

# LA PATOGENESI DEL DIABETE FELINO\*

JACQUIE S. RAND, BVSc, DVSc

Reader, Division of Companion Animal Clinical Sciences  
School of Veterinary Science, The University of Queensland, Queensland, Australia

## Riassunto

*I gatti diabetici possono essere difficili da trattare a causa delle fluttuazioni della glicemia, della variabilità della risposta all'insulina, della grave ipoglicemia e, in alcuni casi, della risoluzione spontanea dello stato diabetico. La conoscenza delle anomalie metaboliche associate al diabete di tipo II aiuta a capire perché si verificano alcuni di questi problemi. Il diabete felino è caratterizzato da una diminuzione della secrezione di insulina, dalla deposizione di sostanza amiloide negli isolotti pancreatici e, probabilmente, dalla resistenza all'insulina. La grave perdita di funzioni delle cellule  $\beta$  determinata dagli effetti della tossicità del glucosio e dalla deposizione di sostanza amiloide sono le probabili ragioni per cui la maggior parte dei gatti diabetici necessita della insulino terapia per il controllo dell'iperglicemia.*

## INTRODUZIONE

In molti gatti, il diabete risulta analogo a quello di tipo II dell'uomo ed è caratterizzato da diminuzione della secrezione di insulina, deposito di sostanza amiloide negli isolotti pancreatici e, probabilmente, insulinoresistenza.<sup>1</sup> I gatti diabetici possono essere difficili da trattare perché i livelli ematici del glucosio spesso presentano marcate fluttuazioni dopo la somministrazione di insulina e la glicemia può variare considerevolmente da un giorno all'altro, anche se la dose di insulina resta la stessa. Se si cerca di ottenere un rigoroso controllo glicemico, si possono avere gravi casi di ipoglicemia con crisi convulsive o coma, che si verificano in alcuni gatti quando lo stato diabetico si risolve spontaneamente. Nel presente lavoro verrà illustrata la patogenesi del diabete felino. La conoscenza delle anomalie metaboliche associate al diabete di tipo II contribuisce a spiegare alcuni dei problemi connessi alla sua terapia.

## CLASSIFICAZIONE DEL DIABETE

Il diabete mellito è una sindrome eterogenea la cui manifestazione primaria è l'iperglicemia.<sup>2</sup>

*Diabete primario.* Il diabete felino di solito è una malattia primaria, ma può essere secondario ad altre condi-

zioni che determinano un calo della secrezione di insulina o provocano una insulinoresistenza.<sup>1</sup> Il diabete primario è ulteriormente suddiviso in tipo I e tipo II. Nell'uomo, il termine "diabete insulino dipendente" viene utilizzato in modo intercambiabile con quello di tipo I, perché questi pazienti necessitano tipicamente della somministrazione di insulina per sopravvivere. Col nome "diabete non insulino dipendente" si descrive il diabete di tipo II, che non necessita dell'insulina per la sopravvivenza, anche se molti pazienti vengono comunque trattati con questo ormone per il controllo dell'iperglicemia.<sup>3</sup> Il trasferimento diretto di questa terminologia al diabete felino ha portato ad una certa confusione e ad una classificazione poco accurata. Esistono valide prove che indicano che nel gatto sono presenti entrambi i tipi di diabete, ma il tipo II sembra essere molto più frequente. A differenza di quanto avviene nell'uomo, la maggior parte dei gatti diabetici viene trattata con insulina. In questo lavoro i termini "tipo I" e "tipo II" saranno utilizzati per indicare una specifica patologia primaria, mentre quelli "diabete insulino dipendente" o "non-insulino dipendente" saranno utilizzati soltanto come descrizione delle caratteristiche cliniche della malattia.

*Diabete secondario.* Il diabete secondario, anche detto diabete di tipo III, è il risultato di un altro processo patologico che provoca un calo della secrezione di insulina o una compromissione della sua azione. Nel gatto, la neoplasia pancreatica è una causa significativa di diabete, che può arrivare a spiegare anche il 18% dei casi.<sup>4,5</sup> Anche la pancreatite viene riconosciuta sempre più frequentemente come condizione associata al diabete felino ed in una recente indagine era presente nel 51% dei gatti diabetici sot-

\*Da "Recent Advances in Canine and Feline Nutrition" Vol. II - 1998 Iams Nutrition Symposium Proceedings, Orange Frazer Press, Wilmington, Ohio, pag. 83. Con l'autorizzazione dell'Editore.

toposti ad esame necroscopico.<sup>5</sup> Al momento, non è chiaro se la pancreatite sia in realtà una causa o una conseguenza del diabete. Anche i pazienti umani con diabete di tipo II presentano lesioni compatibili con una infiammazione pancreatica.<sup>6</sup> Le prove del fatto che la pancreatite possa essere dovuta ad una iperlipemia associata al diabete derivano da dati rilevati in pazienti umani con iperlipoproteinemica, in cui la pancreatite costituisce una complicazione secondaria di notevole importanza.<sup>7,8</sup>

Inoltre, il diabete secondario deriva da aumenti cronici dei livelli degli ormoni che si oppongono all'azione dell'insulina, causando un'insulinoreistenza. Nel gatto, questo fenomeno può essere iatrogeno, nella maggior parte dei casi in seguito alla somministrazione di progesterone, e spontaneo, in presenza di eccesso di ormone della crescita, iperadrenocorticismo ed ipertiroidismo.<sup>9,10,11</sup> Il fatto che il diabete si risolva insieme al processo patologico primario oppure richieda un'insulinoterapia dipende dalla durata e dall'entità dell'iperglicemia.<sup>12,13</sup> Ciò è dovuto alla progressiva perdita di cellule  $\beta$  che si verifica dopo diverse settimane di elevati livelli plasmatici di glucosio.<sup>13,14,15</sup>

## Patogenesi del diabete di tipo I

Il diabete di tipo I è causato dalla distruzione autoimmune delle cellule  $\beta$  del pancreas ad opera degli elementi T e degli anticorpi.<sup>16</sup> Alla fine, si ha una perdita quasi totale di cellule  $\beta$  e per la sopravvivenza del paziente è necessaria la somministrazione di insulina.<sup>16</sup> Nell'uomo, al momento della diagnosi, nell'85-90% dei pazienti è possibile rilevare la presenza di anticorpi specifici per le componenti delle cellule degli isolotti; tali anticorpi di solito sono presenti da più di 12 mesi prima dell'insorgenza dei segni clinici.<sup>17</sup> Si ritiene che quella di tipo I sia una forma comune di diabete nel cane, perché il 50% dei cani diabetici presenta anticorpi contro le cellule degli isolotti.<sup>18</sup> Al contrario, lo stesso tipo di diabete non è ben documentato nel gatto, anche se è stata descritta una insulite linfocitaria associata al diabete e in un gattino diabetico sono stati riscontrati anticorpi anticellule degli isolotti.<sup>19,20</sup> La prevalenza di tali anticorpi nel diabete felino non è stata descritta.

