

IL DIABETE MELLITO NON INSULINO-DIPENDENTE NEL GATTO E NELL'UOMO*

ANDREA L. STRUBLE, DVM, MPVM - RICHARD W. NELSON, DVM
University of California

Il diabete mellito è l'endocrinopatia più diffusa nell'uomo; infatti colpisce quasi 12 milioni di individui negli Stati Uniti e fino a 200 milioni nel mondo intero. Anche nel gatto l'affezione viene riscontrata frequentemente. Nell'uomo, la forma più comune di diabete mellito è quella non insulino-dipendente (NIDDM) che recentemente è stata diagnosticata anche nel gatto e prevede lo stesso approccio terapeutico in entrambe le specie. Nel presente lavoro vengono prese in considerazione alcune fra le analogie e le differenze esistenti fra la patologia umana e quella felina (Tab. 1).

CLASSIFICAZIONE

Nell'uomo, il diabete mellito viene comunemente distinto in insulino-dipendente oppure non insulino-dipendente sulla base di anamnesi familiare, caratteristiche cliniche e risultati dei test immunologici (ad es. anticorpi sierici anti-cellule- β e anti-insulina) e test di risposta alla somministrazione di secretagoghi dell'insulina.¹ Il diabete mellito insulino-dipendente (IDDM) colpisce il 10% - 20% dei pazienti umani diabetici ed è caratterizzato da ipoinsulinemia, mancato innalzamento dei livelli di insulina endogena in seguito alla somministrazione di sostanze che ne stimolano la secrezione (secretagoghi, come ad es. glucosio o glucagone) dopo avere diagnosticato l'affezione, impossibilità di controllare la glicemia attraverso la dieta o mediante somministrazione di farmaci ipoglicemizzanti e assoluto bisogno di insulina esogena per mantenere sotto controllo i livelli glicemici.²

Criteri analoghi sono stati utilizzati per identificare il diabete mellito insulino-dipendente nel gatto; tuttavia, in questa specie è raro disporre dei dati anamnestici familiari, le caratteristiche cliniche spesso non sono di alcuna utilità,³ i test di stimolazione della secrezione di insulina non vengono eseguiti di routine e i risultati che forniscono possono essere fuorvianti.⁴ Nel gatto, la diagnosi dell'endocrinopatia solitamente si basa sulla necessità del trattamento con insulina. Presso il Veterinary Medical Teaching Hospital of the University of California, dal 50% al 70%

dei gatti diabetici viene considerato affetto dalla forma insulino-dipendente.

Il diabete mellito non insulino-dipendente è un disordine metabolico complesso ad eziologia eterogenea, caratterizzato da resistenza all'insulina e disfunzione delle cellule β .⁵ La quantità complessiva di insulina secreta può essere aumentata, normale o diminuita rispetto a quella prodotta da animali normali a digiuno. Indipendentemente da questo aspetto, l'entità della secrezione insulinica è insufficiente a contrastare la resistenza che viene opposta all'ormone nei tessuti periferici.

La patogenesi del diabete mellito non insulino-dipendente è multifattoriale. Nell'uomo, fattori quali obesità, caratteristiche genetiche e amiloidosi degli isolotti pancreatici svolgono un ruolo essenziale nello sviluppo della patologia;^{5,6} inoltre, sembra esistere una forte componente ereditaria, probabilmente multigenica. Benché non esista un riconosciuto linkage antigenico leucocitario umano, i discendenti di un paziente umano affetto da diabete mellito non insulino-dipendente hanno il 15% di probabilità di sviluppare l'endocrinopatia ed il 30% di probabilità di manifestare un'intolleranza al glucosio.²

Presso il Veterinary Medical Teaching Hospital della University of California, dal 30% al 50% dei gatti diabetici vengono considerati affetti da diabete mellito non insulino-dipendente poiché l'iperglicemia può essere controllata con trattamenti diversi dalla somministrazione di insulina. Nel gatto, i possibili fattori eziologici comprendono l'obesità indotta da intolleranza ai carboidrati e la deposizione di sostanza amiloide specifica a livello degli isolotti pancreatici⁷ (Fig. 1).

Il polipeptide amiloide insulare, o amilina, è il componente principale della sostanza amiloide isolato dal tessuto delle isole pancreatiche in pazienti umani affetti da diabete non insulino-dipendente e in gatti adulti diabetici.⁶ La sequenza aminoacidica del polipeptide amiloide è la stessa nel gatto e nell'uomo;⁸ inoltre, studi immunologici condotti al microscopio elettronico hanno permesso di identificare la molecola nei granuli di secrezione delle cellule β di entrambe le specie.^{6,9} La coesistenza di polipeptide amiloide insulare e di insulina nelle vescicole secretorie delle cellule β suggerisce che questi peptidi vengano secreti contemporaneamente in risposta a stimoli indotti da glucosio e proteine.

Studi controversi hanno dimostrato un'inibizione della

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 19, N. 8, agosto 1997, 935. Con l'autorizzazione dell'Editore.

