

# Monitoraggio del diabete mellito nel gatto



Il monitoraggio del gatto diabetico è un aspetto di sostanziale importanza al fine di stabilire la corretta dose insulinica e quindi ottenere un buon controllo della patologia, nonché la remissione diabetica. I segni clinici sono i primi parametri da prendere in considerazione per valutare il controllo della patologia. Tuttavia, questi sono soggettivi e non devono mai essere utilizzati, da soli, per intraprendere una determinata scelta terapeutica. Accanto a questi, è necessario ricorrere all'uso di opzioni di monitoraggio quali l'esecuzione di una curva glicemica o, preferibilmente, l'applicazione di un sistema di monitoraggio continuo del glucosio. Al giorno d'oggi, l'uso del sistema di monitoraggio continuo FreeStyle Libre® ha sostituito l'uso delle curve glicemiche per il monitoraggio della maggior parte dei pazienti diabetici. Esso permette di identificare in modo dettagliato le escursioni glicemiche intra-giornaliere e di valutare la variabilità del glucosio in giorni consecutivi, consentendo al medico veterinario di monitorare il paziente in modo più oggettivo e preciso.

## INTRODUZIONE

Il monitoraggio del gatto diabetico è un aspetto di sostanziale importanza al fine di stabilire la corretta tipologia e dose insulinica e quindi ottenere un buon controllo della patologia. I metodi di monitoraggio di cui il clinico dispone comprendono: 1) segni clinici e peso corporeo; 2) proteine gliccate; 3) glicosuria e chetonuria; 4) misurazione del glucosio ematico (singola o curva glicemica); 5) sistemi di monitoraggio continuo del glucosio (continuous glucose monitoring systems, CGMSs). Nessuno dei metodi di monitoraggio è perfetto e i risultati delle diverse opzioni possono essere in contrasto tra di loro. Il tipo di monitoraggio da applicare deve tenere conto anche della condizione finanziaria, del livello di motivazione e delle aspettative generali del proprietario dell'animale. Alcuni proprietari mostrano una no-

**I segni clinici sono i parametri iniziali più importanti per definire il controllo glicemico. Tuttavia, sono soggettivi e la loro affidabilità dipende dalle capacità di osservazione del proprietario.**



Francesca Del Baldo<sup>1</sup>  
Med Vet, PhD, MRCVS,  
Dipl. ECVIM-CA (Internal Medicine)



Antonio Maria Tardo<sup>1</sup>  
Med Vet



Federico Fracassi<sup>1</sup>  
Med Vet, PhD, Dipl. ECVIM-CA  
(Internal Medicine)

Dipartimento di Scienze Mediche Veterinarie, Università di Bologna, Ozzano dell'Emilia, Bologna, Italia.

\*Corresponding Author (francesca.delbaldo2@unibo.it)

Ricevuto: 09/01/2024 - Accettato: 18/01/2024

**Le proteine glicate rispecchiano la glicemia media nelle 2 settimane (fruttosamine) o 2 mesi (emoglobina glicata) precedenti il prelievo e non risentono di variazioni a breve termine della glicemia.**

tevole motivazione e disponibilità nell'adottare metodologie di monitoraggio più avanzate, costose e/o impegnative, mentre altri potrebbero mostrare una certa esitazione nel seguire protocolli che richiedono un impegno finanziario o temporale significativo. In tali situazioni, il medico veterinario deve valutare con attenzione le necessità del paziente, tenendo conto contemporaneamente della motivazione e delle preoccupazioni del proprietario.

## SEGNII CLINICI E PESO CORPOREO

I dati anamnestici, i reperti dell'esame fisico diretto e il peso corporeo sono i primi parametri da prendere in considerazione per valutare il controllo della patologia.<sup>1</sup> Un gatto diabetico si considera solitamente ben controllato quando poliuria, polidipsia e polifagia si sono risolti, il peso corporeo risulta stabile (e idealmente con un BCS adeguato) e l'esame fisico rivela una buona condizione generale. Al contrario, la persistenza dei segni clinici e la perdita di peso indesiderata sono suggestivi di un controllo glicemico inadeguato o della presenza di una malattia concomitante. Sebbene la valutazione dei segni clinici sia un modo semplice e rapido per determinare