## Patogenesi del diabete di tipo II

A differenza di quanto avviene nel diabete di tipo I, la cui patogenesi è ora ampiamente conosciuta, la causa del diabete di tipo II è ancora ignota. Le caratteristiche tipiche di questa forma di diabete nell'uomo sono l'alterazione della secrezione di insulina, l'insulinoreistenza ed il deposito di sostanza amiloide negli isolotti ed esistono prove che indicano che ciò si verifica anche nel gatto diabetico.<sup>1,21,22</sup> Nell'uomo, i principali fattori di rischio per il diabete di tipo II sono l'obesità e l'inattività fisica.<sup>3</sup> Queste condizioni interagiscono con alcune caratteristiche genetiche per determinare l'espressione della malattia.<sup>3</sup> Gli stessi fattori di rischio sono probabilmente importanti anche nel gatto.

**Età.** Nel gatto, l'età è il fattore di rischio più significativo per lo sviluppo del diabete.<sup>23,24</sup> Un'indagine condotta in Australia su 45 gatti diabetici ha evidenziato come il 90%

dei soggetti colpiti avesse 7 anni o più di vita ed il 66% avesse superato i 10 anni.<sup>24</sup> Nel Nord America, su 333 gatti diabetici, il 72% aveva 7 anni o più.<sup>23</sup> Analogamente, la maggior parte dei pazienti umani con diabete di tipo II ha più di 45 anni di età.<sup>23</sup> La ragione dell'effetto dell'età nell'uomo e nel gatto è sconosciuta.<sup>3</sup> Tuttavia, l'età di insorgenza è compatibile con la teoria secondo la quale il diabete di tipo II deriva da un esaurimento delle cellule  $\beta$ , in seguito ad una domanda prolungata ed eccessiva di secrezione di insulina.<sup>26</sup>

**Obesità.** Nel gatto, l'obesità è un fattore di rischio significativo per il diabete.<sup>23</sup> Molti gatti sono obesi al momento dello sviluppo dei primi segni clinici, anche se quando vengono esaminati dal veterinario l'obesità si è spesso risolta. Esistono valide prove, sia nel gatto che nell'uomo, che indicano che l'obesità predispone al diabete perché determina un'insulinoreistenza.<sup>27,28</sup> Quest'ultima riduce la captazione del glucosio per una data quantità di insulina. Ciò avviene perché l'obesità causa anomalie a livello recettoriale, come la diminuzione dei recettori dell'insulina e, cosa ancor più importante, a livello post-recettoriale, influenzando sugli eventi metabolici che avvengono dopo che l'insulina si è legata al proprio recettore.<sup>29</sup>

Nell'uomo, il rischio di diabete è tanto maggiore quanto più a lungo è durata l'obesità.<sup>30</sup> Sono anche importanti le modalità di deposito del grasso. Quando questo si accumula a livello dell'addome (obesità centrale) si ha un incremento significativo del rischio di diabete, in confronto alla deposizione a livello delle cosce (obesità periferica).<sup>3</sup> Nel gatto, non sono stati condotti studi sull'effetto della distribuzione del grasso sulla prevalenza del diabete.

**Fattori genetici.** Non sono stati pubblicati studi sugli aspetti genetici del diabete felino. In un'indagine condotta nel Nord America su 333 gatti diabetici non è stata identificata alcuna suscettibilità di razza.<sup>23</sup> Tuttavia, in Australia è stato rilevato che i gatti burmesesi sono predisposti alla malattia e costituiscono approssimativamente il 20-25% dei gatti diabetici, in confronto al 7% della popolazione felina.<sup>24</sup>

Nell'uomo, si ritiene che siano alcuni geni specifici a determinare se una persona svilupperà o meno il diabete, ma non sono stati identificati i geni coinvolti.<sup>3</sup> Tuttavia, altri fattori come l'obesità, l'età e l'attività fisica svolgono un importante effetto di modificazione del genotipo, come è stato dimostrato in studi condotti su gemelli.<sup>3</sup> Nei gemelli identici, il diabete si sviluppa soltanto nel 20-40% di uno dei due, se l'altro è già affetto dalla malattia. Nei gemelli non identici, questa percentuale scende a meno del 10%.<sup>3,31</sup>

**Sesso.** Sia in Australia che nel Nord America, è stato riscontrato un maggior numero di gatti diabetici maschi, con un rapporto di circa 1,5:1, anche se la maggior parte dei burmesesi diabetici era di sesso femminile.<sup>23,24</sup> Nell'uomo, esiste un certo effetto del sesso fra gruppi etnici differenti, anche se a livello mondiale non esiste una predisposizione di questo tipo.<sup>3,32</sup>

**Esercizio.** L'esercizio aumenta la sensibilità all'insulina nei pazienti umani normali ed in quelli diabetici e riduce il fabbisogno di insulina in questi ultimi.<sup>33,34</sup> L'inattività fisica

aumenta il rischio del diabete direttamente, attraverso la diminuzione della sensibilità all'insulina (insulinoreistenza), e indirettamente, contribuendo all'obesità.<sup>3,35</sup> Anche se non sono stati condotti studi sull'effetto dell'inattività sul rischio di diabete nel gatto, la maggior parte dei felini domestici, che ricevono quotidianamente il proprio cibo è fisicamente meno attiva di quelli randagi, che devono cacciare per alimentarsi. Nelle popolazioni umane dei nativi del Nord America che vivono secondo stili di vita tradizionali, la prevalenza del diabete è molto bassa, in confronto agli individui urbanizzati che conducono stili di vita di tipo occidentale, meno attivi.<sup>3</sup>

## Caratteristiche del diabete di tipo II

Le caratteristiche distintive del diabete di tipo II nell'uomo sono l'anomala secrezione di insulina, l'insulinoreistenza e la deposizione di sostanza amiloide ed esistono validi motivi per ritenere che le stesse condizioni siano tutte presenti anche nei gatti diabetici.<sup>1</sup>

