

Terapia del diabete mellito nel gatto



Il trattamento del diabete mellito felino prevede l'uso di farmaci volti a correggere lo stato di iperglicemia causato dalla disendocrinia, l'utilizzo di una dieta specifica, il riconoscimento e il trattamento delle malattie concomitanti, nonché la sospensione di eventuali farmaci diabetogeni. L'obiettivo primario è quello di garantire una buona qualità di vita sia per il paziente che per il proprietario. Nell'approccio terapeutico al diabete mellito nel gatto, nessun trattamento farmacologico deve essere considerato "il migliore" a prescindere. La scelta del trattamento deve essere adattata alla specifica condizione clinica. L'obiettivo della presente review è quello di approfondire le possibili opzioni terapeutiche disponibili per il trattamento del diabete mellito nel gatto. Particolare attenzione è riservata alla terapia insulinica, quale componente principale nella gestione di questa disendocrinia. Inoltre, sono discusse nuove possibilità terapeutiche, come gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2, che hanno mostrato risultati promettenti nel trattamento dei gatti diabetici.

INTRODUZIONE

Il diabete mellito (DM) è una delle disendocrinie più comuni nel gatto ed è causato da un deficit nella secrezione e/o nell'azione dell'insulina endogena.¹ Al momento della diagnosi, la terapia insulinica è spesso necessaria per evitare lo sviluppo di complicanze (es. chetoacidosi diabetica - DKA -) e garantire la sopravvivenza dei gatti affetti da DM.² In circa il 25-50% dei gatti diabetici neodiagnosticati, la dipendenza dall'insulina esogena può essere transitoria ed è possibile raggiungere la "remissione".³ Quest'ultima è definita come l'assenza di segni clinici associati al DM dopo 4 settimane dall'interruzione della terapia insulinica.¹ Se la remissione diabetica non viene raggiunta, i principi terapeutici del DM felino sono spesso gli stessi del DM canino, anche se la farmacocinetica delle varie formulazioni insuliniche è diversa nelle due specie. Inoltre, nei gatti diabetici è possibile valutare l'uso di terapie non insuliniche come, ad esempio, i farmaci ipoglicemizzanti orali. Nell'approccio terapeutico

¹Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, Ozzano dell'Emilia, Bologna

*Corresponding Author (antoniomaria.tardo2@unibo.it)



Antonio Maria Tardo¹
Med Vet



Francesca Del Baldo¹
Med Vet, PhD, MRCVS,
Dipl. ECVIM-CA (Internal Medicine)



Federico Fracassi¹
Med Vet, PhD, Dipl. ECVIM-CA
(Internal Medicine)

al DM nel gatto, nessun trattamento farmacologico deve essere considerato "il migliore" a prescindere. Il processo decisionale del clinico dovrebbe tenere in considerazione i seguenti fattori: (1) fisiopatologia della malattia (es. presenza di malattie concomitanti), (2) fattori legati al farmaco (es. farmacocinetica, costi, normative nazionali sul-

Nessun trattamento deve essere considerato il "migliore" a prescindere e la scelta terapeutica deve essere contestualizzata alla singola presentazione clinica.

Ricevuto: 10/01/2024 - Accettato: 13/01/2024

la prescrizione), (3) compliance del proprietario e del gatto, (4) dieta, (5) metodi di monitoraggio e (6) obiettivi terapeutici (es. remissione diabetica). Pertanto, la scelta del trattamento deve essere adattata alla specifica condizione clinica. Ad esempio, in un gatto dal carattere poco mansueto o con un proprietario riluttante ad eseguire le iniezioni, potrebbe essere necessario minimizzare il numero di iniezioni utilizzando una formulazione insulinica a lunga durata d'azione una volta al giorno o utilizzare dei farmaci ipoglicemizzanti orali. Questa review è incentrata sulla terapia del DM felino, con particolare attenzione alla terapia insulinica, quale componente principale nella gestione della malattia. Inoltre, verranno discusse nuove possibilità terapeutiche, come gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT-2), che hanno mostrato risultati promettenti nel trattamento del DM felino.⁴⁻⁸

OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO

Il trattamento del DM felino prevede l'uso di farmaci volti a correggere lo stato di iperglicemia causato dalla disendocrinia, l'utilizzo di una dieta specifica (se possibile), il riconoscimento e il trattamento delle malattie concomitanti, nonché la sospensione di eventuali farmaci diabetogeni (es. glucocorticoidi o progestinici).³ L'obiettivo primario nel trattamento dei gatti affetti da DM non complicato è garantire una buona qualità di vita sia per il paziente che per il proprietario.^{2,3} Raggiungere tale obiettivo è sempre una sfida, data la notevole difficoltà nel replicare la funzionalità del pancreas endocrino sano mediante la terapia insulinica esogena. Per ottenere una buona qualità di vita è necessaria l'eliminazione o la sostanziale riduzione dei classici sintomi del DM, tra cui poliuria, polidipsia, polifagia e perdita di peso, la prevenzione e/o il miglioramento delle complicanze del DM (es. ipoglicemia, DKA, andatura plantigrada) e il raggiungimento di un peso corporeo ideale.^{3,9} Inoltre, la remissione diabetica dovrebbe essere considerata un ulteriore obiettivo del trattamento. È opportuno discutere della remissione diabetica con i proprietari dei gatti di recente diagnosi, evitando tuttavia di porre l'accento sulla remissione quale principale obiettivo del trattamento, in modo da prevenire il senso di frustrazione qualora essa non venga raggiunta.²

L'obiettivo primario del trattamento è quello di garantire una buona qualità di vita sia per il gatto che per il proprietario.

Il raggiungimento del successo terapeutico richiede un'eccellente *compliance* da parte del proprietario e una stretta collaborazione tra il proprietario e il medico veterinario. Gli obiettivi terapeutici devono essere discussi e



Video 1

Somministrazione di insulina glargine 100 U/mL mediante penna da insulina Lantus SoloStar® in un gatto diabetico.

<https://www.scivac.it/it/v/25446/1>

concordati da entrambe le parti.³ I proprietari devono ricevere informazioni dettagliate, preferibilmente documentate per iscritto, su tutti gli aspetti rilevanti del DM, sul diverso approccio terapeutico nel gatto rispetto all'uomo e su come somministrare l'insulina. Mostrare video relativi ai vari aspetti tecnici della gestione del diabete, come la preparazione e la somministrazione di insulina, può risultare molto utile (Video 1). La diagnosi di DM può avere un impatto negativo sulla qualità di vita del proprietario.¹⁰ Il medico veterinario deve essere in grado di comunicare con il proprietario nel modo più appropriato e dovrebbe cercare di adattare quanto più possibile la strategia terapeutica al singolo caso. Il dialogo aperto è lo strumento migliore per stimolare la collaborazione del proprietario e si dimostrerà utile ad evitare l'interruzione della terapia e/o l'eutanasia.³

Una volta stabilita la diagnosi di DM, il trattamento deve essere iniziato il prima possibile. Un trattamento precoce ed un adeguato controllo glicemico sono fattori importanti per aumentare le possibilità di remissione.³ Infatti, la correzione dello stato di iperglicemia riduce la glucotossicità e la conseguente disfunzione e apoptosi delle cellule- β pancreatiche, responsabili della carenza insulinica.³

TERAPIA INSULINICA

Principi generali

L'insulina rappresenta l'elemento chiave della gestione terapeutica del DM felino. Tradizionalmente, i preparati insulinici sono stati classificati in base alla loro durata d'azione. Essi includono prodotti a durata d'azione breve, intermedia e lunga, nonché prodotti premiscelati contenenti due tipi di insulina appartenenti a categorie diverse (chiamati anche insuline bifasiche).³ Per convenzione, la terminologia assegnata in base alla durata d'azione viene spesso utilizzata, anche se la maggior parte delle preparazioni insuliniche aumentano in certa misura la loro durata nel tempo in seguito ad aumento della dose.¹¹ In aggiunta, la farmacocinetica delle diverse formulazioni insuliniche varia tra gatto, cane e uomo.¹²

Le preparazioni insuliniche possono anche essere classificate come «sospensioni» o «soluzioni» (Tabella 1).¹² Le sospensioni sono caratterizzate dall'aggiunta di molecole come lo zinco (insulina lenta), la protamina (insulina neutral protamine Hagedorn - NPH -) o entrambe (insulina zinco protamina - PZI -) alla formulazione in-

Tabella 1 - Confronto tra sospensioni e soluzioni insuliniche.