l'efficacia del trattamento insulinico, essi sono soggettivi e la loro affidabilità dipende in larga misura dalle capacità di osservazione del proprietario. Prima di modificare la terapia insulinica, è necessario pertanto prendere in considerazione ulteriori opzioni di monitoraggio, come l'applicazione di un CGMS o l'esecuzione di una curva glicemica. Inoltre, nel gatto, dove raggiungere un buon controllo glicemico è particolarmente importante per contrastare la tossicità da glucosio ed indurre la remissione diabetica, il monitoraggio con i soli segni clinici si associa ad una minore probabilità di remissione diabetica rispetto al monitoraggio basato sui valori glicemici (78% vs 14%).<sup>2</sup> Tali risultati possono essere spiegati dal fatto che i segni clinici solitamente si risolvono quando le glicemie vengono mantenute al di sotto della soglia renale di riassorbimento del glucosio (280 mg/dL). Viceversa, il monitoraggio tramite curva glicemica consente di mantenere i valori glicemici in un range più basso (80-270 mg/dL) e quindi di contrastare la tossicità da glucosio prima che essa determini una perdita irreversibile delle cellule beta e di conseguenza uno stato diabetico permanente.

Una applicazione pratica e utile del monitoraggio basato sulla clinica, può avvenire attraverso l'utilizzo dell'*Agreeing Language in Veterinary Endocrinology (ALIVE) Diabetic Clinical Score*<sup>3</sup> (Figura 1). Gli autori consigliano di registrare il punteggio clinico al momento della prima valutazione del gatto diabetico, e poi ai successivi ricontrolli (Box 1) così da avere a disposizione dei dati oggettivi di confronto.

## PROTEINE GLICATE

### Fruttosamine sieriche

Le fruttosamine sono proteine glicate che si formano a seguito di un legame non enzimatico ed irreversibile tra glucosio ematico e gruppi amminici delle proteine plasmatiche.<sup>4,6</sup> La loro concentrazione dipende dall'entità della glicemia e dall'emivita delle proteine plasmatiche stesse, pertanto le fruttosamine sieriche rispecchiano la concentrazione media del glucosio ematico delle 2 settimane precedenti<sup>4</sup> e non sono influenzate da variazioni rapide della glicemia (come ad esempio l'iperglicemia da stress). L'intervallo di riferimento (ottenuto da gatti sani) è approssimativamente compreso tra 200 e 360 µmol/L<sup>1</sup>, ma può variare da un laboratorio all'altro; pertanto, è consigliabile utilizzare sempre lo stesso laboratorio che abbia messo a punto dei propri intervalli di riferimento. Nei soggetti neo diagnosticati la concentrazione di fruttosamine sieriche varia solitamente da 400 a 1500 µmol/L.<sup>1</sup> In generale, la concentrazione di fruttosamine aumenta quando il controllo glicemico peggiora e diminuisce quando il controllo glicemico migliora.<sup>1</sup> In Tabella 1 sono riportati i fattori che possono influenzare la concentrazione di fruttosamine.<sup>7-13</sup>

Factor	Score
<b>Unintended Weight Loss</b> 0 = None, or gained since last examined 1 = Mild (<5% loss) 2 = Moderate (5-10% loss) 3 = Severe (>10% loss)	...
<b>Polyuria and polydipsia</b> 0 = Normal 1 = Mild (some increase noted by owner) 2 = Moderate (increased filling of water bowl) 3 = Severe (constantly at bowl)	...
<b>Appetite</b> 0 = Normal or decreased appetite (if decreased appetite exclude DKA or concurrent disease) 1 = Mild polyphagia (finishes eagerly) 2 = Moderate polyphagia (finishes eagerly and begs for more) 3 = Severe polyphagia (obsessed with food)	...
<b>Attitude/activity</b> 0 = Normal 1 = Mild decrease (a bit less running and jumping) 2 = Moderate decrease (a lot less running and jumping) 3 = Severe decrease (lying about all the time) (*consider DKA in the ill patient with diabetes mellitus)	...

**Figura 1** - Agreeing Language in Veterinary Endocrinology (ALIVE) Diabetic Clinical Score. Compilando lo score al momento della diagnosi e durante i successivi controlli, si può oggettivare l'eventuale miglioramento (o peggioramento) del controllo glicemico, tenendo in considerazione che l'obiettivo del trattamento è raggiungere uno score più basso possibile senza incorrere nel rischio di ipoglicemia.<sup>6</sup>

### Box 1 - Panoramica del protocollo di monitoraggio utilizzato presso l'istituto degli autori. CGMS: sistema di monitoraggio continuo del glucosio.