**Anomala secrezione di insulina.** Nel gatto e nell'uomo colpiti da forme più lievi di diabete e da alterazioni della tolleranza al glucosio, la secrezione di insulina che si verifica nei primi 10 minuti (secrezione di prima fase) dopo un incremento del glucosio è molto ridotta o assente (Fig. 1).<sup>36,37</sup> La secrezione di seconda fase è spesso ritardata, più elevata del normale e prolungata a causa dell'iperglicemia persistente. All'aumentare della perdita della secrezione di insulina durante la seconda fase, si ha un progressivo incremento dei livelli di glucosio a digiuno. Una volta che si sia instaurata l'iperglicemia persistente, la secrezione di insulina viene ulteriormente ridotta dall'effetto tossico del glucosio sulle cellule  $\beta$ .<sup>38</sup> Con la perdita dell'80-90% della capacità secretoria totale dell'insulina, i livelli di glucosio a digiuno superano la soglia renale e si osservano i segni clinici manifesti del diabete, quali pollachiuria, polidipsia e polifagia, con perdita di peso.<sup>36</sup> I gatti di solito mostrano una maggiore perdita di capacità secretoria dell'insulina rispetto ai pazienti umani con diabete di tipo II e, nella maggior parte dei casi, necessitano di insulina per la sopravvivenza.<sup>1</sup> Ciò è probabilmente associato ad una maggiore perdita di cellule  $\beta$  dovuta alla tossicità da glucosio ed alla deposizione di sostanza amiloide.

**Insulinoreistenza.** L'insulinoreistenza è la seconda caratteristica del diabete di tipo II dell'uomo. Quando è presente, è necessaria una maggior quantità di insulina per ottenere l'effetto di diminuzione della glicemia.<sup>36</sup> L'insulinoreistenza si ha principalmente dopo che l'insulina si è legata al proprio recettore. La condizione riduce la quantità di glucosio metabolizzato per essere immagazzinato sotto forma di glicogeno e grasso, ma ha meno effetto sull'ossidazione del glucosio a fini energetici.<sup>27</sup> Il fatto che il difetto iniziale nel diabete di tipo II sia rappresentato dalla diminuzione della secrezione di insulina oppure dall'insulinoreistenza è oggetto di una considerevole discussione. La sensibilità all'insulina non è stata misurata in modo accurato nei gatti diabetici. Tuttavia, esistono dati che indicano che l'insulinoreistenza è una caratteristica di questi animali. Rispetto a quelli normali, i felini con ridotta tolle-

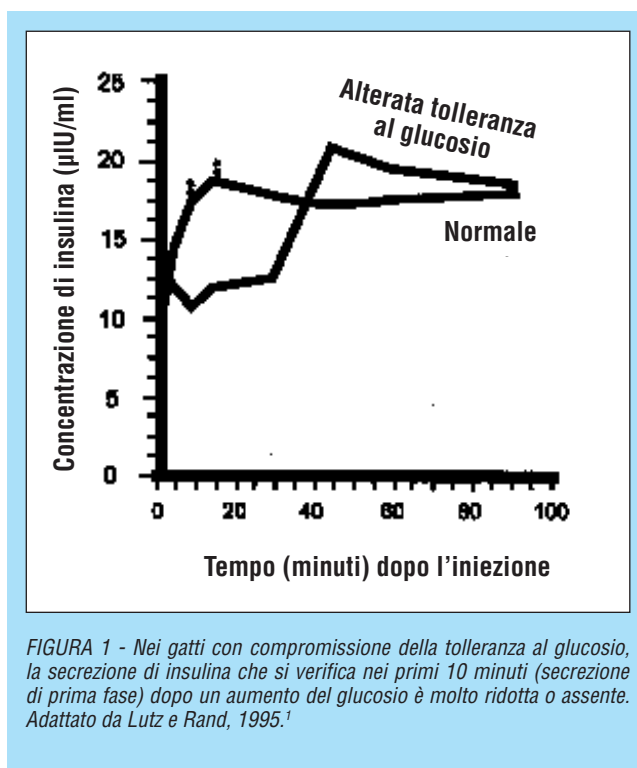


FIGURA 1 - Nei gatti con compromissione della tolleranza al glucosio, la secrezione di insulina che si verifica nei primi 10 minuti (secrezione di prima fase) dopo un aumento del glucosio è molto ridotta o assente. Adattato da Lutz e Rand, 1995.<sup>1</sup>

ranza al glucosio che possiedono ancora un'adeguata secrezione di seconda fase di insulina presentano concentrazioni di questo ormone più elevate di quelle del glucosio.<sup>39</sup> Per misurare la resistenza all'insulina nei gatti diabetici sono necessari speciali test, poiché la concentrazione dell'ormone è molto bassa, e non sono ancora stati pubblicati i risultati di questa indagine.

Nell'uomo, l'insulinoreistenza è in gran parte ereditaria, ma viene aggravata dall'obesità.<sup>36</sup> Vi sono prove che anche nel gatto questa condizione determini l'insulinoreistenza, poiché la concentrazione di insulina risulta aumentata rispetto a quella del glucosio.<sup>28</sup> L'insulinoreistenza viene anche incrementata dall'iperglicemia persistente.<sup>28</sup> Quindi, quando quest'ultima si instaura nel diabete, l'insulinoreistenza che ne deriva potenzia gli effetti della diminuzione della secrezione ormonale.

Poiché l'insulinoreistenza è così diffusa nelle popolazioni dei nativi americani ed è in gran parte determinata geneticamente, viene da chiedersi se possa essere una caratteristica vantaggiosa.<sup>26,40</sup> Sono state formulate alcune interessanti teorie e quella del carnivorismo spiega meglio l'elevata incidenza di insulinoreistenza e diabete di tipo II nelle popolazioni native urbanizzate in confronto agli europei.<sup>26,40</sup> Le componenti essenziali di questa teoria sono che i nostri progenitori primati che vissero 2-4.000.000 di anni fa godevano di un clima mite e consumavano una dieta ricca di carboidrati composta da grandi quantità di frutta e radici vegetali. A quei tempi, l'encefalo e i tessuti riproduttivi svilupparono uno specifico fabbisogno di glucosio come fonte di energia.<sup>41</sup> Al contrario, negli ultimi 2.000.000 di anni di evoluzione dell'uomo, il clima è stato dominato dalle ere glaciali ed i nostri progenitori umani consumavano diete povere di carboidrati e ricche di proteine.<sup>41</sup> Erano cacciatori che abbattevano animali di grandi dimensioni e le loro diete durante la parte più fredda dell'anno in pratica erano prive di carboidrati, fatta eccezione

per le scarse quantità presenti nel fegato o nel contenuto intestinale delle prede. Per mantenere una glicemia normale in condizioni di bassissima assunzione di glucosio, sono stati necessari degli adattamenti metabolici. Studi condotti nell'uomo e negli animali hanno dimostrato che la risposta adattativa a una bassa assunzione di carboidrati è la resistenza all'insulina.<sup>42</sup>

