

EMERGENZE ENDOCRINE (Parte prima) DISORDINI DEL PANCREAS ENDOCRINO*

DEBORAH S. GRECO, DVM, PhD
Colorado State University

Nella clinica dei piccoli animali, i disordini pancreatici sono spesso causa di emergenze. Nel presente lavoro vengono considerati i segni clinici e le terapie mediche immediate delle emergenze legate a innalzamenti o abbassamenti della glicemia.

CHETOACIDOSI DIABETICA Fisiopatologia

La chetoacidosi diabetica probabilmente rappresenta l'emergenza endocrina più comune nella clinica dei piccoli animali. Il diabete mellito consegue a condizioni di alterata utilizzazione del glucosio, aumentata gluconeogenesi e aumentata glicogenolisi epatica. La minore utilizzazione periferica del glucosio comporta un suo accumulo nel siero a cui consegue la comparsa di diuresi osmotica. Quest'ultima è causa di polidipsia e l'assunzione inadeguata di liquidi provoca disidratazione.

L'insulina svolge funzioni anaboliche; pertanto, un deficit della sostanza induce il catabolismo delle proteine e contribuisce allo sviluppo dei segni clinici di dimagrimento e atrofia muscolare. In conseguenza del catabolismo proteico, gli aminoacidi vengono utilizzati dal fegato per favorire la gluconeogenesi. Gli ormoni dello stress, quali cortisolo e adrenalina, stimolano rispettivamente il catabolismo proteico e la glicogenolisi.¹

Alcune fra le modificazioni più evidenti associate allo stato di chetoacidosi diabetica riguardano il metabolismo lipidico. Data l'accresciuta attività lipasica, il tessuto adiposo viene degradato più velocemente in acidi grassi non esterificati e anche l'assimilazione di questi ultimi da parte del fegato, che dipende dalla velocità della lipolisi, subisce un'accelerazione.² Gli acidi grassi non esterificati vengono riversati nel torrente circolatorio e rilasciati al fegato per essere incorporati nei trigliceridi oppure essere utilizzati in sede extraepatica come substrati ossidativi.¹

In caso di deficit insulinico, il metabolismo lipidico nel

fegato viene alterato e gli acidi grassi non esterificati vengono convertiti in acetil-coenzima A anziché essere incorporati nei trigliceridi. L'acetil-coenzima A si accumula nel fegato e viene convertito in acetoacetyl-coenzima A e successivamente in acido acetoacetico. Infine, a livello epatico inizia la produzione di grandi quantità di acido acetoacetico, β -idrossibutirrato e acetone.^{1,2}

Quando il deficit insulinico culmina nella chetoacidosi diabetica, l'accumulo di chetoni e acido lattico nel sangue e la perdita di elettroliti e acqua per via urinaria induce stati di grave disidratazione, ipovolemia, acidosi metabolica e shock. Quando le condizioni di chetonemia e iperglicemia stimolano la zona chemiorecettoriale, si verifica la comparsa di nausea, anoressia e vomito che contribuiscono a mantenere la disidratazione indotta dalla diuresi osmotica. Quest'ultima e la chetonuria provocano la perdita di sodio e potassio per via urinaria, aggravando l'ipovolemia e la disidratazione. Infine, lo stato di grave disidratazione può essere all'origine di iperviscosità, tromboembolismo, grave acidosi metabolica, insufficienza renale e infine morte.

Diagnosi

Negli animali con chetoacidosi diabetica acuta, i segni clinici sono estremamente gravi. In questi cani e gatti, l'anamnesi riferisce tipicamente episodi di anoressia, debolezza, depressione e vomito che sono stati preceduti da polidipsia, poliuria e perdita di peso.^{3,4} Gli animali che soffrono di chetoacidosi diabetica spesso vengono portati alla visita in stato di shock.

I reperti dell'esame clinico comprendono depressione, tachipnea, disidratazione, debolezza e vomito.^{3,4} Nei gatti affetti da diabete è possibile riscontrare ittero clinicamente manifesto conseguente ad emolisi, lipidosi epatica, ostruzione biliare secondaria a pancreatite o episodi di pancreatite acuta. I segni gastroenterici (ad es. vomito, distensione addominale e dolore addominale) sono simili a quelli indotti dalla pancreatite (che può essere associata alla chetoacidosi diabetica) e dalla peritonite.¹ La diagnosi di chetoacidosi diabetica si basa sul riscontro di iperglicemia, glicosuria e chetonuria o chetonemia.