#### Presentazione iniziale

- Diagnosi di diabete mellito (segni clinici, iperglicemia, glicosuria, aumento di fruttosamine o emoglobina glicata)
- Esami ematochimici di base (CBC, biochimica, esame urine con UPC)
- Ecografia addominale e/o radiografie toraciche (se indicato)
- Interruzione di potenziali farmaci iperglicemizzanti
- Iniziare il trattamento insulinico e dietetico (si veda review sulla terapia)
- Trattare le malattie concomitanti (se presenti)
- Istruire il proprietario riguardo la preparazione e la somministrazione di insulina (richiede circa 1 h)
- Fornire informazioni scritte
- Informare il proprietario riguardo le differenti opzioni di monitoraggio (curve glicemiche in ambito clinico o domestico; Continuous glucose monitoring system - CGMS -)
- Applicazione del FreeStyle Libre CGMS (se il proprietario opta per questo metodo di monitoraggio)

#### Monitoraggio con CGMS

##### Valutazione "da remoto" dopo 2-3 giorni dalla diagnosi

- Valutare i profili del glucosio interstiziale usando il diario giornaliero tramite il sistema LibreView
- Chiedere informazioni sullo stato clinico dell'animale (attraverso e-mail, telefono o moduli Google)
- Modificare la dose insulinica, se necessario (0.5-1 U/BID)

##### Valutazione "da remoto" dopo 7-10 giorni dalla diagnosi

- Ripetere tutte le procedure eseguite alla prima valutazione (si veda sopra)

##### Valutazione "da remoto" dopo 10-14 giorni dalla diagnosi

- Ripetere tutte le procedure eseguite alla prima valutazione (si veda sopra)

#### Controllo in ospedale dopo 2 settimane dalla diagnosi (o prima se deve essere applicato un nuovo sensore)

- Anamnesi, esame fisico e peso corporeo
- Misurazione fruttosamine
- Applicazione di un nuovo FreeStyle Libre

#### Controlli per i pazienti monitorati con CGMS

- Seguire lo schema precedente fino al raggiungimento di un adeguato controllo glicemico (assenza di segni clinici, peso corporeo normale, valori di glucosio compresi tra 80 e 270 mg/dL); in seguito applicare un nuovo sensore ogni 3 mesi circa o ogni volta che il gatto mostra segni clinici suggestivi di un controllo glicemico inadeguato.

#### Monitoraggio tramite curve glicemiche

##### Controllo dopo 1 settimana dalla diagnosi

- Opzione 1: Somministrare cibo e insulina a casa e portare il gatto in ospedale il prima possibile
- Opzione 2: somministrare cibo e insulina all'arrivo in ospedale
- Collezionare anamnesi, eseguire l'esame fisico e monitorare il peso corporeo
- Generare la curva glicemica
- Misurare le fruttosamine
- Modificare la dose insulinica, se necessario (0.5-1 U/BID)

##### Controllo dopo 2-3 settimane dalla diagnosi

- Ripetere tutte le procedure eseguite alla prima valutazione (si veda sopra)
- Modificare la dose insulinica, se necessario
- Introdurre il monitoraggio domiciliare e istruire il proprietario relativamente a tutti gli aspetti tecnici (richiede almeno 30 minuti)

##### Controllo dopo 3-4 settimane dalla diagnosi

- Ripetere tutte le procedure eseguite alla prima valutazione (si veda sopra)
- Se il proprietario esegue il monitoraggio domiciliare, testare gli aspetti tecnici. Se il monitoraggio domiciliare viene eseguito correttamente, non è necessario effettuare una curva glicemica in ambito clinico
- Se il controllo glicemico non è adeguato o se è presente marcata variabilità glicemica, considerare la presenza di patologie concomitanti o problemi tecnici con la somministrazione di insulina.
- Modificare la dose insulinica, se necessario

#### Controlli per i pazienti che non eseguono monitoraggio domiciliare

- Ogni 1-2 settimane fino al raggiungimento di un adeguato controllo glicemico (assenza di segni clinici, peso corporeo normale, valori di glucosio compresi tra 80 e 270 mg/dL); in seguito ogni 3 mesi circa o ogni volta che il gatto mostra segni clinici suggestivi di un controllo glicemico inadeguato.
- Ripetere tutte le procedure eseguite durante il primo controllo e modificare la dose insulinica come descritto sopra