Quindi, l'insulinoresistenza è il meccanismo che permette di affrontare una diminuzione dell'apporto di glucosio con la dieta.<sup>26</sup> Infatti, permette di mantenere la glicemia immediatamente dopo l'assunzione di un pasto povero di carboidrati, quando l'insulina viene secreta in risposta ad altre componenti alimentari, come gli aminoacidi. Quindi, le ere glaciali hanno potenzialmente selezionato individui dotati di insulinoresistenza, portando ad una elevata percentuale di persone con insulinoresistenza geneticamente determinata.<sup>2</sup>

Gli europei sono stati fra i primi a sviluppare l'agricoltura circa 10.000 anni fa. Ciò ha determinato il passaggio ad una dieta ricca di carboidrati ed un'attenuazione della pressione selettiva per l'insulinoresistenza.<sup>26</sup> Con l'avvento della rivoluzione industriale e la macinazione dei cereali, si è passati ulteriormente ad una dieta costituita da carboidrati altamente lavorati, che venivano rapidamente digeriti ed assorbiti. Nell'uomo, l'aumento della concentrazione del glucosio ed il corrispondente incremento dell'insulina è 2 o 3 volte superiore dopo il consumo di cereali macinati, in confronto a quello che si ha con l'ingestione di granaglie grossolanamente tritate.<sup>26,44</sup> Con il passaggio a questo tipo di dieta costituita da carboidrati altamente lavorati, le cellule  $\beta$  sono state sottoposte ad una domanda di secrezione di grandi quantità di insulina per tutta la vita. In questa situazione, l'insulinoresistenza è uno svantaggio a causa della domanda aggiuntiva che spinge le cellule  $\beta$  a secernere ancor più insulina.<sup>26</sup>

Al contrario, le popolazioni con un'elevata prevalenza di insulinoresistenza e di diabete, come gli indiani Pima ed i Nauruiani, non hanno adottato l'agricoltura fino a 2000 anni fa.<sup>26</sup> Quindi, sino a un periodo relativamente recente, l'insulinoresistenza costituiva un vantaggio.<sup>26</sup> Inoltre, dopo l'arrivo degli europei, molte popolazioni sono state decimate da malattie infettive e carenze alimentari. Il digiuno prolungato determina alterazioni metaboliche simili a quelle di una dieta povera di carboidrati e ricca di proteine, cioè un aumento dell'insulinoresistenza e della gluconeogenesi.<sup>45</sup> Quindi, nelle popolazioni native degli ultimi 100 anni, il digiuno prolungato acuto determinato dalle malattie e dalla carestia può aver causato un'intensa selezione a favore dell'insulinoresistenza.<sup>26</sup> Solo nelle ultime generazioni queste popolazioni hanno adottato una dieta contenente carboidrati altamente lavorati, per la quale l'insulinoresistenza è uno svantaggio, perché sottopone le cellule  $\beta$  ad un'enorme domanda di produzione di insulina.<sup>26</sup>

La teoria del carnivorismo e le modificazioni della dieta dell'uomo, quindi, offrono una spiegazione del motivo per cui l'insulinoresistenza ed il diabete sono così diffuse nelle popolazioni dei nativi.<sup>26</sup> È stato ipotizzato che la domanda prolungata ed eccessiva, alla quale vengono sottoposte le cellule  $\beta$ , finisca per portare questi elementi all'esaurimento ed all'insufficienza della secrezione di insulina.<sup>26</sup> Anche se non è ancora stato compreso, il meccanismo dell'esauri-

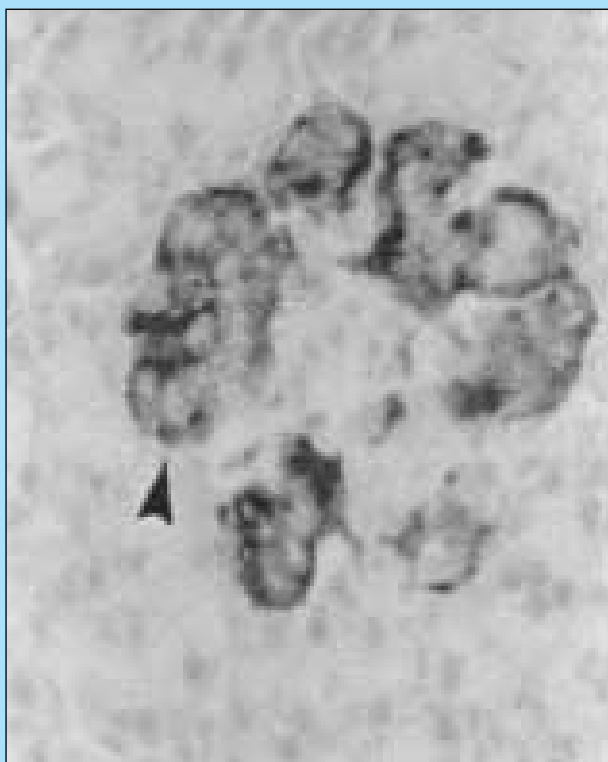
mento cellulare costituisce un fenomeno riconosciuto in altri tipi di cellule.<sup>46,47</sup>

La teoria del carnivorismo si può applicare anche allo sviluppo del diabete nel gatto domestico. Questi animali sono carnivori obbligati e, a differenza del cane, non necessitano di alcun carboidrato nella dieta per riprodursi.<sup>48</sup> L'insulinoresistenza è necessaria nel gatto per mantenere l'apporto di glucosio all'encefalo ed ai feti in via di sviluppo perché l'insulina viene secreta in risposta al consumo di un pasto ricco di proteine e povero di carboidrati.<sup>26</sup>