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 19, N. 1, gennaio 1997, 15. Con l'autorizzazione dell'Editore.

Trattamento

Il trattamento, come descritto nel riquadro Trattamento della Chetoacidosi Diabetica, comprende gli stadi seguenti (in ordine di importanza):

- Fluidoterapia con soluzione fisiologica allo 0,9%
- Terapia insulinica (bassi dosaggi per via intramuscolare o endovenosa)⁵
- Integrazione elettrolitica (cloruro di potassio e/o fosfato di potassio, magnesio)
- Risoluzione dell'acidosi metabolica

Fluidoterapia

La terapia idratante prevede la somministrazione di soluzione fisiologica allo 0,9% integrata con potassio quando viene iniziata la terapia insulinica. La soluzione deve essere inoculata utilizzando un catetere venoso centrale di grosso calibro, poiché gli animali sono in grave stato di disidratazione e richiedono la somministrazione rapida di liquidi; inoltre, allo scopo di evitare fenomeni di iperidratazione, è possibile controllare la pressione venosa centrale servendosi di un catetere giugulare.

L'entità dell'infusione dipende da diversi fattori, quali gravità della disidratazione, fabbisogno di mantenimento, proseguimento delle perdite (vomito e diarrea) e presenza di patologie concomitanti (ad es. insufficienza cardiaca congestizia). L'uso di soluzioni ipotoniche è controverso poiché l'iperosmolalità del siero spesso induce la comparsa di osmoli idiogeniche a livello cerebrale, che vengono intrappolate quando l'osmolalità sierica diminuisce e inducono rapidamente lo sviluppo di edema cerebrale.⁵

Insulina

La terapia insulinica deve essere intrapresa al più presto con prodotti per inoculazione endovenosa o intramuscolare a basso dosaggio.⁵ Il protocollo indica la velocità di infusione endovenosa dell'insulina che, possibilmente, deve essere somministrata servendosi di un catetere periferico separato. Attraverso il deflussore si lasciano fuoriuscire circa 50 ml di fluido ed insulina, che vengono poi eliminati, perché l'insulina aderisce al tubo in plastica.⁵ La specie di origine dell'insulina amorfa (bovina, suina, umana) non modifica la risposta, mentre il tipo di insulina che viene somministrato è fondamentale. Bisogna utilizzare insulina amorfa; le sospensioni di zinco insulina, zinco insulina estesa e insulina isofano *non devono mai essere inoculate per via endovenosa*. L'insulina somministrata in vena abbassa la glicemia al di sotto di 250 mg/dl nell'arco di circa 10 ore nel cane e 16 ore nel gatto.⁵ Una volta raggiunto lo stato euglicemico, la terapia viene seguita con insulina amorfa somministrata per via sottocutanea (da 0,1 a 0,4 U/kg per via sottocutanea a intervalli di 4 - 6 ore) fino a quando l'animale non riprenda ad alimentarsi e/o non si verifichi la risoluzione della chetosi. In alternativa, come descritto nel protocollo, è possibile somministrare insulina a basso dosaggio per via intramuscolare. Tuttavia, può accadere che i livelli sierici di glucosio precipitino improvvisamente quando i depositi intramuscolari del farmaco vengono assorbiti da sedi in cui la perfusione era stata scarsa.

Elettroliti

L'equilibrio elettrolitico, soprattutto quello del potassio, è difficile da controllare nel corso di crisi chetoacidotiche. L'elettrolita deve essere somministrato non appena viene iniziata la terapia insulinica. Negli animali con chetoacidosi diabetica, la potassiemia può essere normale o aumentata, mentre le riserve complessive dell'elemento in realtà sono ridotte.

Acidosi metabolica

La correzione dell'acidosi metabolica tende a favorire l'ingresso del potassio nelle cellule in cambio di idrogenioni. L'insulina facilita questo scambio. L'effetto finale è un drastico abbassamento della potassiemia, che deve essere contrastato con l'integrazione di quantità appropriate dell'elemento in sospensione liquida. Le forme di ipokalemia refrattarie alla terapia possono essere complicate da ipomagnesemia. Il lavoro del Dr. Macintire sui disordini di potassio, fosforo e magnesio, pubblicato su *Compendium*, Vol. 19, n° 1, fornisce i criteri per l'integrazione del potassio sierico e di altri elettroliti nei soggetti affetti da chetoacidosi diabetica.