	Sospensioni insuliniche	Soluzioni insuliniche
Risospensione prima dell'uso	Necessaria	Non necessaria
Variabilità inter-giornaliera	Elevata	Bassa
Durata d'azione dose-dipendente	Sostanziale	Minima

sulinica. Questo processo facilita la cristallizzazione dell'insulina nel tessuto sottocutaneo, prolungandone l'assorbimento dal sito di iniezione e quindi la durata d'azione.¹² Tuttavia, dalla cristallizzazione dell'insulina derivano alcune limitazioni, tra cui: 1) la necessità di miscelare l'insulina per ottenere una sospensione omogenea e uniforme prima dell'utilizzo (il processo di risospensione risulta variabile e può causare imprecisioni nel dosaggio);¹³ 2) l'imprevedibile rilascio di monomeri e dimeri di insulina dal sito di inoculo al torrente ematico determina un assorbimento variabile del farmaco;^{11,14,15} 3) la durata d'azione di tali formulazioni spesso non è congruente con i modelli fisiologici di secrezione insulinica riscontrati nei pazienti sani.^{14,16}

Per superare queste limitazioni, negli ultimi decenni le preparazioni insuliniche destinate all'uso umano hanno subito modifiche e innovazioni nel tentativo di creare prodotti in grado di simulare la secrezione fisiologica dell'insulina.³ In questo contesto sono stati sviluppati gli analoghi insulinici, preparazioni insuliniche modificate biochimicamente al fine di alterarne le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche.³ I vari analoghi disponibili, come ad esempio le insuline glargine, detemir e degludec, sono composti da insulina ricombinante umana e vengono prodotti sotto forma di «soluzioni» limpide, per le quali non è necessaria la risospensione prima dell'uso. Ciò riduce l'inaccuratezza nel dosaggio, anche se gli analoghi insulinici possono formare esameri nel sito di iniezione, determinando un certo grado di variabilità nell'assorbimento.¹⁷ Gli analoghi insulinici presentano dei profili d'azione più prevedibili e sono associati a ridotta variabilità glicemica e minor rischio di ipoglicemia nei pazienti diabetici umani.¹⁶⁻¹⁸ In medicina umana, tali preparazioni hanno rivoluzionato il trattamento del DM e devono essere considerate una potenziale scelta anche per il trattamento del DM felino.

In linea teorica, la terapia insulinica dovrebbe mimare quanto più possibile la secrezione endogena del pancreas sano.¹² È noto che l'insulina endogena viene secreta in due fasi: la “fase basale”, in cui la secrezione è continua e procede ad una velocità relativamente costante, e la “fase prandiale” o “*bolus*”, in cui l'insulina viene secreta in risposta all'assunzione dell'alimento (Figura 1).¹¹ Nella gestione a lungo termine della maggior parte dei pazienti umani con DM di tipo 1, la secrezione insulinica fi-

Gli analoghi insulinici sono forme di insulina modificate che hanno come obiettivo principale quello di mimare la secrezione insulinica fisiologica.

siologica viene replicata mediante il cosiddetto approccio “*basal-bolus*”. Questi protocolli consistono nella somministrazione di boli di insulina rapida al momento dei pasti, associati alla somministrazione di un'insulina basale (tipicamente un analogo insulinico a lunga durata d'azione) una volta al giorno.¹⁹ Contrariamente, la gestione del DM di tipo 2 nell'uomo si basa inizialmente su modifiche nello stile di vita (calo ponderale, cambiamenti dietetici, attività fisica) e sull'impiego di agenti ipoglicemizzanti orali.²⁰ Solo nelle fasi avanzate della malattia è previsto l'utilizzo di un'insulina basale a lunga durata d'azione.²⁰ Anche se molti gatti presentano una forma di DM simile al tipo 2 dell'uomo, ad oggi, l'approccio terapeutico è differente. Infatti, l'insulina viene utilizzata come terapia di prima linea, in quanto è più efficace degli agenti ipoglicemizzanti orali attualmente disponibili nel determinare un adeguato controllo glicemico.³ La recente introduzione degli inibitori SGLT-2 potrebbe portare a modificare tale tipo di approccio, ma per arrivare a ciò saranno necessari ulteriori studi. Nella specie felina la secrezione insulinica “*bolus*” è caratterizzata da una durata più lunga e una minore ampiezza rispetto alla fase prandiale dell'uomo (Tabella 2).^{21,22} Questo è uno dei motivi per cui le insuline a breve durata d'azione risultano poco utili nei gatti con DM non complicato e gli autori prediligono l'uso di formulazioni insuliniche a lunga durata d'azione somministrate due volte al giorno (q12h). Le caratteristiche di farmacodinamica e le linee guida per l'uso delle formulazioni insuliniche comunemente utilizzate per il trattamento del DM nel gatto sono riportate in Tabella 3.

Sospensioni insuliniche: PZI, lenta, NPH

La PZI (ProZinc[®], Boehringer Ingelheim) è una sospensione costituita da molecole di insulina strutturalmente identiche a quelle dell'insulina amorfa, addizionate di zinco (ione metallico) e protamina (proteina estratta dal pesce). Tale combinazione ritarda l'assorbimen-

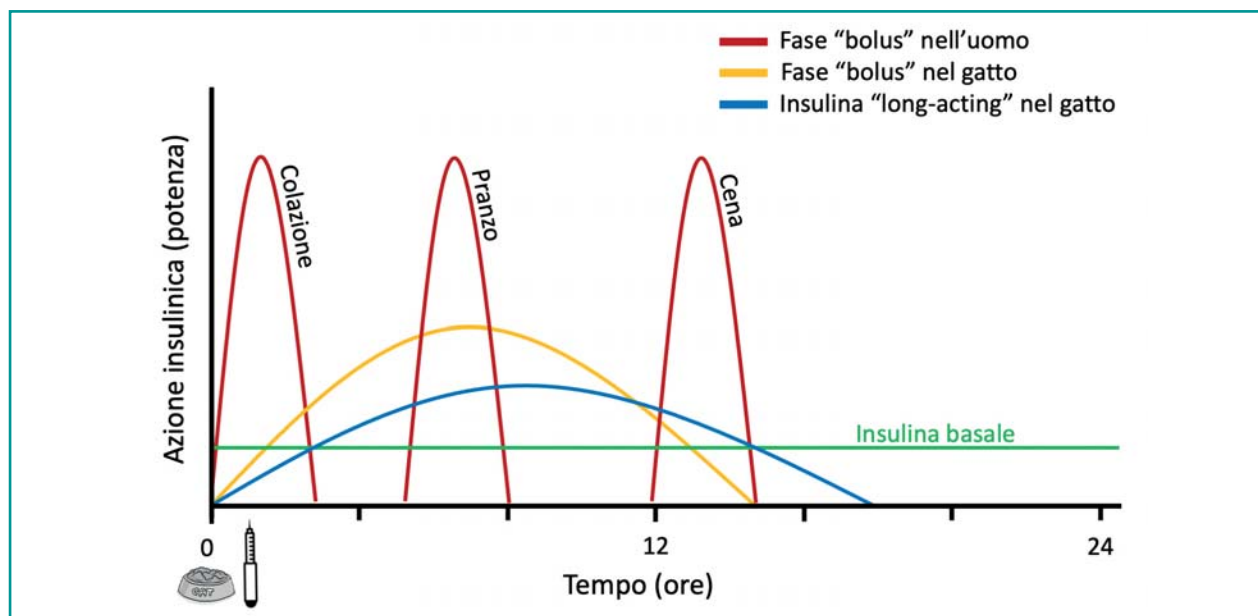


Figura 1 - Rappresentazione schematica della secrezione insulinica fisiologica nell'uomo e nel gatto. La linea blu rappresenta in modo semplificato la farmacodinamica di una formulazione insulinica a lunga durata d'azione nel gatto. La somministrazione di insulina q24h non permette, nella maggior parte dei casi, di coprire il fabbisogno insulinico giornaliero. Pasto e insulina somministrati a T0. Modificato da Gilor and Fleeman.¹²