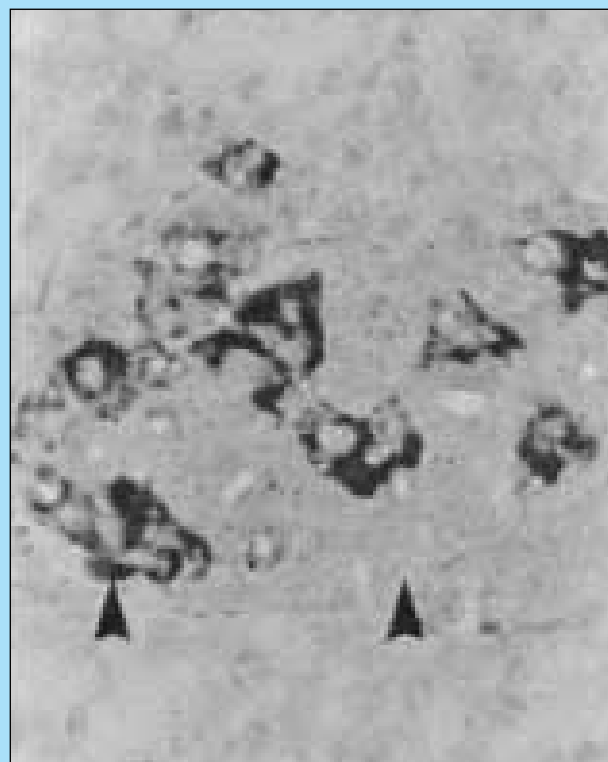
La resistenza all'insulina non è necessariamente patologica o statica. La modificazione della sensibilità all'ormone è un potente meccanismo per il mantenimento dell'omeostasi del glucosio. Un chiaro esempio di questo fatto si ha nel gatto in seguito all'iniezione endovenosa di arginina, quando si riscontra un aumento di 4 volte della concentrazione di insulina associato solo ad un piccolo calo di quella del glucosio.<sup>49</sup> Per il mantenimento della glicemia è necessaria un'insulinoresistenza rapida ed intensa.

Esistono dati che indicano che i gatti sono geneticamente insulinoresistenti e sembrano sviluppare il diabete di tipo II quando vengono esposti ad una dieta ricca di carboidrati.<sup>26</sup> Alcune marche di alimenti per gatti del commercio contengono quantità significative di cereali lavorati ed hanno una composizione molto differente dalla dieta per la quale i gatti si sono evoluti. Inoltre, la maggior parte dei felini domestici è fisicamente meno attiva e presenta una maggior quantità di grasso rispetto a quelli randagi, che devono cacciare per ottenere il cibo. Nel gatto, l'insulinoresistenza aumenta al crescere del grasso corporeo e, sulla base di quanto riscontrato in altre specie animali, con l'inattività.<sup>28,34</sup> L'insulinoresistenza ereditaria è un vantaggio quando viene consumata una dieta ad elevato tenore proteico e nei periodi di scarsità di cibo. Probabilmente, per il gatto domestico non è utile consumare una dieta relativamente ricca di carboidrati derivanti da cereali lavorati e contemporaneamente presentare un'insulinoresistenza acquisita a causa dell'aumento del grasso corporeo e dell'inattività. I gatti oggi necessitano probabilmente di livelli di secrezione di insulina molto più elevati di quelli stabiliti dall'evoluzione. Non deve sorprendere che in alcuni di questi animali le cellule  $\beta$  non siano in grado di soddisfare la domanda, per cui insorge un diabete di tipo II.

*Deposizione di sostanza amiloide.* La terza caratteristica del diabete di tipo II è l'eccessiva deposizione di sostanza amiloide negli isolotti pancreatici.<sup>50</sup> Nel gatto e nell'uomo, questo è il riscontro istologico più costante. L'amiloide degli isolotti è un precipitato dell'ormone amilina, che viene co-secreto con l'insulina dalle cellule  $\beta$ .<sup>51</sup> L'amilina viene anche chiamata polipeptide amiloide degli isolotti o IAPP (*islet amyloid polypeptide*).<sup>51</sup> Nella Figura 2 è visibile l'isolotto di un gatto normale sottoposto a marcatura immunostochimica per l'amilina; quest'ultima è visibile a livello intracellulare e si osservano quantità molto piccole di amiloide extracellulare. Nei gatti normali, questa non costituisce più del 20% del volume dell'isolotto.<sup>52</sup> La Figura 3, invece mostra imponenti quantità di sostanza amiloide degli isolotti che sta rimpiazzando gli elementi cellulari in un gatto con diabete. La deposizione di amiloide nei gatti diabetici è spesso più estesa di quella osservata nei pazienti umani colpiti dalla stessa malattia.<sup>52</sup>



**FIGURA 2** - Isolotto di gatto normale con marcatura immunocitochimica dell'amilina. Quest'ultima è presente a livello intracellulare (freccia, aree più scure, torbide) nelle cellule  $\beta$  situate alla periferia dell'isolotto. Intorno alle cellule sono presenti quantità molto piccole di amiloide (area più chiara). Nei gatti normali, l'amiloide non costituisce più del 20% del volume dell'isolotto. (Per cortese concessione del Dr. T. Lutz, University of Zürich, Switzerland)



**FIGURA 3** - Isolotto di un gatto diabetico, che mostra un'imponente quantità di amiloide (freccia, area scura) che rimpiazza le cellule dell'isolotto. È presente un numero ridotto di cellule  $\beta$  contenenti amilina (freccia, area chiara). (Per cortese concessione del Dr. T. Lutz, University of Zürich, Switzerland).

L'amiloide rimpiazza le cellule degli isolotti ma, in molti gatti e pazienti umani diabetici, la riduzione della massa delle cellule  $\beta$  non sembra sufficiente a portare al diabete.<sup>4</sup> Una recente indagine ha dimostrato che lo sviluppo della malattia non dipende da grandi depositi di amiloide e che aggregati amorfi di amilina inter- ed extracellulare sono associati alla morte delle cellule  $\beta$ .<sup>53</sup> In un'indagine in vitro, le fibrille amiloidi hanno portato alla morte della maggior parte delle cellule degli isolotti entro 96 ore, dimostrando la loro potente azione tossica nei confronti degli elementi  $\beta$ .<sup>54,55</sup>

Perché l'amilina precipiti sotto forma di amiloide, è necessario che una specifica sequenza aminoacidica si ripieghi in lamine pieghettate. Ciò si verifica nel gatto, nel cane e nell'uomo, ma in poche altre specie.<sup>51</sup> Per la formazione di amiloide sembra anche necessaria una elevata concentrazione locale dell'ormone, poiché l'amilina canina possiede la stessa sequenza aminoacidica di quella felina, ma l'amiloide si forma solo negli insulinomi, caratterizzati anch'essi da una ipersecrezione di amilina.<sup>56</sup> Esistono alcuni dati che indicano che i gatti presentano concentrazioni più elevate di amilina rispetto alle altre specie animali e che in quelli con compromissione della tolleranza al glucosio si riscontrano livelli maggiori di amilina rispetto ai gatti normali o diabetici.<sup>37</sup> Queste concentrazioni più elevate possono contribuire alla formazione di sostanza amiloide.