Tabella 1
Confronto fra diabete mellito insulino-dipendente (IDDM) e diabete mellito non insulino-dipendente (NIDDM) nell'uomo e nel gatto

Fattori	Uomo		Gatto	
	IDDM	NIDDM	IDDM	NIDDM
Caratteristiche cliniche				
Età di insorgenza	Solitamente > 30 anni, benché possa comparire a qualunque età	Solitamente > 35 anni, benché possa comparire a qualunque età	Solitamente in età media o più avanzata	Solitamente in età media o più avanzata
Insorgenza	Spesso rapida	Insidiosa	Spesso rapida	Insidiosa
Peso	Magrezza	Obesità	Magrezza o obesità	Magrezza o obesità
Chetosi	Comune	Può essere rara	Comune	Non comune
Segni	Poliuria, polidisia, polifagia	Spesso non viene riconosciuto oppure è meno acuto al momento della visita	Poliuria, polidipsia, polifagia, perdita di peso	Poliuria, polidipsia, polifagia, perdita di peso
Complicazioni	Frequenti	Frequenti	Frequenti	Frequenti
Epidemiologia				
Occorrenza (%)	10-20	80-90	60-75	25-40
Concordanza genetica nei gemelli identici (%)	< 50	> 90	Sconosciuta	Sconosciuta
Fattori ambientali	Virus, tossine, agenti stimolanti autoimmuni	Obesità, nutrizione	Obesità, farmaci insulino-antagonisti e malattie	Obesità, farmaci insulino-antagonisti e malattie
Terapie				
Insulina	Necessaria in tutti i casi	Necessaria nel 20% - 30% dei casi	Necessaria in tutti i casi	Necessaria in alcuni casi
Sulfaniluree	Inefficaci	Efficaci	Inefficaci	Parzialmente o totalmente efficaci

secrezione insulinica indotta dal polipeptide amiloide insulare e una resistenza all'insulina.¹⁰ L'osservazione indicante la presenza del polipeptide nelle cellule β e la secrezione dello stesso unitamente all'insulina, oltre al riscontro della capacità della molecola di antagonizzare l'attività insulinica in vivo, induce a ritenere che nel corso di diabe-

te mellito non insulino-dipendente si verifichi un'ipersecrezione di polipeptide amiloide insulare che potrebbe contribuire alla resistenza insulinica che caratterizza questa sindrome oppure esserne la sola causa.¹¹

La notevole affinità fra il polipeptide amiloide insulare umano e quello felino suggerisce che i meccanismi fisiopa-

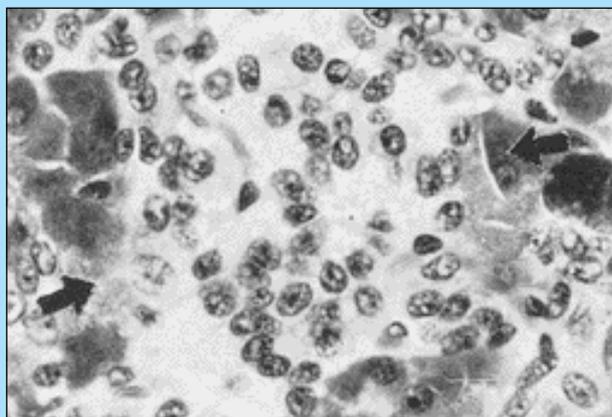


FIGURA 1A

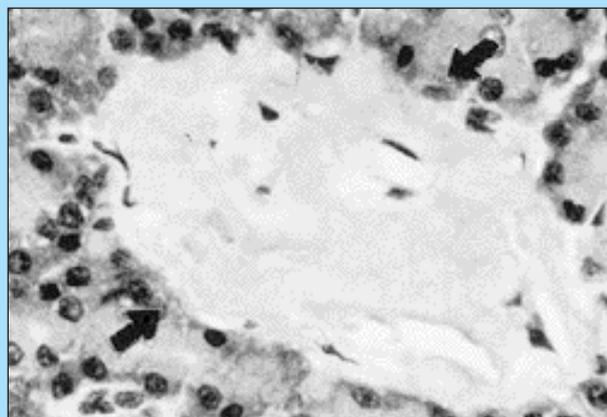


FIGURA 1B

FIGURA 1 - Due campioni istologici di cellule appartenenti agli isolotti pancreatici. (A) Aspetto normale degli isolotti (freccie), all'interno dei quali si evidenziano le cellule β (colorazione H&E, ingrandimento originale 200 \times). (B) Grave amiloidosi degli isolotti (freccie) in un gatto con diabete mellito insulino-dipendente (colorazione H&E, ingrandimento originale 100 \times).

tologici che sono alla base del diabete mellito non insulino-dipendente associato ad amiloidosi siano simili nelle due specie. Nel gatto, la gravità dell'amiloidosi a carico degli isolotti indica se il diabete è di tipo insulino-dipendente o meno.

Nel 20% circa dei gatti diabetici, il fabbisogno di insulina aumenta e diminuisce. In alcuni soggetti colpiti dall'endocrinopatia, la terapia insulinica può non essere necessaria dopo l'attenuazione dell'attacco iniziale che l'aveva resa indispensabile; invece, altri animali sviluppano una dipendenza costante all'ormone settimane o mesi dopo la risoluzione dello stato diabetico. Sulla base di recenti osservazioni condotte su un gruppo di gatti con diabete mellito transitorio, gli autori hanno ipotizzato che tale transitorietà dipenda da stati di diabete subclinici che si manifestano clinicamente quando il pancreas viene sottoposto a stress in seguito a somministrazione di farmaci antagonisti dell'insulina o a processi patologici.