#### Controlli per i pazienti che eseguono monitoraggio domiciliare

- Frequenza del monitoraggio domiciliare:
  - Una curva glicemica a settimana fino al raggiungimento di un adeguato controllo glicemico (assenza di segni clinici, peso corporeo normale, valori di glucosio compresi tra 80 e 270 mg/dL)
  - Una curva glicemica 5-7 giorni dopo ogni modifica della dose insulinica
  - In seguito, una curva glicemica ogni 3-4 settimane o ogni volta che il gatto mostra segni clinici suggestivi di un controllo glicemico inadeguato.
- I risultati devono essere inviati al medico veterinario insieme a informazioni sullo stato generale, segni clinici e peso corporeo del gatto (si può chiedere al proprietario di compilare un modulo Google\* o di tenere un registro giornaliero con queste informazioni).
- La modifica della dose di insulina deve essere effettuata dal medico veterinario sulla base di questi dati
- Rivalutazione in ospedale dopo 2-3 mesi dalla diagnosi, successivamente da 1 a 2 volte l'anno. Le rivalutazioni devono includere l'anamnesi, l'esame fisico, il peso corporeo, la valutazione del registro del proprietario, le fruttosamine o l'emoglobina glicata.

#### Obiettivo della terapia

1. Buon controllo glicemico
  - Risoluzione dei segni clinici (PU/PD, polifagia e peso corporeo normale)
  - Valori glicemici compresi tra 80 e 270 mg/dL
  - Fruttosamine/emoglobina glicata: valori lievemente superiori all'intervallo di riferimento
2. Remissione diabetica
  - raggiungibile il circa il 25-50% dei gatti diabetici neo-diagnosticati

**Tabella 1 - Fattori che influenzano il valore di fruttosamine sieriche riducendole (↓) o aumentandole (↑)**

Iperproteinemia ↑
Ipotiroidismo ↑
Gatti sesso maschile ↑
Iperlipidemia ↓ o ↑
Ipoalbuminemia o ipoproteinemia ↓
Azotemia ↓
Stoccaggio prolungato a temperatura ambiente ↓
Emolisi ↓
Ipertiroidismo ↓
Gatti sottopeso ↓

**Le proteine glicate non devono essere utilizzate, da sole, per intraprendere una determinata scelta terapeutica; l'applicazione più utile consiste nel monitorarne il trend nel singolo paziente, avvalendosi sempre dello stesso laboratorio.**

L'interpretazione delle fruttosamine nei gatti diabetici deve tenere in considerazione che, anche i soggetti ben controllati, se trattati con insulina, risultano iperglicemici per buona parte della giornata.<sup>1</sup> Pertanto, il valore di fruttosamine, anche in un gatto ben controllato, potrebbe non rientrare nei range di normalità. Viceversa, nei gatti che raggiungono la remissione diabetica le concentrazioni di fruttosamine possono normalizzarsi. Inoltre, è importante considerare che esiste una cosiddetta "differenza critica" tra due misurazioni consecutive di fruttosamine che è di circa 30  $\mu\text{mol/L}$ .<sup>14</sup> Pertanto, variazioni inferiori a tale valore potrebbero non riflettere un sostanziale cambiamento del controllo glicemico. Molti laboratori e libri di testo forniscono determinati cut-off di fruttosamine per classificare il controllo glicemico in buono, moderato o scarso.<sup>1</sup> Tuttavia, queste raccomandazioni sono basate principalmente sull'opinione di alcuni endocrinologi e non devono essere seguite pedissequamente per intraprendere una determinata scelta terapeutica. Infatti, studi recenti eseguiti nel cane hanno messo in forte discussione l'utilità delle fruttosamine come indicatori utili per classificare il controllo glicemico.<sup>15-18</sup> A ciò si aggiunge il fatto che esistono differenze sostanziali nel processo di glicazione tra individui diversi.<sup>19</sup> Per tali motivi, le fruttosamine non devono mai essere considerate l'unico indicatore del controllo glicemico e non devono essere utilizzate da sole per intraprendere una determinata scelta terapeutica, specialmente per definire la dose insulinica. Piuttosto, risulta

più utile seguirne il trend in un determinato paziente dal momento della diagnosi e durante i successivi controlli. Inoltre, vanno sempre interpretate all'interno del quadro complessivo rappresentato dai dati anamnestici e clinici, in associazione alle misurazioni seriali della glicemia ottenute tramite curva glicemica o ai valori di glucosio interstiziale forniti dai CGMS.