L'amilina svolge un ruolo fisiologico importante, poiché è stata riscontrata in tutte le specie animali a sangue caldo

studiate sino ad oggi, anche se la sua funzione non è stata pienamente compresa.<sup>57</sup> Si ritiene che sia importante nel mantenimento della glicemia attraverso la stimolazione della degradazione del glicogeno muscolare (Fig. 4).<sup>58</sup> Ciò avviene attraverso l'antagonismo della captazione del glucosio stimolata dall'insulina nel muscolo e l'inibizione diretta della glicogenosintetasi.<sup>58</sup> La degradazione del glicogeno determina il rilascio di lattati, che vengono utilizzati dal fegato per la produzione di glucosio (gluconeogenesi), che mantiene il livello della glicemia fra i pasti. Nelle specie che presentano un significativo incremento postprandiale del glucosio, la gluconeogenesi funziona solo fra i pasti per mantenere il glucosio a livelli normali per garantire le funzioni dell'encefalo e della riproduzione.<sup>26,58</sup> Se nella dieta i carboidrati sono molto scarsi, la gluconeogenesi può essere anche postprandiale.<sup>26</sup> Nel gatto, il processo è continuo per mantenere la glicemia.<sup>48</sup> Dal momento che l'amilina sembra essere importante per mantenere un adeguato livello glicemico, sarebbe logico che il gatto avesse un fabbisogno continuo ed elevato di secrezione di amilina rispetto all'uomo e, quindi, risultasse maggiormente a rischio di deposizioni di amiloide. Una maggiore deposizione di amiloide determina la perdita di un maggior numero di cellule  $\beta$  e riduce la probabilità che quelle superstiti siano in grado di svolgere un'adeguata secrezione di insulina in risposta ai farmaci ipoglicemizzanti orali. Questi prodotti agiscono in gran parte stimolando le cellule  $\beta$  a secernere insulina. Una più estesa deposizione di amiloide,

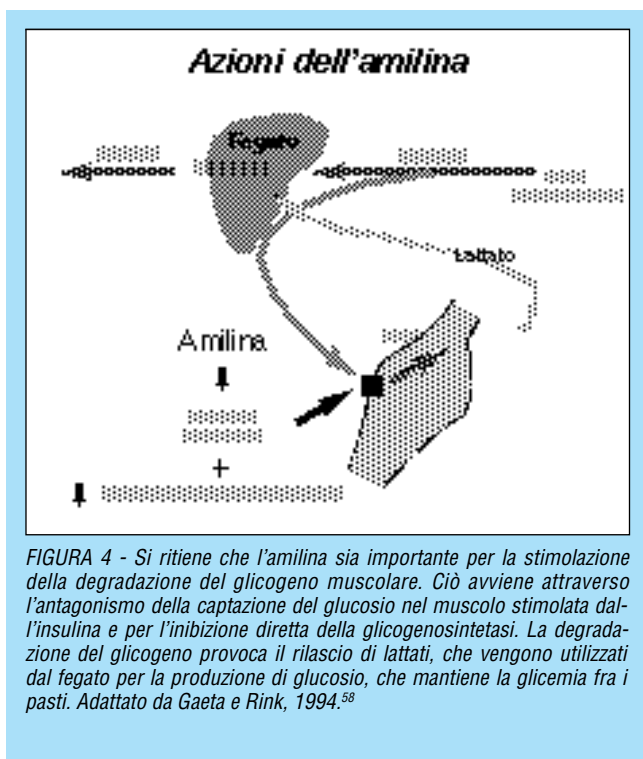


FIGURA 4 - Si ritiene che l'amilina sia importante per la stimolazione della degradazione del glicogeno muscolare. Ciò avviene attraverso l'antagonismo della captazione del glucosio nel muscolo stimolata dall'insulina e per l'inibizione diretta della glicogenosintetasi. La degradazione del glicogeno provoca il rilascio di lattati, che vengono utilizzati dal fegato per la produzione di glucosio, che mantiene la glicemia fra i pasti. Adattato da Gaeta e Rink, 1994.<sup>58</sup>

quindi, è una delle ragioni per cui i gatti diabetici sono più spesso insulindipendenti rispetto ai pazienti umani con diabete di tipo II.

## Tossicità del glucosio

La tossicità del glucosio sembra essere una caratteristica importante del diabete felino e per trattare i gatti diabetici è necessario conoscerne l'importanza. Si definisce come tossicità del glucosio la compromissione della secrezione di insulina da parte delle cellule  $\beta$  dovuta ad un'iperglicemia prolungata.<sup>38</sup> Inizialmente, questa soppressione della secrezione di insulina è funzionale e reversibile.<sup>13,38</sup> In seguito, a carico delle cellule  $\beta$  si verificano delle modificazioni strutturali. Col tempo, queste diventano irreversibili, portando alla perdita delle cellule stesse.<sup>13,15</sup>

È stato ipotizzato che la soppressione della secrezione di insulina da parte della tossicità da glucosio sia la ragione per cui la misurazione dei livelli di questo ormone nel gatto prima dell'inizio della terapia non è utile per prevedere quali animali risponderanno agli ipoglicemizzanti orali e quali necessiteranno invece dell'insulinoterapia.<sup>28</sup> Generalmente, le concentrazioni di quest'ultima sono inappropriatamente basse, anche nei gatti con una massa di cellule  $\beta$  sufficiente a rispondere agli ipoglicemizzanti orali.<sup>28,59</sup>

Studi condotti nel gatto e nel cane dimostrano che l'iperglicemia persistente può ridurre la secrezione di insulina così intensamente da rendere permanentemente diabetici anche animali che in precedenza presentavano una massa di cellule  $\beta$  normale.<sup>14,15</sup> L'effetto di soppressione dell'insulina dovuto alla tossicità da glucosio inizia dopo due giorni di iperglicemia persistente.<sup>13</sup> La gravità dell'effetto tossico del glucosio dipende dall'entità dell'iperglicemia ed è più potente se la massa delle cellule  $\beta$  è già ridotta. Questi riscontri presentano importanti implicazioni cli-

niche. È essenziale preservare la massa delle cellule  $\beta$  nei soggetti diabetici, poiché le ricerche condotte hanno dimostrato che il controllo glicemico nell'uomo è significativamente migliore se sono presenti alcune cellule  $\beta$  funzionanti.<sup>60</sup> Inoltre, il 20-40% dei felini diabetici andrà incontro a remissione della malattia per mesi o anni se la massa delle cellule  $\beta$  non è stata distrutta.<sup>61,62</sup> Quindi, la fase iniziale della terapia volta a minimizzare gli effetti a lungo termine della tossicità da glucosio è importante per ottenere un buon controllo glicemico a lungo termine o una remissione. Sfortunatamente, i gatti che presentano una riduzione della massa delle cellule  $\beta$  a causa di una malattia spontanea come una pancreatite o una deposizione di sostanza amiloide negli isolotti sono maggiormente a rischio di ulteriore perdita di cellule  $\beta$  a causa della tossicità da glucosio.<sup>14,15</sup> Prima che le cellule  $\beta$  possano guarire da una moderata intossicazione, sono necessarie almeno una o due settimane di terapia insulinica e buon controllo glicemico.<sup>13</sup> Le forme gravi di tossicità da glucosio possono richiedere parecchi mesi per risolversi, ma, in alcuni casi, sono irreversibili a causa della distruzione totale delle cellule  $\beta$ .<sup>15,28,59</sup>