A differenza dei gatti sani, quelli con diabete mellito transitorio sono colpiti da patologie degli isolotti pancreatici che ne alterano la capacità di compensare il contemporaneo antagonismo all'insulina e che inducono uno stato di intolleranza ai carboidrati. La secrezione di insulina da parte delle cellule β si interrompe in modo reversibile, probabilmente in seguito al peggioramento dell'intolleranza ai carboidrati. L'iperglicemia cronica altera la secrezione di insulina da parte delle cellule β e induce una resistenza periferica all'ormone provocando la repressione dei sistemi di trasporto del glucosio e un deficit dell'azione insulinica dopo il trasporto; questo fenomeno viene definito *intossicazione da glucosio*. Le cellule β non rispondono correttamente alla stimolazione indotta da sostanze favorevoli la secrezione di insulina e quindi inducono una situazione analoga al diabete mellito insulino-dipendente. Gli effetti dell'intossicazione da glucosio sono reversibili quando venga corretto lo stato iperglicemico.

È possibile che venga formulata una diagnosi corretta di diabete mellito insulino-dipendente ma che la terapia insulinica e il trattamento dei disordini insulino-antagonisti possano abbassare i livelli ematici di glucosio e accrescere la resistenza all'insulina. La funzionalità delle cellule β migliora, la secrezione di insulina viene ripristinata e l'apparente stato di diabete mellito insulino-dipendente si risolve. La necessità di futuri trattamenti insulinici dipenderà dalla patologia primaria delle isole pancreatiche che, se progressiva (ad es. amiloidosi), comporterà la distruzione delle cellule β in quantità tale da indurre lo sviluppo di diabete mellito insulino-dipendente.

DIAGNOSI

Nell'uomo, la diagnosi di diabete mellito si basa sul reperto di (1) livelli sierici di glucosio misurati a caso superiori a 200 mg/dl e associati a segni clinici classici (fra cui polidipsia, poliuria, polifagia e perdita di peso); (2) livelli glicemici a digiuno superiori a 140 mg/dl in due misurazioni diverse, indipendentemente dalla presenza di manifestazioni cliniche; oppure (3) livelli glicemici a digiuno inferiori a 140 mg/dl ma con risposta anomala a due test di tolleranza al glucosio assunto per via orale, come indicato da una glicemia a 2 ore superiore a 200 mg/dl con

un valore intermedio superiore a 200 mg/dl. Dopo avere formulato la diagnosi di diabete, la forma non insulino-dipendente viene differenziata da quella insulino-dipendente sulla base di caratteristiche cliniche, presenza di chetosi, risultati dei test immunologici (ad es. anticorpi anti-cellule- β e antiinsulina), livelli sierici basali di insulina e di peptide-C e risultati dei test con sostanze secretagoghe per l'insulina ed il peptide-C.²

Al contrario, la diagnosi di diabete mellito nel gatto richiede la presenza di segni clinici coerenti (fra cui poliuria, polidipsia, polifagia e perdita di peso) e il reperto di persistente iperglicemia a digiuno e glicosuria. Solitamente, i gatti colpiti non vengono portati alla visita fintanto che i segni clinici del diabete non siano evidenti e preoccupanti per il proprietario. Pertanto, al momento della diagnosi i gatti presentano iperglicemia a digiuno e glicosuria indipendentemente dal tipo di diabete mellito da cui sono colpiti. Nel gatto, informazioni quali caratteristiche cliniche, presenza di chetosi e misurazione dei livelli sierici basali di insulina o dei livelli insulinici dopo somministrazione di sostanze che ne stimolano la secrezione non sono di utilità costante per differenziare il diabete insulino-dipendente da quello non insulino-dipendente.^{3,4}

Un livello di insulina a digiuno superiore al livello medio normale (superiore a 12 μ U/ml secondo i dati di laboratorio degli autori) suggerisce l'esistenza di cellule β funzionanti e la possibile presenza di diabete mellito non insulino-dipendente. In molti gatti nei quali viene successivamente identificata questa condizione i livelli sierici basali di insulina sono bassi e non subiscono alcun innalzamento in seguito a terapia con glucosio e glucagone.^{3,4} Probabilmente, questi risultati rispecchiano una contemporanea desensibilizzazione al glucosio (intossicazione da glucosio) al momento della diagnosi di diabete.

Infine, la condizione insulino-dipendente verrà differenziata da quella non insulino-dipendente in retrospettiva, dopo avere valutato per alcune settimane il fabbisogno di insulina del soggetto. Inizialmente, la decisione di eseguire un trattamento con insulina piuttosto che con farmaci ipoglicemizzanti orali dipende da gravità dei segni clinici, presenza o assenza di chetoacidosi, stato generale di salute del gatto e preferenze del proprietario.