### *Emoglobina glicata*

L'emoglobina glicata (HbGlyc) si forma a seguito di un legame non enzimatico ed irreversibile tra glucosio ematico e gruppi amminici dell'emoglobina contenuta negli eritrociti. La sua concentrazione dipende dall'entità della glicemia e dall'emivita degli eritrociti che, nel gatto, è di circa 70 giorni. Pertanto, l'HbGlyc rispecchia la concentrazione media del glucosio ematico dei 2 mesi precedenti e, come le fruttosamine, non è influenzata da variazioni rapide della glicemia.<sup>1</sup> L'HbGlyc del gatto differisce considerevolmente da quella umana e quella canina, pertanto, deve essere misurata attraverso metodiche validate per l'uso nella specie felina (cromatografia liquida, cromatografia di affinità e metodica enzimatica).<sup>6, 20-26</sup> I range di riferimento differiscono tra i vari laboratori e in base al tipo di metodica che viene utilizzata, ma generalmente sono compresi fra 1.9 e 3%.<sup>25</sup> In generale la concentrazione di HbGlyc aumenta quando il controllo glicemico peggiora e diminuisce quando il controllo glicemico migliora.<sup>1</sup> Come per le fruttosamine, l'interpretazione dell'HbGlyc nei gatti diabetici deve tenere in considerazione che, anche i soggetti ben controllati, risultano iperglicemici per buona parte della giornata. Pertanto, il valore di GlyHb anche in un soggetto ben controllato, potrebbe non rientrare nei range di normalità. L'HbGlyc è significativamente più alta nei pazienti diabetici scarsamente controllati rispetto a quelli ben controllati.<sup>9,19</sup> Tuttavia, come per le fruttosamine, non è possibile stabilire dei cut-off che consentano una discriminazione netta tra le diverse categorie di controllo glicemico.<sup>6</sup> Quando si interpretano tali valori, è importante considerare che la concentrazione di HbGlyc può essere influenzata da qualsiasi condizione che influenza l'emivita degli eritrociti. In particolare, la HbGlyc diminuisce in condizioni patologiche che riducono l'emivita degli eritrociti o sono associate a un aumento del turnover degli stessi (ad esempio: anemia da perdite ematiche o ane-

**Insieme alla valutazione dei segni clinici, la generazione di una curva glicemica è uno dei metodi di monitoraggio più utile per effettuare gli adeguamenti del dosaggio insulinico in modo razionale.**



mia emolitica). Al contrario, valori falsamente aumentati di HbGlyc potrebbero verificarsi in condizioni che prolungano l'emivita degli eritrociti o sono associati a un ridotto turnover degli stessi (ad esempio, anemia da carenza di ferro).<sup>27,28</sup> Interferenze con la metodica sono state descritte in pazienti con grave ipertrigliceridemia e iperbilirubinemia determinando valori falsamente elevati di HbGlyc<sup>24,27,28</sup>