Nonostante la maggior parte dei gatti manifesti una forma di diabete mellito simile al tipo 2 nell'uomo, attualmente l'approccio terapeutico è diverso.

to dell'insulina dal sito di inoculo, prolungandone la durata d'azione.³ L'insulina ProZinc® è approvata per il trattamento del diabete mellito nel cane e nel gatto; di conseguenza, è formulata a una concentrazione di 40 U/ml e richiede l'utilizzo di siringhe apposite.³ Contrariamente alle raccomandazioni previste per Caninsulin®, il produttore di ProZinc® raccomanda di miscelare il prodotto ruotando delicatamente il flacone tra le mani. La durata d'azione della PZI (da 5 a 16 ore) è più lunga rispetto a quella dell'insulina lenta e simile a quella dell'insulina glargine 100 U/mL (Tabella 3).²³ Il più ampio studio prospettico che ha valutato una preparazione insulinica nella specie felina è stato condotto su 133 gatti

diabetici (120 neodiagnosticati e 13 già in terapia) trattati con PZI q12h.²⁴ Al termine dello studio (45 giorni), l'85% dei gatti mostrava un adeguato controllo glicemico, definito sulla base di segni clinici, concentrazione sierica di fruttosamine e glicemia media della curva glicemica. La dose mediana di PZI al termine dello studio era pari a 0,6 U/kg/iniezione (range, 0,1-1,4) q12h. L'ipoglicemia clinica è stata osservata soltanto in due casi (1,5%) e nessun gatto ha raggiunto la remissione diabetica.²⁴ Invece, in un piccolo studio condotto su 8 gatti diabetici neodiagnosticati, alimentati con una dieta commerciale a basso contenuto di carboidrati e trattati con PZI q12h, 3 gatti (37%) hanno raggiunto la remissione dopo una mediana di 35 giorni.²⁵

L'insulina lenta (Caninsulin®, MSD Animal Health) è una sospensione insulina-zinco di origine suina altamente purificata, disponibile ad una concentrazione di 40 U/mL. È una miscela composta per il 30-35% da una componente amorfa ad azione rapida e per il 65-70% da una

Tabella 2 - Differenze nella secrezione insulinica "bolus" (prandiale) in condizioni fisiologiche nell'uomo, nel cane e nel gatto. Modificato da Gilor and Fleeman, 2022.¹⁵

	Durata	Ampiezza*
Uomo	Da 2 a 4 ore	5 volte
Cane	Da 6 a 9 ore	Da 5 a 7 volte
Gatto	Da 6 a >12 ore	Da 0 a 3 volte

*incremento rispetto alla concentrazione insulinica basale.

Nota: queste linee guida generali non sono applicabili in modo assoluto, in quanto è presente una marcata variabilità individuale in relazione a tipo, frequenza e quantità dell'alimento.

Tabella 3 - Formulazioni insuliniche comunemente utilizzate per il trattamento del diabete mellito nel gatto.

Insulina	Nome Commerciale	Concentrazione Siringa/Penna	Dose iniziale	Frequenza	Picco d'azione (range) (ore)	Durata d'azione (range) (ore)
PZI*	ProZinc®	40 U/mL Siringa	1-1,5 U/gatto	q12h	3 ± 1h (1-10)	10,5 ± 1 (5-16)
Lenta	Caninsulin®	40 U/mL Siringa/penna	1-1,5 U/gatto	q8-12h	3 ± 1 (0,5-6)	8 ± 0,5 (6-10)
NPH	Humulin I®	100 U/mL Siringa/penna	1-1,5 U/gatto	q8h	1,5 ± 0,2 (1-2)	8 ± 1 (6-10)
Glargine 100 U/mL*	Lantus®	100 U/mL Siringa/penna	1-1,5 U/gatto	q12h	7 ± 2	13 ± 3
Glargine 300 U/mL*	Toujeo®	300 U/mL Penna	0,5 U/kg	q12h (q24h)	10 ± 5	17 ± 5
Detemir*	Levemir®	100 U/mL Siringa/penna	1-1,5 U/gatto	q12h	7 ± 3	14 ± 4
Degludec	Tresiba®	100/200 U/mL Penna	1-1,5 U/gatto	q12h	5 ± 1	10 ± 3

Abbreviazioni: PZI, insulina zinco protamina; NPH, neutral protamine Hagedorn.

*Insulina raccomandata per il trattamento del diabete mellito nel gatto

componente cristallina ad azione prolungata.³ La sequenza amminoacidica di questa insulina è identica a quella dell'insulina canina e differisce da quella felina per tre amminoacidi.²⁶ Il prodotto è approvato per l'uso nel cane e nel gatto ed è disponibile in tutto il mondo. È importante ricordare che l'insulina Caninsulin® deve essere agitata "vigorosamente" prima dell'uso, al fine di ottenere una sospensione omogenea e uniforme, e richiede l'uso di siringhe apposite da 40 U/mL. In seguito alla somministrazione di insulina lenta nei gatti diabetici, il nadir glicemico si verifica dopo 3-6 ore e la glicemia ritorna ai livelli pre-insulina dopo circa 8-10 ore.^{27,28} A causa di questa breve durata d'azione, anche la somministrazione due volte al giorno potrebbe non garantire un adeguato controllo glicemico nella maggior parte dei gatti diabetici, con glicemie spesso elevate prima di ciascuna iniezione insulinica.³ Di conseguenza, le linee guida pubblicate dall'*International Society of Feline Medicine (ISFM)* e dall'*American Animal Hospital Association (AAHA)* non raccomandano l'uso dell'insulina lenta per il trattamento iniziale dei gatti diabetici.^{12,29} Tuttavia, la minore efficacia dell'insulina lenta rispetto ad altre preparazioni insuliniche non è mai stata dimostrata attraverso studi comparativi su larga scala.

L'insulina NPH (Humulin I®, Eli Lilly) è una sospensione di insulina umana isofano ottenuta tramite tecnologia a DNA ricombinante. Tale sospensione è il risultato dalla combinazione tra insulina ricombinante umana e protamina, il che consente di ritardarne l'assorbimento e prolungarne la durata d'azione.³ Nei gatti sani, l'insulina NPH raggiunge rapidamente il picco di concentrazione dopo 1-2 ore e torna ai livelli basali dopo circa 8 ore (range, 6-10 ore).³⁰ Sulla base di questi dati è possibile dedurre che la durata d'azione dell'insulina NPH risulta essere eccessivamente breve nella maggior parte dei gatti, de-

Le insuline ProZinc® e Caninsulin® sono formulate ad una concentrazione di 40 U/mL e richiedono l'uso di siringhe apposite.

terminando frequenti episodi di iperglicemia nelle ore che precedono l'iniezione insulinica. Inoltre, poiché si tratta di un'insulina potente che raggiunge rapidamente il picco di concentrazione, essa comporta un aumentato rischio di ipoglicemia, soprattutto nelle prime ore successive all'iniezione.³ Per i suddetti motivi, l'uso dell'insulina NPH non è raccomandato nei gatti diabetici.