TRATTAMENTO

Correzione dell'obesità

L'80-90% dei pazienti umani con diabete mellito non insulino-dipendente è sovrappeso e il primo obiettivo del trattamento è il calo ponderale.¹² Nei gatti obesi, la perdita di peso migliora la tolleranza al glucosio, probabilmente riducendo la resistenza all'insulina indotta dall'obesità¹³ (Fig. 2). Solitamente, un'adeguata perdita di peso richiede limitazioni caloriche, assunzione di diete a basso contenuto di calorie ed esercizio fisico. Nel gatto, il programma di dimagrimento può comportare delle difficoltà data l'impossibilità di includere l'attività fisica nel protocollo di trattamento. Ciò nonostante, la correzione dell'obesità e la somministrazione di diete contenenti grandi quantità di fibre possono evitare il ricorso alla terapia insulinica.

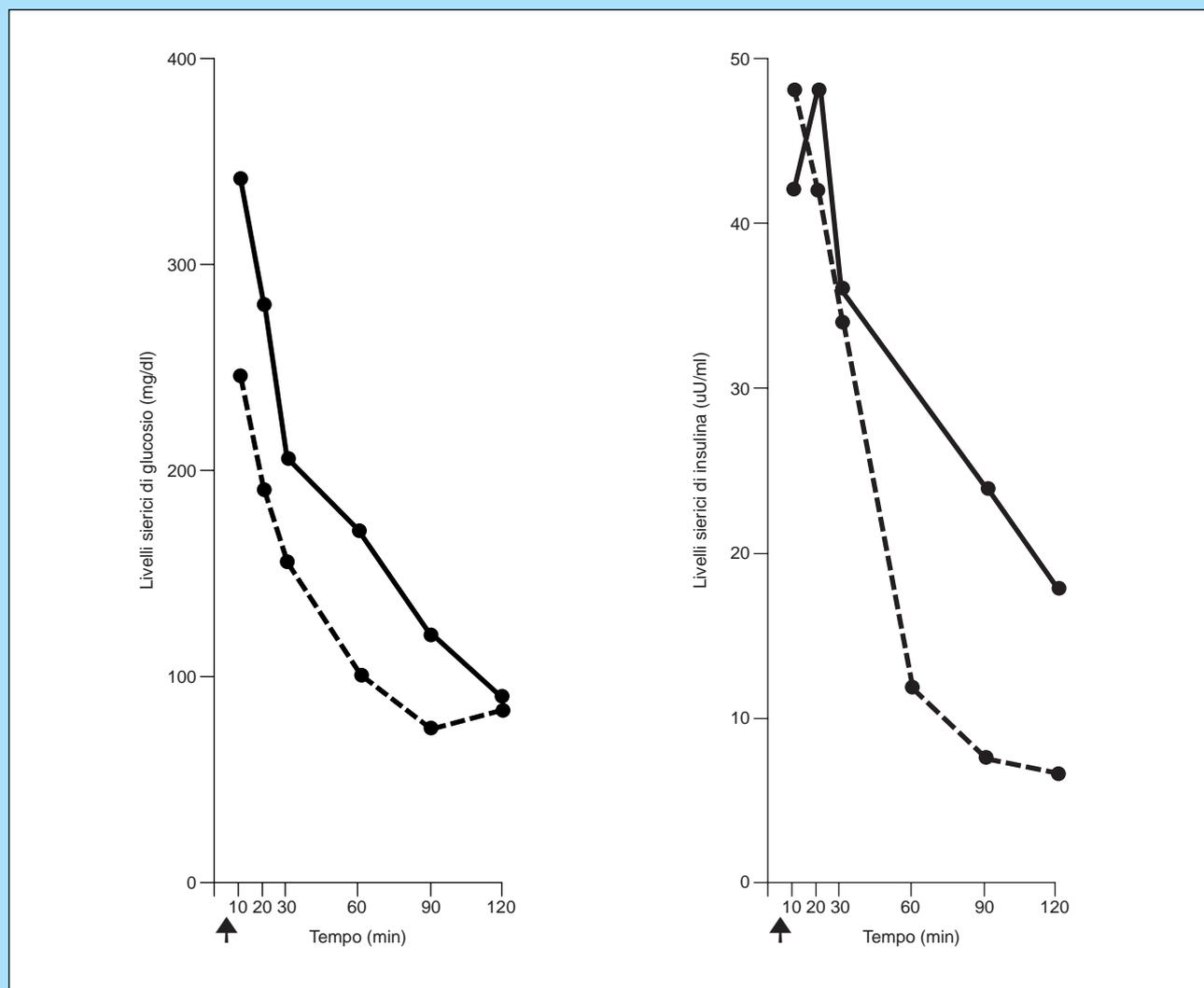


FIGURA 2 - Valori medi di glicemia e di insulinemia in 12 gatti dopo inoculazione endovenosa di glucosio (0,5 g/kg). In ogni soggetto, il test di tolleranza al glucosio somministrato in vena venne eseguito prima (linee continue; peso corporeo medio = $6,0 \pm 0,2$ kg) e dopo (linee tratteggiate; peso corporeo medio = $4,9 \pm 0,1$ kg) la perdita di peso. Le frecce indicano il momento in cui è stato somministrato il glucosio. (Da Feldman EC, Nelson RW: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*, es 2. Philadelphia, WB Saunders Co, 1996, p 354. Riprodotto con autorizzazione.)