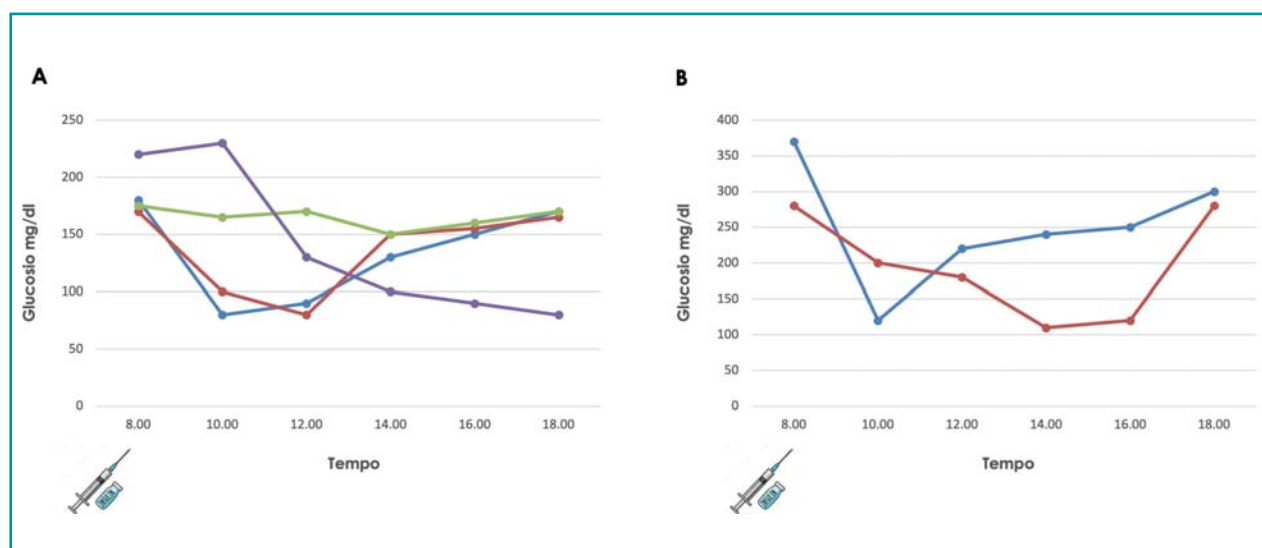
## GLICOSURIA

Il glucosio è liberamente filtrato dal glomerulo e riassorbito nel tubulo contorto prossimale fino ad una soglia massima di circa 280-300 mg/dL.<sup>1</sup> Al di sopra di tale soglia, il glucosio è escreto nelle urine e si riscontra glicosuria. In linea teorica, maggiore è la glicemia, maggiore è la glicosuria. Tuttavia, la valutazione della glicosuria per monitorare il paziente diabetico può essere fuorviante per diverse ragioni: 1) il risultato non riflette il valore glicemico di quel preciso istante ma è una media del glucosio accumulatosi nelle urine nel periodo di tempo in cui la vescica si è riempita; 2) l'assenza di glicosuria non permette di differenziare tra una condizione di ipoglicemia, normoglicemia o iperglicemia lieve; 3) la presenza di glicosuria spesso denota un controllo glicemico moderato/scasso ma non permette di identificare periodi di ipoglicemia. Inoltre, i valori di soglia renale sopra-mentzionati sono dei numeri approssimativi e la soglia renale potrebbe variare tra individui diversi e anche nel-

**Le curve glicemiche si generano misurando la glicemia su una goccia di sangue capillare tramite glucometri portatili; tra i glucometri più accurati per l'uso nel gatto vi è AlphaTRAK®.**

lo stesso individuo.<sup>29,30</sup> Per queste ragioni, il monitoraggio occasionale della glicosuria non deve mai essere utilizzato da solo per intraprendere una determinata scelta terapeutica. L'unica applicazione utile del monitoraggio della glicosuria è nei gatti che raggiungono la remissione diabetica in cui lo stick urinario potrebbe essere eseguito periodicamente per documentare l'eventuale recidiva del DM.

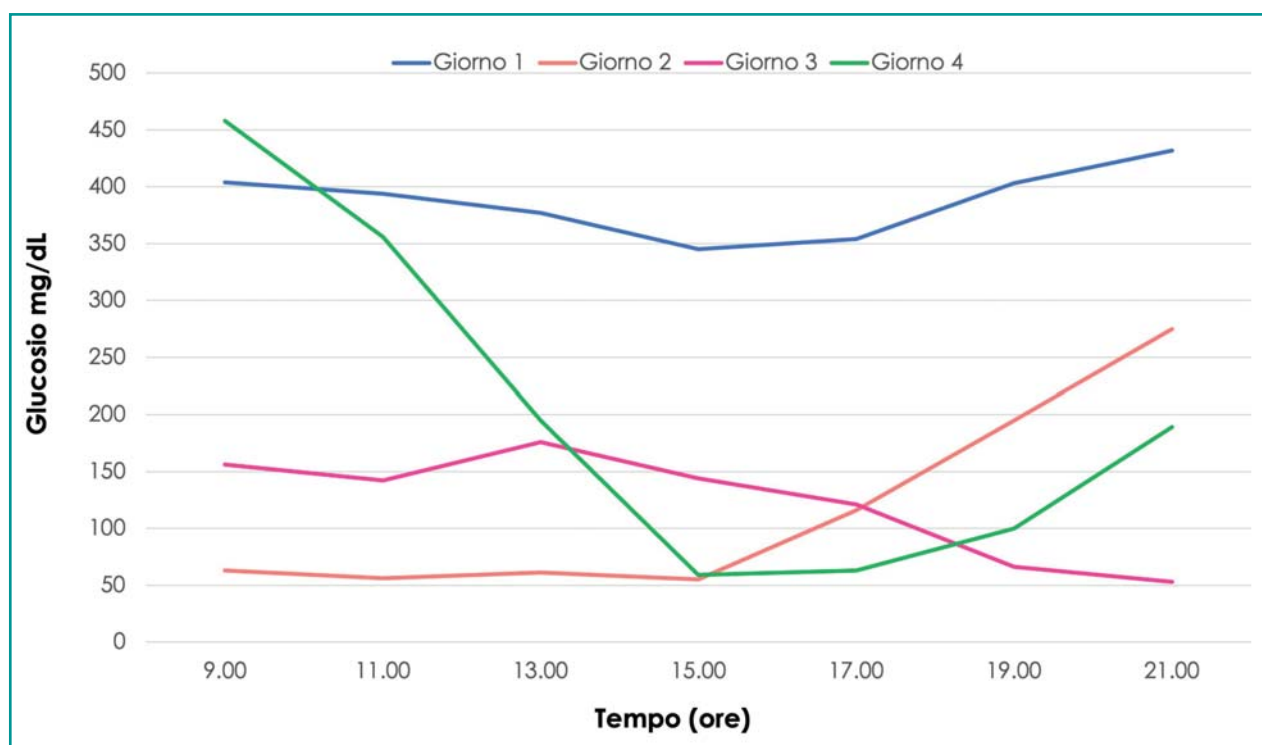
Infine, nei pazienti con scarso controllo glicemico e quindi a rischio di sviluppare la chetoacidosi diabetica, può essere utile controllare la chetonuria una/due volte alla settimana. Il monitoraggio della chetonuria diventa rilevante nei gatti in terapia con farmaci ipoglicemizzanti orali che agiscono inibendo il trasportatore del glucosio SGLT-2, poiché la principale complicazione di questi farmaci è lo sviluppo di chetoacidosi diabetica euglicemica<sup>31</sup>. Pertanto, il monitoraggio di questi pazienti prevede il controllo della chetonuria con tempistiche piuttosto ristrette durante il primo mese di terapia (2-3, 7, 14 e 28 giorni dopo l'inizio della terapia) ma anche nel lungo termine, in cui è raccomandato un controllo della chetonemia e/o chetonuria ogni 3 mesi.<sup>32</sup>