Soluzioni insuliniche: glargine, detemir, degludec

L'insulina glargine 100 U/mL (Lantus®, Sanofi) è un analogo insulinico che è stato ottenuto sostituendo l'amminoacido asparagina con la glicina nella posizione A21 della catena A, e 2 arginine sono state aggiunte nella posizione C-terminale della catena B dell'insulina.¹¹ Questa composizione comporta una bassa idrosolubilità a pH neutro (sottocute) e una maggiore solubilità a pH acido (come fornita nel flacone).¹¹ La soluzione di glargine somministrata a livello sottocutaneo forma dei microprecipitati che favoriscono un lento assorbimento e una lunga durata d'azione, senza un vero e proprio picco di concentrazione.³¹ A causa di questa dipendenza dal pH, l'insulina glargine non deve essere diluita o miscelata con sostanze che possano alterare il pH della soluzione. Nella specie felina la durata d'azione dell'insulina glargine 100 U/mL (da 5 a 16 ore) è più lunga rispetto a quella dell'insulina lenta e simile a quella della PZI (Tabella 3).²⁷ Nonostante la lunga durata d'azione dell'insulina glargine 100 U/mL, per ottenere un adeguato con-

trollo glicemico o la remissione diabetica è generalmente raccomandata la somministrazione q12h.³ Numerosi studi clinici hanno valutato l'uso dell'insulina glargine 100 U/mL nel gatto, riportando un buon controllo glicemico.^{25,32-37} Considerando tutte le valutazioni con un disegno di studio simile (insulina somministrata q12h e gatti alimentati con una dieta commerciale ad alto tenore proteico e ridotto contenuto in carboidrati), la remissione diabetica è stata ottenuta in 21 gatti su 48 (51%).^{25,33-37} L'incidenza di ipoglicemia clinica nei gatti trattati con insulina glargine 100 U/mL non è stata valutata sistematicamente, anche se sembra essere alquanto bassa (<2%) nei vari studi.^{25,32-37}

L'insulina Toujeo® ha una durata d'azione più lunga rispetto alle altre formulazioni insuliniche, per cui può essere presa in considerazione la somministrazione una volta al giorno.

L'insulina glargine 300 U/mL (Toujeo®, Sanofi) è biochimicamente identica all'insulina glargine 100 U/mL ma è tre volte più concentrata.³⁸ La sua elevata concentrazione determina un assorbimento più lento dal sito di inoculo, il che si traduce in una durata d'azione più lunga, una minore potenza e un profilo d'azione più piatto rispetto all'insulina glargine 100 U/mL.³⁹ In medicina umana, diversi studi hanno dimostrato che l'insulina glargine 300 U/mL è superiore rispetto all'insulina glargine 100 U/mL nel mantenere il controllo glicemico, riducendo al contempo la variabilità glicemica e la frequenza di ipoglicemia clinica.⁴⁰⁻⁴³ Nel gatto, l'insulina Toujeo® ha una durata d'azione media di circa 17 ore,⁴⁴ per cui può essere presa in considerazione la somministrazione q24h. Tuttavia, gli autori prediligono la somministrazione q12h perché permette di ottenere un miglior controllo glicemico. In un recente studio condotto su 13 gatti diabetici è stato osservato che l'insulina Toujeo® è sicura ed efficace per il trattamento del DM felino.⁴⁵ Il tasso di remissione descritto era del 31% e nessun gatto ha manifestato episodi di ipoglicemia clinica.⁴⁵ L'insulina detemir (Levemir®; Novo Nordisk) è un analogo insulinico ottenuto tramite rimozione dell'amminoacido treonina in posizione B30 e tramite l'acilazione, con acido miristico, della lisina in posizione B29. Il legame di questo acido grasso permette all'insulina di legarsi reversibilmente all'albumina, riducendo le concentrazioni di insulina libera in circolo e garantendo una distribuzione più lenta ai tessuti target.⁴⁶ Uno studio ha confrontato l'insulina detemir con l'insulina glargine 100 U/mL in 10 gatti sani utilizzando il metodo del clamp euglicemico iperinsulinemico, considerato il gold standard per va-

lutare la farmacodinamica dell'insulina.¹⁷ In questo studio, le due preparazioni insuliniche mostravano una durata d'azione simile (Tabella 3) e l'unica differenza significativa era un'insorgenza d'azione dell'insulina glargine 100 U/mL lievemente più precoce ($1,3 \pm 0,5$ ore) rispetto a quella dell'insulina detemir ($1,8 \pm 0,8$ ore).¹⁷ L'insulina detemir è stata utilizzata con successo per il trattamento di gatti diabetici, con un tasso di remissione variabile dal 21% al 67% (regime di trattamento intensivo, si veda "inizio della terapia insulinica").^{47,48} Al pari dell'uomo e a differenza del cane, l'insulina detemir risulta avere una bassa potenza nella specie felina e può essere iniziata ad una dose simile a quella di altre preparazioni insuliniche.¹² Considerato il numero limitato di dati clinici sull'uso dell'insulina detemir nei gatti diabetici, la raccomandazione è di utilizzare e monitorare il trattamento con questa insulina in modo simile all'insulina glargine.³

L'insulina degludec (Tresiba®, Novo Nordisk) è un analogo insulinico ottenuto tramite eliminazione della treonina in posizione B30 e aggiunta di acido glutamico che funge da spaziatore per il legame con un acido esadecandiolico e il gruppo ε-amino di lisina in posizione B29.¹² Queste modifiche permettono la formazione di multiesameri nel tessuto sottocutaneo che vengono poi rilasciati lentamente in circolo come monomeri di insulina, prolungandone la durata d'azione. Nell'uomo l'insulina degludec presenta una durata d'azione ultra-lunga che può estendersi fino a oltre 40 ore.⁴⁹ Al contrario, nella specie felina la durata d'azione dell'insulina degludec è inferiore rispetto a quella di altre formulazioni insuliniche (Tabella 3).⁵⁰ Un singolo studio clinico ha valutato l'uso dell'insulina degludec in 8 gatti diabetici, mostrando un progressivo miglioramento di peso corporeo, curve glicemiche ed emoglobina glicata in un periodo di 12 mesi.⁵¹ La limitata durata d'azione e la carenza di studi clinici giustificano il limitato utilizzo dell'insulina degludec nella specie felina.

Inizio della terapia insulinica

La scelta iniziale del tipo di insulina dipende da vari fattori, tra cui disponibilità del prodotto, aspetti legali, compliance del gatto e del proprietario e preferenze del medico veterinario. Purtroppo, in letteratura non sono presenti studi comparativi su larga scala che abbiano confrontato le diverse formulazioni insuliniche. Le linee guida dell'ISFM e dell'AAHA raccomandano l'utilizzo di preparazioni insuliniche a durata d'azione più lunga (glar-

Durante le prime fasi del trattamento, è prudente iniziare con una bassa dose di insulina al fine di ridurre il rischio di ipoglicemia.

gine, detemir o PZI) per il trattamento iniziale dei gatti diabetici.^{9,29} Nella pratica clinica degli autori, le preparazioni insuliniche maggiormente utilizzate sono ProZinc®, Lantus® e Toujeo®. Tuttavia, se in un gatto diabetico si ottiene un buon controllo glicemico utilizzando una formulazione insulinica a durata d'azione intermedia (es. Caninsulin®) non vi è alcun motivo di cambiare il tipo di insulina.³

In generale, è prudente iniziare con una bassa dose di insulina (≤ 2 U/iniezione/gatto), al fine di ridurre il rischio di ipoglicemia, soprattutto durante le prime fasi del trattamento. Un episodio di ipoglicemia sintomatica, verificatosi solo pochi giorni dopo l'inizio del trattamento, potrebbe generare un senso di frustrazione e timore nel proprietario, inducendolo a interrompere la terapia.² Eventuali adeguamenti della dose devono essere effettuati durante le successive valutazioni. Per massimizzare le possibilità di remissione, alcuni autori raccomandano un protocollo di trattamento insulinico intensivo, con frequenti adeguamenti del dosaggio insulinico al fine di raggiungere rapidamente uno stato euglicemico.³⁵ Tuttavia, il protocollo di trattamento intensivo non è adatto a tutte le situazioni e comporta un maggiore rischio di ipoglicemia.³ Gli autori non impiegano protocolli di trattamento intensivo, bensì utilizzano quotidianamente un sistema di monitoraggio continuo del glucosio (Freestyle Libre®, Abbott). Gli autori ipotizzano che questo approccio possa consentire di ottenere un adeguato controllo glicemico nel minor tempo possibile, riducendo al contempo il rischio di ipoglicemia. Per ulteriori dettagli sul monitoraggio del glucosio e le tempistiche per gli adeguamenti del do-

saggio insulinico, si rimanda il lettore alla review «Monitoraggio del diabete mellito nel gatto».