Dieta

Nel trattamento dei pazienti umani affetti da diabete, la dieta svolge un ruolo fondamentale. Occorre formulare una dieta adeguata per garantire un livello nutrizionale appropriato, fornire un apporto calorico sufficiente a mantenere il peso corporeo evitando il pericolo di obesità, assicurare una distribuzione calorica adeguata fra proteine, grassi e carboidrati complessi digeribili e favorire un maggior consumo di fibre.¹² La terapia dietetica è intesa a ridurre al minimo la risposta metabolica anomala all'ingestione di cibo, ripristinare livelli sierici ottimali di glucosio, colesterolo, trigliceridi e lipoproteine, migliorare lo stato di salute generale del soggetto e prevenire o ritardare le complicazioni a lungo termine dell'endocrinopatia (Tab. 2). Nel gatto, gli obiettivi delle misure dietetiche nel trattamento del diabete sono gli stessi, indipendentemente da quale sia il tipo presente.

Il consumo di fibre in quantità elevata svolge un ruolo fondamentale nel trattamento dietetico del diabete felino. L'aumento del contenuto in fibra nella dieta dei soggetti diabetici comporta due vantaggi; infatti favorisce la perdita

Tabella 2
Complicazioni associate al diabete mellito nell'uomo e nel gatto

Uomo	Gatto
Ipoglicemia iatrogena	Ipoglicemia iatrogena
Coronaropatia, aterosclerosi	Poliuria e polidipsia persistenti e perdita di peso
Infezioni, infiammazioni	Infezioni batteriche, soprattutto del tratto urinario
Chetoacidosi	Chetoacidosi
Nefropatie	Nefropatie, sclerosi glomerulare
Retinopatie	Retinopatie
Neuropatie periferiche	Neuropatie periferiche
Paresi gastrica, diarrea	Paresi gastrica, diarrea
Periodontopatie	Pancreatite cronica
Sindrome del piede diabetico	Insufficienza pancreatica esocrina
Vasculopatie periferiche	Lipidosi epatica

di peso e la correzione dell'obesità e migliora la regolazione della glicemia con azioni dirette destinate a ridurre al minimo gli effetti iperglicemizzanti postprandiali di un pasto. Le diete con elevato contenuto in fibra rallentano l'assorbimento del glucosio nel tratto gastrointestinale (le fibre solubili sono più efficaci di quelle insolubili)¹² e nei diabetici, gli effetti che ne derivano sono minori fluttuazioni post-prandiali della glicemia e maggiore controllo dell'iperglicemia. Nei pazienti umani con diabete mellito, l'aumento del consumo giornaliero di fibre fino a più di 30 g comporta la diminuzione di diversi parametri, fra cui valori medi di glicemia a digiuno e postprandiale, escrezione urinaria di glucosio in 24 ore, livelli ematici di emoglobina glicosilata e fabbisogno giornaliero di insulina.² Risultati simili sono stati documentati in gatti diabetici alimentati con diete contenenti quantità elevate di fibre insolubili.¹⁴

Benché le proteine stimolino la secrezione di insulina meno efficacemente del glucosio,¹⁵ nei pazienti umani diabetici le variazioni di contenuto proteico nella dieta possono influenzare il controllo metabolico modificando la disponibilità di substrati gluconeogenetici e la secrezione di insulina e di ormone antagonista.¹⁶ Le alterazioni del metabolismo lipidico sono comuni nei pazienti umani affetti da diabete e sono caratterizzate da innalzamento dei livelli sierici di colesterolo totale, trigliceridi e lipoproteine a bassa densità e abbassamento dei livelli di lipoproteine ad alta densità.² Negli adulti colpiti dall'endocrinopatia, si consiglia l'assunzione giornaliera di una quota proteica pari a 0,8 g/kg e di uguali quantità di grassi saturi, polinsaturi e monoinsaturi. Nei gatti diabetici non esistono segnalazioni relative all'apporto ottimale di proteine nella dieta e ai vantaggi delle diete a basso tenore lipidico.

Farmaci ipoglicemizzanti orali

I farmaci a base di sulfanilurea (ad es. glipizide e gliburide) e i biguanidi (ad es. metformin) sono sostanze ipoglicemizzanti che vengono adoperate in medicina umana nel trattamento del diabete mellito non insulino-dipendente. I primi stimolano direttamente la secrezione di insulina da parte delle cellule pancreatiche β ^{17,18} (Fig. 3). I biguanidi favoriscono l'utilizzazione periferica del glucosio, soprattutto aumentandone i trasportatori a livello di membrane cellulari.¹⁹ A differenza dei farmaci a base di sulfanilurea, i biguanidi assunti in dosi terapeutiche non inducono lo sviluppo di ipoglicemia, non abbassano i livelli sierici di glucosio negli individui non diabetici e comportano effetti vantaggiosi diretti sui livelli sierici di lipidi e lipoproteine.¹⁹ Il 60-75% dei pazienti umani con diabete mellito non insulino-dipendente risponde favorevolmente all'assunzione orale di farmaci ipoglicemizzanti.

In studi relativi alla somministrazione orale di glipizide, appartenente al gruppo della sulfanilurea, il farmaco si è dimostrato efficace nel migliorare il controllo della glicemia nel 40% circa dei gatti in cui era stata recentemente formulata una diagnosi di diabete.³ La risposta clinica è variabile, da eccellente (abbassamento della glicemia al di sotto di 200 mg/dl) a parziale (miglioramento clinico ma mancata risoluzione dell'iperglicemia) o del tutto assente (Fig. 4).