**Figura 2 - A** Si evidenzia diversa cadenza del nadir in 4 curve glicemiche eseguite in 4 gatti diabetici trattati con glargine (dose tra 1 e 2.5 U/gatto). Nel gatto 1 (giallo) e 2 (rosso) i nadir sono a 2 e 4 ore, rispettivamente dalla somministrazione di insulina. Il gatto 3 (blu) non mostra un nadir ovvio e nel gatto 4 (verde) il nadir non è raggiunto a 10 ore (tempo in cui la curva è terminata).

**B** Due curve glicemiche generate a distanza di 4 settimane nello stesso gatto che assumeva 1.5 U/gatto di glargine. Il nadir si verifica in diversi momenti: a 2 ore (blu) e a 6 ore (arancione) dalla somministrazione di insulina. La siringa indica l'orario di somministrazione dell'insulina.

Modificato da Reusch CE, Feline Diabetes Mellitus. In: Feldman E.C., Nelson R.W., Reusch C. E., Scott Moncrieff J.C., Behrend E.N.: Canine and Feline Endocrinology, 4th ed., Elsevier Inc., Riverport Lane, St. Louis, Missouri, 63043, United States, 2015, pp. 258-314.



**Figura 3** - Curve glicemiche di un gatto con marcata variabilità glicemica inter-giornaliera. Il gatto riceveva insulina glargine 100 U/ml (5 U/gatto BID) alle ore 8.00 e alle ore 20.00 ed era alimentato con una dieta per gatti diabetici commerciale due volte al giorno. È evidente una marcata differenza tra le curve glicemiche ottenute in 4 giorni consecutivi. Il giorno 1, la glicemia è stata superiore a 350 mg/dL per tutto il giorno con un andamento piuttosto costante e senza fluttuazioni. Il giorno 2, la glicemia era all'interno dell'intervallo ipoglicemico per la maggior parte della giornata e, dopo le 15, è salita gradualmente. Il giorno 3, la glicemia è rimasta nell'intervallo ideale per la maggior parte della giornata con una tendenza all'ipoglicemia dopo le 17.00. Infine, il giorno 4, la glicemia era estremamente elevata nelle prime ore della giornata, ha successivamente mostrato un calo progressivo fino a raggiungere dei valori di ipoglicemia ed è poi risalita gradualmente. Ciò evidenzia l'importanza di non considerare l'andamento del glucosio di un solo giorno quando si prendono decisioni terapeutiche.