Penne Vs siringhe da insulina

Nell'ultimo decennio, l'industria farmaceutica ha introdotto numerose penne da insulina al fine di agevolare il dosaggio e l'iniezione del farmaco, favorendo al contempo maggiore accuratezza e precisione.^{52,53} Tali vantaggi sono potenzialmente traslabili anche alla specie felina. Un evidente beneficio derivante dall'utilizzo delle penne da insulina è la possibilità di evitare gli errori legati all'utilizzo di siringhe inappropriate in relazione al tipo di insulina (40 U/mL, 100 U/mL o 300 U/mL).⁵⁴ Inoltre, uno studio recente ha dimostrato che i dispositivi a penna sono più accurati delle siringhe da insulina quando si somministrano basse dosi (<2 U).⁵⁵ Prima di discutere con il proprietario l'uso della penna, il medico veterinario deve acquisire familiarità con la procedura di preparazione (Figura 2) e somministrazione dell'insulina (Figura 3 e Video 1). Nel Box 1 sono fornite alcune raccomandazioni utili per l'utilizzo delle penne da insulina. Caninsulin® è attualmente l'unico prodotto insulinico veterinario che offre un dispositivo a penna (VetPen®, MSD Animal Health) appositamente progettato per l'uso nel cane e nel gatto, con incrementi della dose di 0,5U (dose totale 8U) o 1U (dose totale 16U). Tutte le formulazioni insuliniche ad uso umano sono dotate di dispositivi a penna o sono commercializzate esclusivamente come penne da insulina (es. Toujeo®). La maggior parte delle penne da insulina ad uso umano consentono incre-

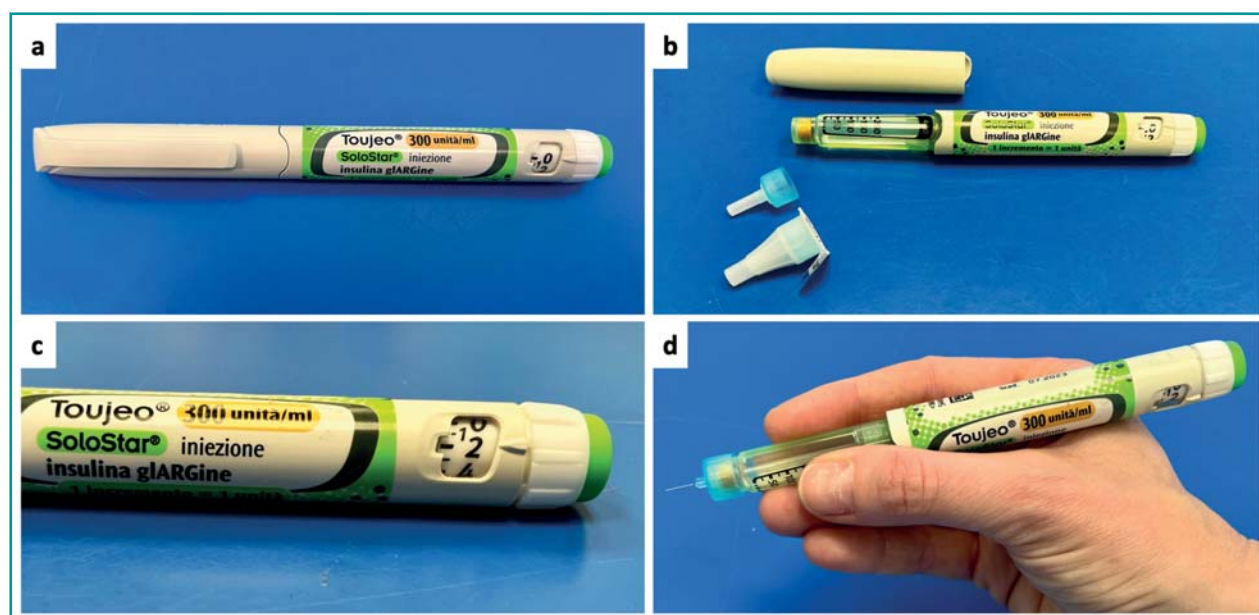


Figura 2 - Penna da insulina preriempita, Toujeo®. (a) Penna con tappo in sede. (b) Penna senza tappo e aghi. (c) Dettaglio del quadrante per la selezione della dose e del pulsante di rilascio verde all'estremità della penna. (d) Penna con l'ago attaccato, pronta per la somministrazione di insulina.



Figura 3 - Somministrazione di insulina mediante penna Toujeo®.

Le penne da insulina sono facili da utilizzare e più accurate delle siringhe da insulina quando si somministrano basse dosi.



Video 2
Procedura di "air-shot" (espulsione dell'aria) con penna da insulina.
<https://www.scivac.it/it/v/25446/2>

Box 1 - Raccomandazioni per uso e conservazione delle penne da insulina.

1. Applicare un nuovo ago prima di ogni iniezione. Per i gatti e i cani sono raccomandati gli aghi più lunghi (12 mm), al fine di evitare l'iniezione intradermica.
2. In seguito all'applicazione dell'ago, eseguire la procedura di "air-shot" (caricare 1-2 unità e farle fuoriuscire tenendo la penna in posizione verticale in modo da espellere eventuali bolle d'aria; Video 2) prima di ogni iniezione.
3. Durante la somministrazione dell'insulina, tenere l'ago in sede sottocutanea per il tempo raccomandato dal produttore. Per le basse dosi di insulina generalmente impiegate nel gatto, il prodotto viene rilasciato in pochi secondi e un'attesa di 5 secondi è di norma ritenuta sufficiente.
4. Togliere l'ago dopo ogni somministrazione e conservare la penna senza l'ago attaccato (l'ago innestato veicola infatti aria e ciò va evitato).
5. Conservare la penna alla temperatura raccomandata dal produttore. La conservazione nello sportello del frigorifero permette di mantenere l'insulina in condizioni stabili.
6. Sostituire immediatamente il flacone della penna o la penna stessa nel caso in cui il prodotto diventi torbido o cambi colore, o qualora si verifichi una perdita inattesa e inspiegabile del controllo glicemico.

menti della dose di 1U, ad eccezione della penna pediatrica JuniorSTAR®, che permette incrementi di 0,5U ed è compatibile con le cartucce Lantus®.

NUOVE POSSIBILITÀ TERAPEUTICHE Inibitori SGLT-2

I farmaci ipoglicemizzanti orali non hanno mai goduto di popolarità nel trattamento dei gatti diabetici, principalmente a causa di un profilo di sicurezza svantaggioso o di una scarsità di efficacia.² Tuttavia, per i proprietari e gli animali che non tollerano le iniezioni giornaliere, gli ipoglicemizzanti orali possono rappresentare un trattamento salvavita.⁵ Nel 2023, alcuni farmaci inibitori SGLT-2 (velagliflozin, bexagliflozin) hanno ottenuto l'approvazione della *Food and Drug Administration* (FDA) (il velagliflozin è stato approvato anche dall'European Medical Agency - EMA) per il trattamento del DM nel gatto e si stima che saranno presto disponibili anche in Italia. Questi farmaci potrebbero diventare lo standard terapeutico per il DM felino, grazie ai loro effetti farmacologici, alla loro sicurezza relativa e alla comoda modalità di somministrazione per via orale. Bloccando l'azione dei co-trasportatori SGLT-2 a livello renale, gli inibitori SGLT-2 favoriscono la glicosuria e riducono le concentrazioni ematiche di glucosio (Figura 4).⁵⁶ Nelle per-