Probabilmente, la variabilità di risposta al glipizide è in parte correlata alle differenze di funzionalità delle cellule β

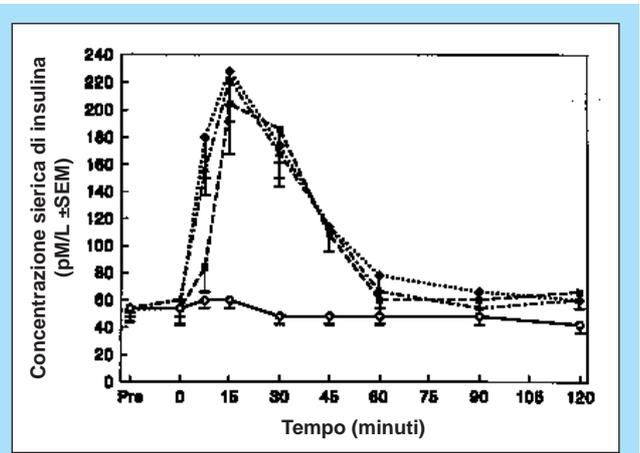


FIGURA 3 - Livelli sierici medi di insulina (picomoli per litro più o meno l'errore standard della media) in 10 gatti sani dopo somministrazione orale di un placebo (○---○) e di tre dosi di glipizide: 2,5 mg (■---■), 5,0 mg (▲---▲) e 10,0 mg (◆.....◆). (Da Miller AB: Effect of glipizide on serum insulin and glucose concentrations in healthy cats. Res Vet Sci 52:179, 1992. Riprodotto con autorizzazione.)

esistenti fra i gatti colpiti da diabete mellito. Nei soggetti che rispondono parzialmente al farmaco persistono alcune cellule β funzionanti, ma in numero insufficiente ad abbassare i livelli di glucosio al di sotto di 200 mg/dl. In questi casi può essere presente una forma di diabete melli-

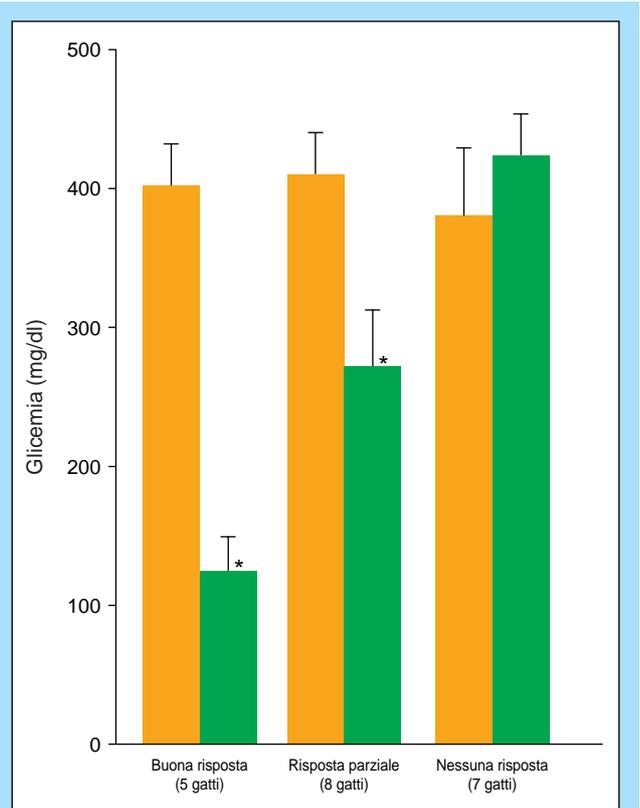


FIGURA 4 - Valori medi di glicemia nelle 8 ore (vale a dire, la media dei livelli sierici di glucosio misurati ogni 2 ore per 8 ore dopo l'assunzione di cibo e la somministrazione di glipizide) in 20 gatti con diabete mellito, determinati immediatamente prima e dopo il trattamento con glipizide per 1, 2 o 3 mesi. Colonna nera = prima del trattamento; colonna tratteggiata = dopo il trattamento; * = valore significativamente diverso ($P < 0,01$) dopo il trattamento. (Da Nelson RW: Effect of an Orally administered sulfonylurea, glipizide, for treatment of diabetes mellitus in cats. JAVMA 203:821, 1993. Riprodotto con autorizzazione.)

to non insulino-dipendente di notevole gravità oppure una forma insulino-dipendente in stadio precoce. Nel gatto, gli effetti collaterali sono simili a quelli descritti nell'uomo e comprendono ipoglicemia, vomito, ittero e aumento dell'attività sierica degli enzimi epatici. Gli effetti collaterali compaiono in meno del 15% dei gatti trattati e in genere sono reversibili dopo la sospensione delle somministrazioni del farmaco.

