Small Animal Veterinary Medicine*. 4th ed. Eds. Nelson RW and Couto CG. Mosby Elsevier. Chapter 40: 541-606.
36. Watson PJ, Archer J, Roulois AJ, Scase TJ, Herrtage ME (2010). Observational study of 14 cases of chronic pancreatitis in dogs. *Vet Rec* 167: 968-976.
37. Watson PJ (2012). Chronic pancreatitis in dogs. *Topics Comp Animal Med* 27: 133-139.
38. Watson PJ (2013). Chronic pancreatitis in the dog: the rediscovery of a forgotten disease. In: *Eukanuba Veterinary Diets Symposium proceedings*, Norway, 24th-26th September: 7-16.
39. Williams DA (1996). The pancreas. In: *Small Animal Gastroenterology*. 2nd ed. Eds. Strombeck DR, Guilford WG, Center SA, et al. WB Saunders, Philadelphia: 381-410.
40. Williams DA and Steiner JM (2005). Canine exocrine pancreatic disease. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6th ed. Eds. Ettinger SJ and Feldman EC. Elsevier Inc. Chapter 232: 1482-1488.
41. Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS (2007). Chronic pancreatitis: Challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis and therapy. *Gastroenterology* 132: 1557-1573
42. Xenoulis PG, Suchodolski JS, Ruaux CG, Swim ES, Steiner JM (2006). Association between serum triglyceride and canine pancreatic lipase immunoreactivity (cPLI) concentration in Miniature Schnauzers. In: *Research Abstract Program of the 24th Annual ACVIM Forum*, Louisville, KY, May 31st-June 3rd: Abstract 144, page 750-751.
43. Xenoulis PG, Suchodolski JS, Steiner JM (2008). Chronic pancreatitis in dogs and cats. *Comp Cont Educ Vet* 30: 166-181.
44. Yago MD, Martinez-Victoria E, Huertas JR, et al (1997). Effects of the amount and type of dietary fat on exocrine pancreatic secretion in dogs after different periods of adaptation. *Arch Physiol Biochem* 105: 78-85.