È probabile che rispetto ai pazienti umani con diabete di tipo II i gatti presentino una maggiore perdita di cellule  $\beta$  da tossicità da glucosio, poiché in questa specie animale la marcata iperglicemia ed i segni clinici della malattia sono spesso presenti per periodi più prolungati prima dell'avvio della terapia. Inoltre, una volta dato inizio al trattamento, i gatti di solito mostrano un controllo glicemico più scarso e concentrazioni di glucosio più elevate. Infine, nei gatti diabetici si osserva spesso una deposizione di amiloide negli isolotti pancreatici molto più estesa che nei pazienti umani con diabete.<sup>52</sup> Man mano che tale deposizione avanza, si ha una progressiva perdita di cellule  $\beta$ .<sup>52,63</sup> Quindi, anche se i gatti sembrano colpiti da un diabete di tipo II (anche detto non-insulindipendente), il numero dei soggetti che richiedono una insulinoterapia è più elevato che nei pazienti umani con diabete di tipo II, probabilmente a causa della perdita delle cellule  $\beta$  dovuta agli effetti della tossicità cronica da glucosio e della estesa deposizione di amiloide.

Riassumendo, la conoscenza delle principali anomalie del diabete di tipo II, della ridotta secrezione di insulina, dell'insulinoreistenza e della deposizione della sostanza amiloide è importante per comprendere alcuni dei problemi associati al trattamento dei felini con diabete.

## Ringraziamenti

Adattato con autorizzazione da Rand JS, *Understanding feline diabetes. Aust. Vet. Practit. 1997; 27:17-26* e da Rand JS, *Management of feline diabetes. Aust. Vet. Practit 1997; 27: 68-78.*

## Bibliografia

1. Lutz TA, Rand JS. Pathogenesis of feline diabetes. In: Peterson M, Greco D, eds. *Diabetes Mellitus, Vet Clin N Am* 1995; 25:527-552.
2. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28:1039.