I casi di diabete umano che rispondono alla terapia orale con sulfanilurea per almeno 6 mesi, ma che in seguito vanno incontro a perdita del controllo della glicemia vengono considerati insuccessi secondari. Queste forme si verificano con un'incidenza annua compresa fra il 5% e il 10% e sono provocate da fattori correlati al paziente stesso (ad es. dieta scadente o stress), alla terapia (ad es. dosaggi non adatti o alterato assorbimento intestinale) o alla malattia (ad es. evoluzione della patologia a carico degli isolotti o resistenza all'insulina).^{20,21} Gli insuccessi secondari si verificano anche nei gatti diabetici che sono stati trattati con glipizide.³

Il ruolo svolto dalle sulfaniluree nello sviluppo degli insuccessi secondari è sconosciuto. Un possibile esito indesiderato della terapia protratta con glizepide è la perdita accelerata di funzionalità delle cellule β dovuta a stimolazione della secrezione di insulina e amilina indotta dal farmaco che comporta un peggioramento dell'amiloidosi insulare. Nei pazienti umani diabetici, gli effetti della somministrazione protratta di sulfanilurea sulla secrezione di insulina sono controversi. La maggior parte degli studi segnala che in seguito ad assunzione prolungata del farmaco (mesi o anni), i livelli sierici di insulina immuno-reattiva rimangono invariati o diminuiscono.^{17,21} Questo reperto suggerisce che l'effetto antidiabetico protratto delle sulfaniluree deriva dal potenziamento dell'azione insulinica piuttosto che da un aumento apprezzabile di secrezione dell'ormone. Al contrario, altri studi segnalano che la terapia comporta un costante incremento della secrezione insulinica.²⁰

Nei pazienti umani affetti da diabete mellito non insulino-dipendente, è stato segnalato che il biguanide metformin garantisce un controllo della glicemia di efficacia pari alle sulfaniluree²² e permette di ottenere risultati soddisfacenti nel 50% circa dei soggetti in cui queste ultime non hanno avuto successo.¹⁷ È possibile che si verificano insuccessi secondari al metformin, ma in percentuale minore che con la sulfanilurea.²³ Gli effetti collaterali più comuni del farmaco sono di origine gastrointestinale. Nel gatto, non esistono segnalazioni circa l'efficacia del metformin nel trattamento del diabete mellito non insulino-dipendente.

Insulina

Nei pazienti umani con forme gravi di diabete mellito non insulino-dipendente, talvolta è necessario ricorrere alla somministrazione di insulina per controllare lo stato diabetico. Negli individui colpiti dalla condizione, la decisione di utilizzare insulina piuttosto che farmaci ipoglicemizzanti orali è influenzata dal riscontro di chetonuria, perdita di peso e gravi segni di iperglicemia. I soggetti che non manifestano quadri clinici gravi solitamente vengono trattati ricorrendo a misure dietetiche e, se necessario, a ipoglicemizzanti orali, mentre quelli con segni di notevole gravità,

in stato chetoacidotico o che non rispondono ai dosaggi massimi di sulfaniluree vengono trattati con insulina.¹²

Un metodo analogo viene adottato per scegliere il regime terapeutico nei gatti con diagnosi recente di diabete. I soggetti colpiti dalla forma non insulino-dipendente che sono stati sottoposti a trattamento iniziale con insulina possono recuperare uno stato che non richiede ulteriori somministrazioni del farmaco per settimane o mesi dopo il primitivo controllo dei livelli glicemici. Probabilmente, questa situazione deriva dalla correzione dell'intossicazione da glucosio e dei concomitanti disordini insulino-antagonisti che si verifica nei soggetti con una certa capacità residua di secernere insulina endogena.

POSSIBILITÀ TERAPEUTICHE FUTURE

Vanadio

Il vanadio è un elemento ubiquitario dotato di effetti insulino-simili in vitro,²⁴ che possono dipendere dall'intensificazione della fosforilazione dei recettori insulinici e/o dei meccanismi agenti distalmente al recettore, mentre non derivano da innalzamenti dei livelli di insulina circolanti. In vivo, il vanadio somministrato per via orale è pressoché privo di effetti sulla glicemia nei ratti normali, mentre abbassa i livelli sierici del glucosio in quelli con diabete indotto da streptozocin e in modelli di diabete mellito non insulino-dipendente nel ratto e nel topo.²⁵ In gatti sani, la somministrazione orale di vanadio attraverso l'acqua da bere per 4 settimane ha indotto una riduzione significativa del consumo idrico giornaliero ed episodi occasionali di vomito e diarrea, mentre per il resto il farmaco è stato ben tollerato.²⁶ In un gatto diabetico trattato con ortovanadato nell'acqua da bere per 4 settimane si è verificato l'abbassamento dei livelli sierici di glucosio e i segni clinici del diabete sono andati incontro a risoluzione.²⁶

Tiazolidinedioni

I tiazolidinedioni costituiscono una nuova classe di agenti antidiabetici orali di cui è stata valutata l'attività in pazienti umani affetti dall'endocrinopatia. Questi farmaci accrescono la sensibilità dei tessuti bersaglio all'azione dell'insulina, probabilmente aumentando la concentrazione dei recettori insulinici e/o intensificando l'attività di trasporto del glucosio nelle cellule sensibili all'ormone, mentre non stimolano direttamente la secrezione di insulina e non sembrano modificare il legame dell'ormone ai recettori o la cascata dei segnali insulina-recettori.