Anche il fosforo sierico e tissutale può diminuire nel corso di una crisi chetoacidotica e una parte dell'integrazione potassica (un terzo della dose di potassio) può essere costituita da fosfato potassico, soprattutto nei cani di piccola taglia e nei gatti che sono più esposti all'emolisi indotta dall'ipofosfemia.^{5,6} L'iperintegrazione di fosforo può indurre lo sviluppo di calcificazioni metastatiche e ipocalcemia. I gatti affetti da chetoacidosi diabetica possono presentare anche lievi aumenti del volume cellulare medio poiché lo stato di ipofosfemia induce il rigonfiamento degli eritrociti.⁶

Un'altra causa di emolisi nei gatti con chetoacidosi diabetica è l'anemia con corpi di Heinz.⁷ Quest'ultima condizione, pur non essendo direttamente causa di emolisi manifesta, comporta probabilmente un accorciamento della vita media eritrocitaria; inoltre, quando è associata a un abbassamento dei livelli di fosforo, può scatenare una crisi emolitica.⁶

I primi tre stadi di trattamento della chetoacidosi diabetica solitamente permettono di correggere lo stato acido-basico. Tuttavia, in alcuni soggetti con valori di pH al di sotto di 7,1 o livelli sierici di bicarbonato inferiori a 12 mEq/l si rende necessaria una terapia a base di bicarbonato (vedi il protocollo).⁵ Si consiglia di agire con prudenza poiché l'alcalosi metabolica può essere difficile da correggere.

COMA IPEROSMOLARE

Nell'uomo, il diabete iperosmolare non chetosico è caratterizzato da iperglicemia di grado estremo (livelli sierici di glucosio > 600 mg/dl), iperosmolarità (> 350 mOsm/l), grave disidratazione, depressione del sistema nervoso centrale e carenza di chetoni o acidosi metabolica.⁵ Nel cane e nel gatto, la sindrome iperosmolare non chetosica è una sindrome rara caratterizzata da anomalie neurologiche e gastrointestinali (ad es. debolezza progressiva, anoressia, vomito e

Trattamento della Chetoacidosi Diabetica

Primo stadio: Fluidoterapia

- Inserire un catetere endovenoso, preferibilmente in una vena centrale

Velocità di somministrazione:

- Valutare il deficit di idratazione (ml):

Deficit (ml) = Disidratazione (%) X peso corporeo (kg) X 1000 ml

- Valutare il fabbisogno di mantenimento:

2 ml/kg/hr X ore richieste per reidratare (24 ore)

- Valutare le perdite (vomito, diarrea)

Dose di liquido = Deficit di idratazione + fabbisogno di mantenimento + perdite

Velocità di somministrazione all'ora (ml/hr) = Dose di liquidi (ml) ÷ 24 ore

Composizione del liquido:

Glicemia (mg/dl)	Liquidi	Velocità	Via	Monitorare	Frequenza
>250	Soluzione fisiologica allo 0,9%	Fino a 90 ml/kg/hr per reidratare	Endovenosa	Ematocrito, soluti totali, sodio, potassio, osmolalità	Ogni 4 ore
200-250	Soluzione di NaCl allo 0,45% più destrosio al 2,5%	Fino a 90 ml/kg/hr per reidratare	Endovenosa	Ematocrito, soluti totali, sodio, potassio, osmolalità	Ogni 4 ore
150-200	Soluzione di NaCl allo 0,45% più destrosio al 2,5%	Fino a 90 ml/kg/hr per reidratare	Endovenosa	Pressione venosa centrale, emissione di urina	Ogni 2 ore
100-150	Soluzione di NaCl allo 0,45% più destrosio al 2,5%	Fino a 90 ml/kg/hr	Endovenosa	Pressione venosa centrale, emissione di urina	Ogni 2 ore
<100	Soluzione di NaCl allo 0,45% più destrosio al 5%	Fino a 90 ml/kg/hr per reidratare	Endovenosa	Pressione venosa centrale, emissione di urina	Ogni 2 ore

Secondo stadio: Insulina

L'insulina per inoculazione endovenosa (soltanto quella amorfa) viene mescolata in 250 ml di soluzione fisiologica allo 0,9%; quindi, attraverso il deflussore per fleboclisi vengono fatti scorrere 50 ml della miscela, che vengono scartati. Si rimanda al testo per i consigli terapeutici del coma iperosmolare