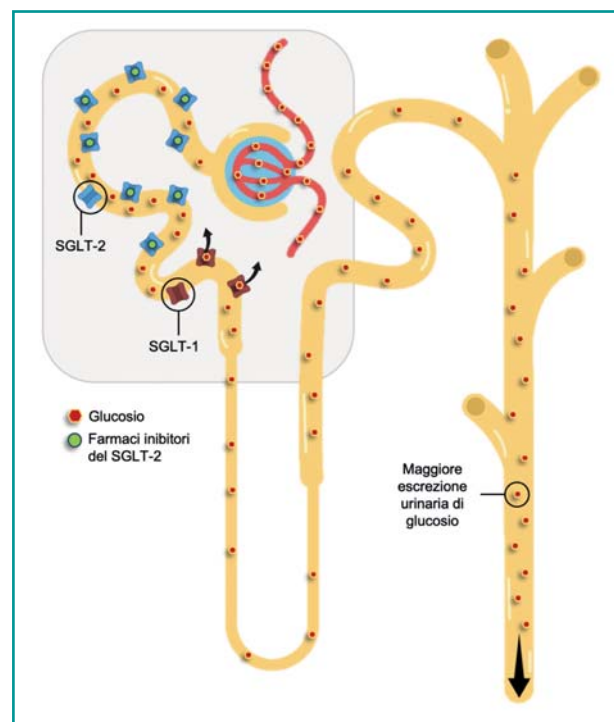


Figura 4 - Meccanismo d'azione degli inibitori del SGLT-2. Il co-trasportatore SGLT-2, localizzato nella prima porzione del tubulo contorto prossimale, è responsabile per circa il 90% del riassorbimento del glucosio. Il restante 10% di glucosio viene riassorbito tramite il co-trasportatore SGLT-1, localizzato nella porzione distale del tubulo contorto prossimale.⁵⁶

sone affette da DM di tipo 2, si è osservato un miglior controllo glicemico con l'uso di questi farmaci, sia in monoterapia che in combinazione con altri agenti.^{57,58} In generale, gli inibitori SGLT-2 sono ben tollerati nell'uomo, non aumentano il rischio di ipoglicemia e favoriscono la riduzione del peso corporeo e della pressione sistemica.^{57,58}

Due farmaci appartenenti a questa categoria, il bexagliflozin (Bexacat® compresse, Elanco) e il velagliflozin (Senvelgo® soluzione orale, Boehringer Ingelheim), sono stati studiati nei gatti diabetici.⁶⁻⁸ In uno studio pilota, il bexagliflozin è stato somministrato come terapia aggiuntiva in 5 gatti in terapia insulinica con DM mal controllato.⁶ L'introduzione del bexagliflozin ha permesso di migliorare il controllo glicemico e ridurre le dosi insuliniche giornaliere.⁶ In un altro studio, il bexagliflozin somministrato in monoterapia (15 mg PO q24h) ha permesso di ottenere un significativo miglioramento del controllo glicemico in 68/81 gatti diabetici (84%).⁷ Recentemente, uno studio prospettico ha confrontato l'uso del velagliflozin (1 mg/kg PO q24h) con il trattamento insulinico (insulina lenta) in una popolazione di 127 gatti diabetici.⁸ I risultati hanno mostrato un significativo miglioramento dei segni clinici e dei parametri glicemici in entrambi i gruppi.⁸ Inoltre, i gatti trattati con velagliflozin mostravano un rapido miglioramento delle glicemie dopo appena 7 giorni dall'inizio della terapia.⁸ In nessuno degli studi sopracitati sono stati rilevati episodi di ipoglicemia clinica nei gatti in terapia con inibitori SGLT-2.⁶⁻⁸ Gli effetti avversi più comuni, spesso autolimitanti, di questi farmaci includono ridotta consistenza delle feci o diarrea, vomito, perdita di peso, poliuria/polidipsia e disoressia/anoressia.⁶⁻⁸ Inoltre, nei gatti trattati con inibitori SGLT-2 è possibile osservare un aumento significativo delle concentrazioni plasmatiche di chetoni, con conseguente maggiore rischio di sviluppo di DKA nonostante le normali concentrazioni di glucosio ematico (DKA euglicemica).⁶⁻⁸ Negli studi in cui gli inibitori SGLT-2 sono stati valutati in monoterapia, la DKA è stata diagnosticata in 4/84 (5%, bexagliflozin) e 4/61 (7%, velagliflozin) casi.^{7,8} Pertanto, nei gatti in terapia con questi farmaci diventa fondamentale il monitoraggio periodico della ketonemia/ketonuria (vedasi review sul monitoraggio). Inoltre, gli inibitori SGLT-2 dovrebbero essere evitati in caso di recente diagnosi di DKA e nei gatti con malattie concomitanti. Tuttavia, su questo aspetto saranno necessari ulteriori studi per comprendere meglio quando tali farmaci siano da evitare o meno.

RUOLO DELLA DIETA

La dieta svolge un ruolo importante nella gestione del DM felino e spesso contribuisce a migliorare l'efficacia della terapia medica.^{2,59} Nei gatti, un'alimentazione ad elevato tenore proteico e basso tenore di carboidrati aumenta

Nei gatti in terapia con inibitori SGLT-2 è possibile osservare un aumento significativo delle concentrazioni plasmatiche di chetoni, con conseguente maggiore rischio di sviluppare chetoacidosi diabetica euglicemica.

le probabilità di ottenere un buon controllo glicemico e, di conseguenza, la remissione del diabete.^{2,59,60} Gli alimenti umidi presentano diversi vantaggi rispetto a quelli secchi, tra cui una minore densità calorica, un ridotto contenuto di carboidrati e un maggiore contenuto di acqua.⁵⁷ Inoltre, sembrano favorire la remissione e promuovere la perdita di peso con modalità attualmente non ben comprese.^{61,62} Quest'ultimo aspetto è significativo nel gatto diabetico, poiché l'obesità rappresenta una delle principali cause di insulino-resistenza nella specie felina.² Tuttavia, non tutti i gatti accettano questo tipo di alimenti, e la necessità di un'assunzione giornaliera regolare di cibo (per prevenire episodi di ipoglicemia) può

Box 2 - Raccomandazioni per la gestione dietetica dei gatti diabetici.

Composizione ideale della dieta:

- elevato tenore proteico (>40-45% EM) e basso contenuto di carboidrati (< 12-15% EM).²

Tipologia di alimento:

- Ideale: petfood umido
- Alternativa: petfood umido misto a petfood secco

Calcolo delle quantità:

- Seguire le indicazioni del produttore, tenendo in considerazione gli obiettivi specifici per il singolo paziente (es. Riduzione o aumento di peso).
- La riduzione di peso ideale dovrebbe essere pari all'1% a settimana
- Modificare la quantità di alimento su base individuale:
 - Riduci del 10-15% se il gatto è sovrappeso e il peso rimane invariato
 - Aumenta del 10-15% se il gatto è sottopeso e il peso rimane invariato
- Evitare perdita della massa magra fornendo un adeguato quantitativo di proteine (5,2 g/kg di peso corporeo al giorno).

Modalità di somministrazione:

- Nel gatto, non è necessario che la razione venga consumata per intero al momento dell'iniezione di insulina. L'alimento può essere lasciato a disposizione durante le 24 ore, evitando di fornire quantità aggiuntive.

Malattie concomitanti:

- Nei gatti in cui è presente una seconda malattia che richiede una dieta specifica (es. malattia renale cronica), questa deve avere la precedenza rispetto alla dieta per il diabete mellito. In questi casi, è raccomandato l'utilizzo di alimenti umidi (es. dieta renale umida) in quanto contengono un minore contenuto di carboidrati rispetto agli alimenti secchi.

Abbreviazioni: EM, energia metabolizzabile.

I petfood umidi presentano diversi vantaggi rispetto a quelli secchi e devono essere considerati la tipologia di alimento ideale per la gestione dietetica del gatto diabetico.

essere più importante della volontà di utilizzare una dieta specifica per il DM. Inoltre, i gatti diabetici sono spesso soggetti di età media o anziani, con preferenze alimentari consolidate e un rischio maggiore di malattie concomitanti (es. malattia renale cronica), che impongono fabbisogni nutrizionali completamente diversi.⁵⁹ La gestione dietetica deve quindi essere personalizzata per il singolo gatto diabetico, sia per quanto riguarda l'alimento da somministrare che per le modalità di somministrazione. Le raccomandazioni generali per la gestione dietetica dei gatti diabetici sono riportate nel Box 2.