I tiazolidinedioni abbassano i livelli sierici di glucosio, insulina e trigliceridi negli animali insulino-resistenti e con obesità di origine genetica, mentre non svolgono alcun effetto in quelli che presentano deficit insulinici. Il troglitazone, appartenente a questo gruppo, abbassa i livelli sierici medi di glucosio a digiuno e quelli di emoglobina glicosilata nel 75% dei pazienti umani diabetici trattati. Nel 72% dei soggetti che non rispondevano, il controllo della glicemia migliorava se il farmaco veniva associato a sulfaniluree somministrate per via orale.²⁷ Gli effetti collaterali

erano rappresentati da lieve diminuzione dell'ematocrito e dei livelli di emoglobina e (raramente) sviluppo di edemi. Gli studi preliminari condotti nell'uomo sono incoraggianti ed è auspicabile che questa nuova categoria di farmaci faciliti il trattamento o la prevenzione del diabete mellito non insulino-dipendente.

Note sugli autori

Il Dr. Struble è affiliato al Veterinary Medical Teaching Hospital e il Dr. Nelson è affiliato al Department of Medicine and Epidemiology of Veterinary Medicine, University of California, Davis, California.

Bibliografia

1. Unger RH, Foster DW: Diabetes mellitus, in Wilson JD, Foster DW (eds): Williams Textbook of Endocrinology, ed 8. Philadelphia, WB Saunders Co, 1992, pp 1255-1333.
2. Haire-Joshu D: Management of Diabetes Mellitus: Perspectives of Care Across the Life Span. St. Louis, Mosby-Year Book, 1992.
3. Nelson RW: Effect of an orally administered sulfonylurea, glipizide, for treatment of diabetes mellitus in cats. JAVMA 203:821-827, 1993.
4. Kirk CA: Diagnosis of naturally acquired type-I and type-II diabetes mellitus in cats. Am J Vet Res 54:463-467, 1993.
5. Leahy JL: Natural history of B-cell dysfunction in NIDDM. Diabet Care 13:992-1010, 1990.
6. Johnson KH: Islet amyloid, islet amyloid polypeptide and diabetes mellitus. N Engl J Med 321:513-518, 1989.
7. Nelson RW: Glucose tolerance and insulin response in normal weight and obese cats. Am J Vet Res 51:1357-1362, 1990.
8. Westermark P: Islet amyloid in type 2 human diabetes mellitus and adult diabetic cats is composed of a novel putative polypeptide hormone. Am J Pathol 127:414-417, 1987.
9. Westermark P: Islet amyloid polypeptide-like immunoreactivity in the islet B cells of type 2 (noninsulin-dependent) diabetic and non-diabetic individuals. Diabetologia 30:887-892, 1987.
10. Molina J: Induction of insulin resistance in vivo by amylin and calcitonin gene-related peptide. Diabetes 39:260-265, 1990.
11. Kassir AA: Lack of effect of islet amyloid polypeptide in causing insulin resistance in conscious dogs during euglycemic clamp studies. Diabetes 40:998-1004, 1991.
12. Kahn CR, Weir GC: Joslin's Diabetes Mellitus, ed 13. Philadelphia, Lea & Febiger, 1994.
13. Borge V: Effect of weight gain and subsequent weight loss on glucose tolerance and insulin response in healthy cats. J Vet Intern Med, accepted for publication.
14. Nelson RW: Dietary insoluble fiber and glycemic control of diabetic cats. J Vet Intern Med 8:165, 1994.
15. Krezowski PA: The effect of protein ingestion on the metabolic response to oral glucose in normal individuals. Am J Clin Nutr 44:847, 1986.
16. Henry RR: Protein content of the diabetic diet. Diabet Care 17:1502-1513, 1994.
17. Gerich JE: Oral hypoglycemic agents. N Engl J Med 321:1231-1245, 1989.
18. Miller AB: Effect of glipizide on serum insulin and glucose concentrations in healthy cats. Res Vet Sci 52:177-181, 1992.
19. Klip A, Leiter LA: Cellular mechanism of action of metformin. Diabet Care 13:696-704, 1990.
20. Lebovitz HE: Oral hypoglycemic agents, in Rifkin H, Porre D (eds): Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus: Theory and Practice, ed 4. New York, Elsevier, 1990, pp 554-574.
21. Groop LC: Sulfonylureas in NIDDM. Diabet Care 15:737-754, 1992.
22. Rains SC: The effect of glibenclamide and metformin on serum lipoproteins in type 2 diabetes. Diabet Med 5:653-658, 1988.
23. Bailey CJ, Namass M: Treatment—Metformin. Clin Endocrinol Metab 2:455-476, 1988.
24. Brichard SM: Long-term improvement of glucose homeostasis by vanadate in obese hyperinsulinemic fa/fa rats. Endocrinology 125:2510-2516, 1989.
25. Heyliger CE: Effect of vanadate on elevated blood glucose and depressed cardiac performance of diabetic rats. Science 227:1474-1477, 1985.
26. Plornick AN: Oral vanadium compounds: Preliminary studies on toxicity in normal cats and hypoglycemic potential in diabetic cats. J Vet Intern Med 9:181, 1995.
27. Kobayashi M: Effects of thiazolidinediones in diabetes mellitus: Current status and future role. Proc Thiazolid Treat Insul Resist NIDDM: 16, 1996.