Glicemia (mg/dl)	Velocità	Via	Dose (U/kg)	Monitorare	Frequenza
Per via endovenosa (soltanto insulina amorfa)					
>250	10 ml/hr	Endovenosa	Gatto: 1,1 Cane: 2,2	Glicemia	Ogni 1-2 ore
200-250	7 ml/hr	Endovenosa	Gatto: 1,1 Cane: 2,2	Glicemia	Ogni 1-2 ore
150-200	5 ml/hr	Endovenosa	Gatto: 1,1 Cane: 2,2	Glicemia	Ogni 4 ore
100-150	5 ml/hr	Endovenosa	Gatto: 1,1 Cane: 2,2	Glicemia	Ogni 4 ore
<100	Sospendere la somministrazione endovenosa dell'insulina e iniziare quella sottocutanea a intervalli di 4 ore	Sottocutanea	0,1 - 0,4	Glicemia	Ogni 2 ore
Per via intramuscolare (soltanto insulina amorfa)					
> 250 mg/dl	Dose iniziale	Intramuscolare	0,2	Glicemia	Ogni ora
	Ogni ora	Intramuscolare	0,1	Glicemia	Ogni ora
< 250 mg/dl	Ogni 4-6 ore	Intramuscolare	0,1	Glicemia	Ogni 4-6 ore
	Ogni 6-8 ore	Sottocutanea	0,1 - 0,4	Glicemia	Ogni 6-8 ore

segue

Trattamento della Chetoacidosi Diabetica (seguito)

Terzo stadio: Elettroliti

Concentrazione elettrolitica	Quantità integrata al liquido (mEq/l)	Velocità massima di somministrazione (ml/kg/hr)
Potassio		
3,6 - 5,0 mEq/l	20	26
2,6 - 3,5 mEq/l	40	12
2,1 - 2,5 mEq/l	60	9
< 2,0 mEq/l	80	7
Fosforo		
1- 2 mg/dl	0,03 mmol/kg/hr	Controllare la fosforemia ogni 6 ore
< 1,0 mg/dl	0,1 mmol/kg/hr	Controllare la fosforemia ogni 6 ore
Magnesio		
< 1,2 mg/dl	0,75-1 mEq/kg/die (cloruro o solfato di magnesio) per infusione costante	Utilizzare destrosio al 5%; il magnesio non è compatibile con le soluzioni a base di calcio e bicarbonato di sodio

Quarto stadio: Equilibrio Acido-Basico

pH	Concentrazione di bicarbonato	Dose di bicarbonato (ml)	Velocità
< 7,1	<12 mEq/l	0,1 X peso corporeo (kg) × (4 - bicarbonato [mEq/l])	Oltre 2 ore

letargia). Solitamente, questi segni sono preceduti dalle manifestazioni classiche del diabete mellito non complicato, fra cui polidipsia, poliuria, perdita di peso e polifagia.

L'esame clinico mette in evidenza segni di grave disidratazione, ipotermia, depressione estrema, letargia e coma.⁵ Fra i gatti con diabete chetoacidotico che vengono portati alla visita, circa un terzo mantiene il decubito e presenta un'osmolalità sierica nell'ordine di 388 mOsm/l che potrebbe essere una manifestazione di sindrome iperosmolare mista.⁵

Il trattamento del coma iperosmolare comporta delle difficoltà; pertanto è consigliabile seguire alcuni criteri che differiscono dal trattamento della chetoacidosi diabetica. Innanzitutto, occorre affrontare la terapia idratante con cautela valutando quali sono i fabbisogni idrici (deficit di disidratazione) e rimpiazzando l'80% del deficit nell'arco di 12 -24 ore.⁵ È opportuno utilizzare soluzioni isotoniche piuttosto che ipotoniche. Anche lo stato iperglicemico deve essere corretto molto lentamente. In caso di iperosmolarità, è consigliabile utilizzare dosi di insulina molto basse (1,1 U/kg nell'arco di 24 ore), ritardandone la somministrazione fino a 2 - 4 ore dopo l'inizio della terapia idratante.⁵

CRISI CONVULSIVE IPOGLICEMICHE

Le cause di ipoglicemia comprendono sovradosaggio insulinico di origine iatrogena, insulinomi, stati settici, neoplasie di grandi dimensioni, ipoglicemia del cane da caccia e del cucciolo, ipoadrenocorticismo, *shunt* portosistemici, ipotiroidismo, deficit di ormone della crescita e (raramente) digiuno.⁸⁻¹⁴ Le condizioni di sovradosaggio

insulinico, ipoadrenocorticismo e insulinoma sono disordini endocrini che più spesso comportano lo sviluppo di ipoglicemia.