3. Harris MI. Epidemiologic studies on the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Clin Invest Med* 1995; 18:231-239.
4. O'Brien TD, Hayden DW, Johnson KH, Fletcher TF. Immunohistochemical morphometry of pancreatic endocrine cells in diabetic, normoglycaemic glucoseintolerant and normal cats. *J Comp Path* 1986; 96:357.
5. Goossens J, Nelson R, Feldman E. Response to therapy and survival in diabetic cats. *J Vet Int Med* 1995; 9:181.
6. Clark A, De-Koning EJ, Hattersley AT, Hansen BC, Yajnik CS, Poulton J. Pancreatic pathology in non-insulin dependent diabetes (NIDDM). *Diabetes Res Clin Pract* 1995; S39:47.
7. Greenberger NJ. Pancreatitis and hyperlipemia. *New Eng J Med* 1973; 289:586-587.
8. Thompson GR. Clinical consequences of hyperlipidaemia. *J Inher Metab Dis* 1988; 11:18-28.
9. Petersen ME, Javenovic L, Petersen CL. Insulin-resistant diabetes mellitus associated with elevated growth hormone concentrations following megestrol acetate treatment in a cat. In: *Proc ACVIM*, 1981; 63.
10. Petersen ME, Taylor RS, Greco DS, Nelson RW, Randolph JF, Foodman MS, Moroff SD, Morrison SA, Lothrop CD. Acromegaly in 14 cats. *J Vet Med* 1990; 4:192.
11. Feldman EC, Nelson RW. Canine Diabetes Mellitus. In: Feldman EC, Nelson RW, eds. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. Philadelphia: Saunders. 1995; 256-340.
12. Eigenmann JR. Diabetes mellitus in elderly female dogs: Recent findings on pathogenesis and clinical implications. *J Am Anim Hosp Assoc* 1981; 17:805.
13. Link KRJ, Rand JS. Glucose toxicity in cats. *J Vet Int Med* 1996; 10:185.
14. Dohan FC, Lukens FDW. Experimental diabetes produced by the administration of glucose. *Endocrinology* 1948; 42:244-262.
15. Imamura T, Koffler M, Helderman JF, Prince D, Thirly R, Inman L, Unger RH. Severe diabetes induces in subtotaly depancreatized dogs by sustained hyperglycemia. *Diabetes* 1988; 37:600-609.
16. Boitard C, Avner P. The immunology of diabetes mellitus. *Nature* 1991; 351:519.
17. Schiffrin A, Colle E, Ciampi A, Henricks L, Poussier P. Different rates of conversion to IDDM in siblings of type 1 diabetic children: the Montreal family study. *Diabetes Res Clin Pract* 1993; 21:75-84.
18. Hoenig M. Pathophysiology of canine diabetes. In: Peterson M, Greco D, eds. *Diabetes Mellitus*, *Vet Clin N Am* 1995; 25:253-256.
19. Nakayama H, Uchida K, Ono K, Goto N. Pathological observation of six cases of feline diabetes mellitus. *Jap J Vet Sci* 1990; 52:819.
20. Woods JP, Panciera DL, Snyder PS, Jackson MW, Smedes SL. Diabetes mellitus in a kitten. *J Am Anim Hosp Assoc* 1994; 30:177.
21. Johnson KH, Hayden DW, O'Brien TD, Westermark P. Spontaneous diabetes mellitus - islet amyloid complex in adult cats. *Am J Path* 1986; 125:416.
22. Sacks DB, McDonald JM. The pathogenesis of Type 11 diabetes mellitus: A polygenic disease. *Am J Clin Pathol* 1996; 105:149-154.
23. Panciera DL, Thomas CB, Eicker SW, Atkins CE. Epizootiologic patterns of diabetes mellitus in cats: 333 cases (1980-1986). *J Am Vet Med Assoc* 1990; 197:1504.
24. Rand JS, Bobbermeim LM, Hendrik JK. Over-representation of Burmese in cats with diabetes mellitus in Queensland. *Aust Vet J* 1997; in press.
25. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in US population aged 20-74 yr. *Diabetes* 1987; 36:523-534.
26. Brand Miller JC, Colagiuri S. The carnivore connection: dietary carbohydrate in the evolution of NIDDM. *Diabetologia* 1994; 37:1280-1286.
27. Bloomgarden ZT. American Diabetes Association Annual Meeting 1996: The etiology of Type II diabetes, obesity, and the treatment of Type II diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19:1311-1315.
28. Nelson RW, Himsel CA, Feldman EC, Bottoms GD. Glucose tolerance and insulin response in normal-weight and obese cats. *Am J Vet Res* 1990; 51:1357.
29. Olefsky JM, Ciaraldi TP, Dolterman OG. Mechanisms of insulin resistance in noninsulin-dependent (type II) diabetes. *Am J Med* 1985; 79:12-21.
30. Everhart JE, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC. Duration of obesity increases the incidence of NIDDM. *Diabetes* 1992; 41:235-240.
31. Newman B, Selby JV, King MC, Slemenda C, Fabstz R, Friedman GD. Concordance for type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus in male twins. *Diabetologia* 1987; 30:763-768.
32. King H, Rrewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care* 1993; 16:157-177.
33. Arslanian S, Nixon PA, Becker D, Drash AL. Impact of physical fitness and glycaemic control on in vivo insulin action in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1990; 13:9-15.
34. Henriksson J. Influence of exercise on insulin sensitivity. *J Cardiovasc Risk* 1995; 2:303.
35. Regensteiner JG, Mayer EJ, Shetterly SM, Eckel RH, Haskell WL, Marshall JA, Baxter J, Hamman RF. Relationship between habitual physical activity and insulin levels among nondiabetic men and women. San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care* 1991; 11:1066-1074.
36. Porte (Jr) D. Beta-cells in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 1991; 40:166.
37. Lutz TA, Rand JS. Plasma amylin and insulin concentrations in normo- and hyperglycemic cats. *Can Vet J* 1996; 37:27-34.
38. Yki-Jarvinen H. Glucose toxicity. *Endocrine Reviews* 1992; 13:415-430.
39. O'Brien TD, Hayden DW, Johnson EH, Stevens JB. High dose intravenous glucose tolerance test and serum insulin and glucagon levels in diabetic and nondiabetic cats: relationships to insular amyloidosis. *Vet Path* 1985; 22:250.
40. Neel JV. Diabetes mellitus: a 'thrifty' genotype rendered detrimental by 'progress'? *Am J Hum Genet* 1962; 14:353-362.
41. Gaulin SJC, Konner M. On the natural diet of primates, including humans. In: Wurtman RJ, Wurtman JJ, eds. *Nutrition and the Brain*, Vol 1. New York: Raven Press, 1977; 1-86.
42. Rossetti L, Rothman DL, DeFronzo RA, Schulman GI. The effect of dietary protein on in vivo insulin action and liver glycogen repletion. *Am J Physiol* 1989; 257:E212-E219.
43. Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *New Engl J Med* 1985; 312:283-289.
44. Heaton KW, Marcus SN, Emmett PM, Bolton CH. Particle size of wheat, maize, and oat test meals: effects on plasma glucose and insulin responses and on the rate of starch digestion in vitro. *Am J Clin Nutr* 1988; 47:675-682.
45. DeFronzo RA, Soman V, Sherwin RT, Handler R, Felig P. Insulin binding to monocytes and insulin action in human obesity, starvation and re-feeding. *J Clin Invest* 1978; 62:204-213.
46. Chowdhury AR, Gautam AK, Venkatakrishna-Bhatt H. DDT (2,2-bis(p-chlorophenyl) 1,1,1-trichloroethane) induced structural changes in adrenal glands of rats. *Bull Environment Contamination & Toxicol* 1990; 45:193-196.
47. Terasaki PI, Koyama H, Cecka JM, Gjertson DW. The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation. *Transplantation* 1994; 57:1450-1454.
48. MacDonald ML, Rogers QR, Morris JG. Nutrition of the domestic cat, a mammalian carnivore. *Ann Rev Nutr* 1984; 4:521-562.
49. Link KRJ, Rand JS. Arginine and phentolamine response tests in cats. *J Vet Int Med* 1996; 10:185.
50. Johnson KH, O'Brien TD, Betsholtz C, Westermark P. Islet amyloid, isletamyloid polypeptide and diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1989; 321:513.
51. Johnson KH, O'Brien TD, Betsholtz C, Westermark P. Biology of disease: Islet amyloid polypeptide: Mechanisms of amyloidogenesis in the pancreatic islets and potential roles in diabetes mellitus. *Lab Invest* 1992; 66:522.
52. Lutz TA, Ainscow J, Rand JS. Frequency of pancreatic amyloid deposition in cats from south-eastern Queensland. *Aust Vet J* 1994; 71:254-255.
53. Janson J, Soeller WC, Roche PC, Nelson RT, Torchia AJ, Kreutter DK, Butler PC. Spontaneous diabetes mellitus in transgenic mice expressing human islet amyloid polypeptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:7283-8.
54. Lorenzo A, Razzaboni B, Weir GC, Yanker BA. Pancreatic islet cell toxicity of amylin associated with Type 2 diabetes mellitus. *Nature* 1994; 368:756.
55. O'Brien TD, Butler PC, Dreutter DK, Kane LA, Eberhardt NL. A model of intracellular amyloidogenesis. *Am J Pathol* 1995; 147:609-16.
56. Jordan K, Murtaugh MP, O'Brien TD, Betsholtz C, Johnson KH. Canine IAPP cDNA sequence provides important clues regarding diabetogenesis and amyloidogenesis in type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 169:502.
57. O'Brien TD, Butler PC, Westermark P, Johnson KH. Islet amyloid polypeptide: a review of its biology and potential roles in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Vet Pathol* 1993; 30:317.
58. Gaeta LSL, Rink TJ. Amylin: A new hormone as a therapeutic target in diabetes mellitus and other metabolic diseases. *Med Chem Res* 1994; 3:483.
59. Kirk CA, Feldman FC, Nelson RW. Diagnosis of naturally acquired type-I and type-II diabetes mellitus in cats. *Am J Vet Res* 1993; 54:463.
60. Service FJ, Nelson RL. Characteristics of glycaemic stability. *Diabetes Care* 1980; 3:58.
61. Nelson RW, Feldman EC, Ford SL, Kirk C. Transient diabetes mellitus in the cat. *Proceed ACVIM*, San Diego, 1992; 794.
62. Martin GJW, Rand JS. Lack of correlation between food ingestion and blood glucose in diabetic cats. *Proceedings of 15th American College of Veterinary Internal Medicine Forum*. 1997.
63. Lutz TA, Rand JS. Detection of amyloid deposition in various regions of the feline pancreas by different staining techniques. *J Comp Path* 1997; 116:157.