CONTROLLO DELLE MALATTIE CONCOMITANTI

L'identificazione e il trattamento delle malattie concomitanti giocano un ruolo cruciale nella gestione del DM felino in quanto, al pari della somministrazione di alcuni farmaci diabetogeni (es. glucocorticoidi e progestinici), possono causare insulino-resistenza.² Le cause di insulino-resistenza nei gatti diabetici sono riportate nel

Box 3 - Possibili cause di insulino-resistenza nei gatti diabetici.

Ipersomatotropismo (acromegalia)
Obesità
Farmaci (es. glucocorticoidi o progestinici)
Infezioni (es. infezione delle vie urinarie)
Malattie del cavo orale
Infiammazione cronica (es. enteropatia infiammatoria)
Malattia renale cronica
Pancreatite cronica
Ipertiroidismo
Ipotiroidismo
Ipercortisolismo (sindrome di Cushing)
Neoplasie

Box 3. Tra queste, l'ipersomatotropismo (acromegalia) è la causa più frequente nella specie felina, stimata essere presente in circa il 25% dei gatti diabetici.⁶³ Il trattamento definitivo (ipofisectomia transfenoidale) consente di ottenere la remissione diabetica in più del 70% dei gatti affetti da ipersomatotropismo.^{64,65} Gli autori consigliano di misurare la concentrazione sierica di *insulin-like growth factor-1 (IGF-1)* in tutti i gatti diabetici dopo almeno 6-8 settimane dall'inizio della terapia insulinica.

PUNTI CHIAVE

- Nell'approccio terapeutico al diabete mellito felino, nessun trattamento farmacologico deve essere considerato "il migliore" a prescindere. La scelta del trattamento deve essere adattata alla specifica condizione clinica.
- Il raggiungimento del successo terapeutico richiede un'eccellente compliance da parte del proprietario e una stretta collaborazione tra il proprietario e il medico veterinario. Una volta stabilita la diagnosi, il trattamento deve essere avviato il prima possibile.
- L'insulina rappresenta l'elemento chiave della gestione terapeutica del diabete mellito felino. Le insuline PZI, glargine 100 U/mL, glargine 300 U/ml e l'insulina detemir, somministrate ogni 12 ore, costituiscono il trattamento d'elezione.
- L'uso delle penne da insulina può essere utile nella gestione del diabete mellito felino. I dispositivi a penna sono facili da utilizzare e più accurati delle siringhe da insulina quando si somministrano basse dosi.
- Una dieta ad elevato tenore proteico e basso tenore di carboidrati aumenta le probabilità di ottenere un buon controllo glicemico e la remissione del diabete. Gli alimenti umidi sono da preferire rispetto a quelli secchi.
- Gli inibitori SGLT-2 potrebbero diventare lo standard terapeutico per il diabete mellito felino, grazie ai loro effetti farmacologici, alla loro sicurezza relativa e alla comoda modalità di somministrazione orale.

Treatment of diabetes mellitus in cats

Summary

The treatment of feline diabetes mellitus is based on the administration of medications aimed at improving hyperglycemia associated with diabetes, dietary management, recognition and treatment of concurrent disorders, and discontinuation of diabetogenic drugs. The main aims of treating cats with uncomplicated diabetes mellitus is achieving a good quality of life for both cat and owner. In the therapeutic approach to feline diabetes mellitus, no pharmacological treatment should be considered "best" by default. The treatment choice should be tailored to the specific clinical situation. The aim of this review is to describe the available therapeutic options for the treatment of feline diabetes mellitus. Special attention is given to insulin therapy, a key element in managing this endocrine disorder. Additionally, new therapeutic options, such as sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, which have shown promising results for the treatment of diabetic cats, are discussed.

BIBLIOGRAFIA

- European Society of Veterinary Endocrinology. Project ALIVE, Term "Diabetes mellitus"; 2020. <https://www.esve.org/alive/search.aspx>. Accessed November 5, 2023.
- Reusch CE. "Feline Diabetes Mellitus". In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC, Behrend E, eds. Canine and Feline Endocrinology, 4th ed. St. Louis: Elsevier, 2015, pp. 258-314.
- Fracassi F. Insulin Treatment of Diabetes Mellitus. In: Feldman EC, Fracassi F, Peterson M. (eds.) Feline endocrinology. 1st ed. Milan: Edra;2019. p. 468-486.
- Hoenig M, Clark M, Schaeffer DJ, *et al.* Effects of the sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor velagliflozin, a new drug with therapeutic potential to treat diabetes in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Apr;41(2):266-27, 2018.
- Gilor C. Gastrointestinal hormones and the use of non-insulin therapies for diabetes mellitus. In: Feldman EC, Fracassi F, Peterson M. (eds.) Feline endocrinology. 1st ed. Milan: Edra;2019. p. 487-502.
- Benedict SL, Mahony OM, McKee TS, *et al.* Evaluation of bexagliflozin in cats with poorly regulated diabetes mellitus. *Canadian Journal of Veterinary Research*. Jan;86(1):52-58, 2022.
- Hadd MJ, Bienhoff SE, Little SE, *et al.* Safety and effectiveness of the sodium-glucose cotransporter inhibitor bexagliflozin in cats newly diagnosed with diabetes mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, May-Jun;37(3):915-924, 2023.
- Niessen SJM, Kooistra HS, Forcada Y, *et al.* Efficacy and safety of once daily oral sodium-glucose co-transporter-2-inhibitor velagliflozin compared to twice daily insulin injection therapy in diabetic cats. Presented in abstract form at the 33rd Annual European Society of Veterinary Internal Medicine Companion Animals Congress, Barcellona, Spain, September 2023.
- Behrend E, Holford A, Lathan P, *et al.* 2018 AAHA Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, Jan/Feb;54(1):1-21, 2018.
- Niessen SJ, Powney S, Guitian J, *et al.* Evaluation of a quality-of-life tool for cats with diabetes mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24:1098-1105, 2010.
- Owens DR, Bolli GB. Beyond the era of NPH insulin-long-acting insulin analogs: chemistry, comparative pharmacology, and clinical application. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 10:333-349, 2008.
- Gilor C, Fleeman LM. One hundred years of insulin: Is it time for smart? *Journal of Small Animal Practice*, Sep;63(9):645-660, 2022.
- Jehle PM, Micheler C, Jehle DR, *et al.* Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens. *Lancet*, 354:1604-1607, 1999.
- Havelund S, Plum A, Ribel U, *et al.* The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin. *Pharmaceutical Research*. 21:1498-1504, 2004.
- Heise T, Nosek L, Rønn BB, *et al.* Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*. 53:1614-1620, 2004.
- Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, *et al.* The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices. *Endocrine Reviews*, 41:733-755, 2020.
- Gilor C, Ridge TK, Attermeier KJ, *et al.* Pharmacodynamics of insulin detemir and insulin glargine assessed by an isoglycemic clamp method in healthy cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24:870-874, 2010.
- Owens DR, Bailey TS, Fanelli CG, *et al.* Clinical relevance of pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec (100, 200 U/mL) and insulin glargine (100, 300 U/mL)-a review of evidence and clinical interpretation. *Diabetes & Metabolism*, 45: 330-340, 2019.
- Gough S, Narendran P. Insulin and insulin treatment. In: *Textbook of Diabetes*. 5th ed. Chichester (UK): Wiley, 2017; pp 401-413.
- American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44:S111-S124.
- Appleton DJ, Rand JS, Sunvold DG. Insulin sensitivity decreases with obesity, and lean cats with low insulin sensitivity are at greatest risk of glucose intolerance with weight gain. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 3:211-228, 2001.
- Mori A, Sako T, Lee P, *et al.* Comparison of three commercially available prescription diet regimens on short-term post-prandial serum glucose and insulin concentrations in healthy cats. *Veterinary Research Communications*, 33:669-680, 2009.
- Marshall RD, Rand JS, Morton JM. Glargine and protamine zinc insulin have a longer duration of action and result in lower mean daily glucose concentrations than lente insulin in healthy cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31:205-212, 2008.
- Nelson RW, Henley K, Cole C; PZIR Clinical Study Group. Field safety and efficacy of protamine zinc recombinant human insulin for treatment of diabetes mellitus in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23:787-793, 2009.
- Marshall RD, *et al.* Treatment of newly diagnosed diabetic cats with glargine insulin improves glycemic control and results in higher probability of remission than protamine zinc and lente insulins. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11:683-691, 2009.
- Smith LF. Species variation in the amino acid sequence of insulin. *American Journal of Medicine*, 40: 662-666, 1966.
- Martin G, Rand J. Pharmacology of a 40 IU/mL porcine lente insulin preparation in diabetic cats: findings during the first week and after 5 or 9 weeks of therapy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 3:23-30, 2001.
- Michiels L, Reusch CE, Boari A, *et al.* Treatment of 46 cats with porcine lente-insulin: a prospective, multicentre study. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10:439-451, 2008.
- Sparkes AH, Cannon M, Church D, *et al.* ISFM consensus guidelines on the practical management of diabetes mellitus in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, Mar;17(3):235-50, 2015.
- Wallace MS, Peterson ME, Nichols CE. Absorption kinetics of regular, isophane, and protamine zinc insulin in normal cats. *Domestic Animal Endocrinology*, 7:509-515, 1990.
- Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, *et al.* Time action profile of the long-acting insulin analog glargine in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care*, 23:644-649, 2000.
- Weaver KE, Rozanski EA, Mahony OM, *et al.* Use of glargine and lente insulins in cats with diabetes mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20:234-238, 2006.
- Boari A, Aste G, Rocconi F, *et al.* Glargine insulin and high-protein-low-carbohydrate diet in cats with diabetes mellitus. *Journal of Veterinary*