Il trattamento deve prevedere la somministrazione di un bolo di destrosio al 50% (0,5 g/kg in diluizione 1:4) per via endovenosa lenta. Nei casi in cui non è possibile accedere rapidamente ad una vena, è possibile applicare sulle mucose orali una certa quantità di sciroppo dolce servendosi di una siringa di grosso calibro. Quindi, qualunque sia la causa dell'ipoglicemia, occorre provvedere all'infusione costante di destrosio al 5% fino a quando l'animale non sia in grado di alimentarsi.

Nei cani colpiti da insulinoma, bisogna astenersi dal tentare di normalizzare la glicemia. La somministrazione di dosi crescenti di destrosio al 50% allo scopo di ripristinare uno stato euglicemico può provocare un'ipoglicemia di ritorno dovuta alla secrezione di insulina. L'obiettivo della terapia insulinica per via endovenosa è di bloccare la crisi piuttosto che normalizzare i livelli glicemici.

Il trattamento a lungo termine dell'ipoglicemia dipende dalla causa che ne è all'origine e che pertanto dovrà essere identificata ricorrendo ad appropriati mezzi diagnostici.

La terapia immediata dell'ipoglicemia conseguente a sovradosaggio insulinico è la stessa che viene attuata negli stati ipoglicemici di diversa origine. Tuttavia, l'eccesso di insulina può avere esaurito le riserve endogene di glucosio e la ricomparsa di iperglicemia può richiedere diversi giorni.⁵ In questi casi, la terapia insulinica deve essere sospesa fino al ritorno dell'iperglicemia. Negli animali, il sovradosaggio insulinico induce lo sviluppo di edema cerebrale e cecità temporanea oppure modificazioni del comportamento. Spesso si tratta di segni temporanei che si risolvono entro diverse settimane o mesi.

Note sull'autore

La Dr.ssa Greco è affiliata al Department of Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences, Colorado State University, Fort Collins, Colorado ed è Diplomate of the American College of Veterinary Internal Medicine.

Bibliografia

1. Nelson RW: Diabetes mellitus, in Ettinger SJ, Feldman EC (eds): Textbook of Veterinary Internal Medicine, ed 4. Philadelphia, WB Saunders Co, 1995, pp 1510-1537.
2. Feldman EC: Diabetic ketoacidosis in dogs. *Compend Contin Educ Pract Vet* 2(6):456-463, 1980.
3. Schaer M: Insulin treatment for the diabetic dog and cat. *Compend Contin Educ Pract Vet* 5(7):579-590, 1983.
4. Ling TV, Lowenstine LJ, Pulley LT, Kaneko JJ: Diabetes mellitus in dogs: A review of initial evaluation, immediate and long-term management and outcome. *JAVMA* 170:521-530, 1977.
5. Macintire DK: Emergency therapy of diabetic crises: Insulin overdose, diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 25(3):639-650, 1995.
6. Nichols R, Crenshaw KL: Complications and concurrent disease associated with diabetic ketoacidosis and other severe forms of diabetes mellitus. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 25(3):617-624, 1995.
7. Christopher MM: Hematologic complications of diabetes mellitus. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 25(3):625-638, 1995.
8. Rogers KS: Hyperinsulinism. *Compend Contin Educ Pract Vet* 7(10):829-841, 1985.
9. Atkins CE: Disorders of glucose homeostasis in neonatal and juvenile dogs: Hypoglycemia—Part I. *Compend Contin Educ Pract Vet* 6(3):197-208, 1984.
10. Atkins CE: Disorders of glucose homeostasis in neonatal and juvenile dogs: Hypoglycemia—Part II. *Compend Contin Educ Pract Vet* 6(4):353-366, 1984.
11. Breitschwerdt EB, Loar AS, Hribernik TN, McGrath RK: Hypoglycemia in four dogs with sepsis. *JAVMA* 178:1072-1076, 1981.
12. Leifer CE, Peterson ME, Matus RE, Patnaik AK: Hypoglycemia associated with nonislet cell tumor in 13 dogs. *JAVMA* 186:53-55, 1985.
13. Turnwald GH, Troy GC: Hypoglycemia. Part I. Carbohydrate metabolism and laboratory evaluation. *Compend Contin Educ Pract Vet* 5(11):932-938, 1983.
14. Turnwald GH, Troy GC: Hypoglycemia. Part II. Clinical aspects. *Compend Contin Educ Pract Vet* 6(2):115-125, 1984.