- Internal Medicine, 32:S243-245, 2008.
34. Hall TD, Mahony O, Rozanski EA, *et al.* Effects of diet on glucose control in cats with diabetes mellitus treated with twice daily insulin glargine. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11:125-130, 2009.
 35. Roomp K, Rand J. Intensive blood glucose control is safe and effective in diabetic cats using home monitoring and treatment with glargine. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11:668-682, 2009.
 36. Hafner M, Dietiker-Moretti S, Kaufmann K, *et al.* Intensive intravenous infusion of insulin in diabetic cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28:1753-1759, 2014.
 37. Riederer A, Zini E, Salesov E, *et al.* Effect of the Glucagon-like Peptide-1 Analogue Exenatide Extended Release in Cats with Newly Diagnosed Diabetes Mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, Jan-Feb;30(1):92-100, 2016.
 38. Steintraesser A, Schmidt R, Bergmann K, *et al.* Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml, *Diabetes, obesity & metabolism*, 16:873-876, 2014.
 39. Lindauer K, Becker R. Insulin depot absorption modeling and pharmacokinetic simulation with insulin glargine 300 U/mL. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 57(1):1-10, 2019.
 40. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, *et al.* New insulin glargine 300 units/mL provides a more even activity profile and prolonged glycaemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units/mL. *Diabetes Care*, 38:637-643, 2015.
 41. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, *et al.* Patient-level meta-analysis of the Edition 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*, 17:859-867, 2015.
 42. Goldman J, White JR Jr. New insulin glargine 300 U/mL for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Annals of Pharmacotherapy*, 49:1153-1161, 2015.
 43. Yki-Jarvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, *et al.* Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the Edition 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. *Diabetes, obesity & metabolism*, 17:1142-1149, 2015.
 44. Saini NK, Wasik B, Pires J, *et al.* Comparison of pharmacodynamics between insulin glargine 100 U/mL and insulin glargine 300 U/mL in healthy cats. *Domestic Animal Endocrinology*, Apr;75:106595, 2021.
 45. Linari G, Fleeman L, Gilor C, *et al.* Insulin glargine 300 U/ml for the treatment of feline diabetes mellitus. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, Feb;24(2):168-176, 2022.
 46. Chapman TM, Perry CM. Insulin detemir. A review of its use in the management of type-1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 64:2577-2595, 2004.
 47. Roomp K, Rand J. Evaluation of detemir in diabetic cats managed with a protocol for intensive blood glucose control. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14:566-572, 2012.
 48. Hoelmkjaer KM, Spodsberg EM, Bjornvad CR. Insulin detemir treatment in diabetic cats in a practice setting. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17:144-151, 2015.
 49. Heise T, Hövelmann U, Nosek L, *et al.* Insulin degludec has a two-fold longer half-life and a more consistent pharmacokinetic profile than insulin glargine. *Diabetes*, 60:LB11, 2012.
 50. Gilor C, Culp W, Ghandi S. Comparison of pharmacodynamics and pharmacokinetics of insulin degludec and insulin glargine 300 U/mL in healthy cats. *Domestic Animal Endocrinology*, 69:19-29, 2019.
 51. Oda H, Mori A, Sako T. The effect of Insulin Degludec on glycemic control in diabetic cats over a 12-month period. *Journal of Veterinary Medical Science*, 82(6):695-698, 2020.
 52. Thompson A, Lathan P, Fleeman L. Update on insulin treatment for dogs and cats: insulin dosing pens and more. *Journal of Veterinary Medical Research*, 6:129-142, 2015.
 53. Keith K, Nicholson D, Rogers D. Accuracy and precision of low-dose insulin administration using syringes, pen injectors, and a pump. *Clinical pediatrics (Phila)*, 43:69-74, 2004.
 54. Del Baldo F, Colajanni L, Corradini S, *et al.* Owner preference for insulin delivery device and glycaemic control in diabetic dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 64(4):255-264, 2023.
 55. Malerba E, Fracassi F, Del Baldo F, *et al.* The accuracy and precision of insulin administration using human and veterinary pen-injectors and syringes for administration of insulin. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, May;35(3):1255-1264, 2021.
 56. I, Balen Error D, Klessen D, *et al.* Localizations of Na(+)-D- glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 in human kidney and of SGLT1 in human small intestine, liver, lung, and heart. *Pflügers Archiv. European Journal of Physiology*. 467:1881-1898, 2015.
 57. van Baar MJB, van Ruiten CC, Muskiet MHA, *et al.* SGLT2 inhibitors in combination therapy: from mechanisms to clinical considerations in type 2 diabetes management. *Diabetes Care*. 41:1543-1556, 2018.
 58. Scheen AJ. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 16: 556-577, 2020.
 59. Fleeman L. Dietary Management for diabetes mellitus. In: Feldman EC, Fracassi F, Peterson M. (eds.) *Feline endocrinology*. 1st ed. Milan: Edra;2019. p. 503-521.
 60. Bennett N, Greco DS, Peterson ME, *et al.* Comparison of a low carbohydrate-low fiber diet and a moderate carbohydrate-high fiber diet in the management of feline diabetes mellitus. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. Apr;8(2):73-84, 2006.
 61. Rothlin-Zachrisson N, Öhlund M, Röcklinsberg H, *et al.* Survival, remission, and quality of life in diabetic cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, Jan;37(1):58-69, 2023.
 62. Wei A, Fascetti AJ, Villaverde C, *et al.* Effect of water content in a canned food on voluntary food intake and body weight in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 72:918-923, 2011.
 63. Niessen SJM. Hypersomatotropism and Other Causes of Insulin Resistance in Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 53(3):691-710, 2023.
 64. Fenn J, Kenny PJ, Scudder CJ, *et al.* Efficacy of hypophysectomy for the treatment of hypersomatotropism-induced diabetes mellitus in 68 cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(2):823-833, 2021.
 65. van Bokhorst KL, Galac S, Kooistra HS, *et al.* Evaluation of hypophysectomy for treatment of hypersomatotropism in 25 cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(2):834-842, 2021.