## MISURAZIONE DEL GLUCOSIO EMATICO

### Misurazione singola

La singola misurazione glicemica non è sufficiente per definire il controllo glicemico. L'unica eccezione è rappresentata dal riscontro di ipoglicemia ( $<70$  mg/dL), che il più delle volte è dovuto a un sovradosaggio di insulina, ma può anche verificarsi a causa di un'assunzione insufficiente di cibo (ad esempio, a causa di una riduzione dell'appetito o di episodi di vomito/rigurgito). In questi casi, è necessaria un'anamnesi dettagliata per chiarire la causa dell'evento ipoglicemico. Per prevenire ulteriori episodi ipoglicemici, è consigliabile diminuire il dosaggio insulinico del 25-50% e successivamente rivalutare la concentrazione di glucosio attraverso una curva glicemica o un CGMS (metodo ideale). Infine, non è con-

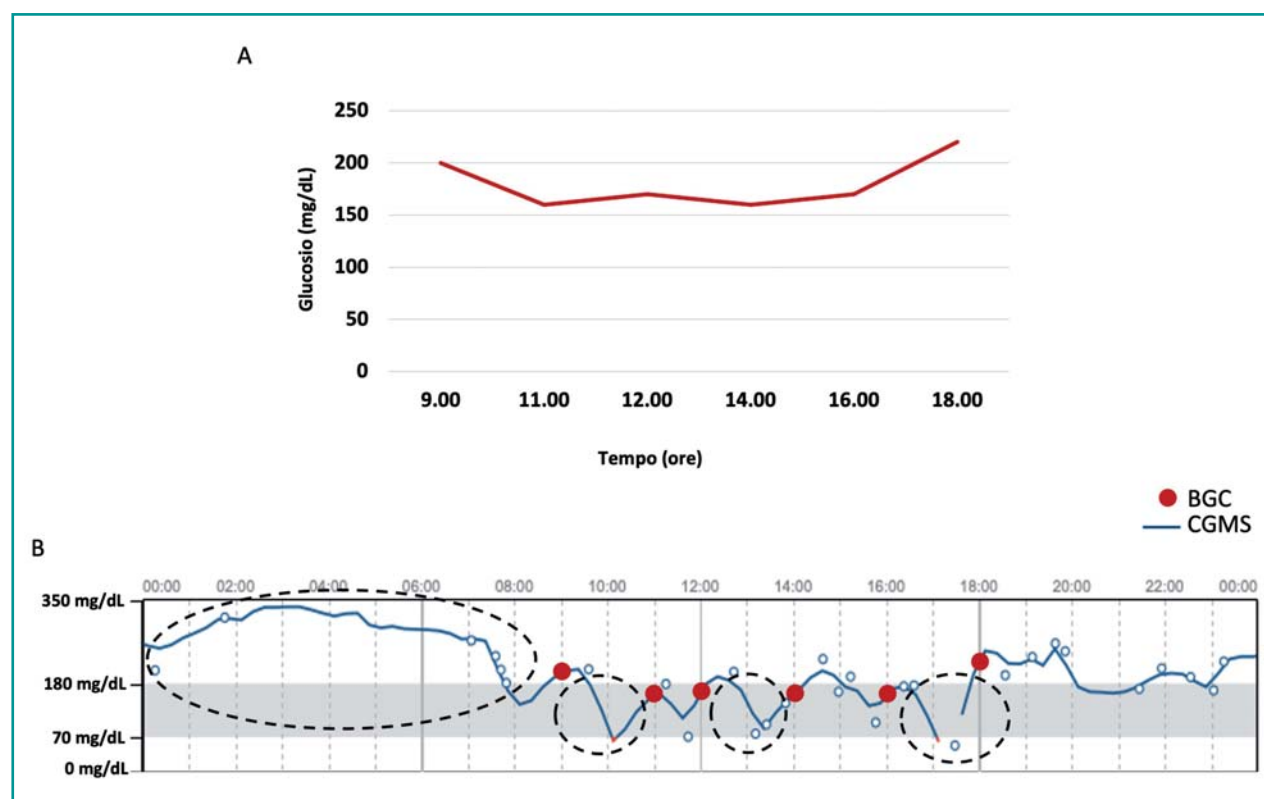
sigliabile misurare un singolo valore glicemico al momento del presunto nadir (glucosio più basso nell'arco della giornata) poiché, a parità di tipo e dose insulinica, il nadir si verifica in tempi diversi sia nello stesso individuo che tra individui diversi<sup>1</sup> (Figura 2).

### Misurazione seriale o curva glicemica

La curva glicemica ha rappresentato fino a pochi anni fa lo strumento più importante per effettuare gli adeguamenti del dosaggio insulinico in modo razionale. Ad oggi sono da preferire i metodi di monitoraggio continuo del glucosio (si veda parte successiva). Se tuttavia non è possibile utilizzare il monitoraggio continuo del glucosio è comunque indicato ricorrere alla curva glicemica.

La generazione di una curva glicemica prevede che il paziente rispetti le quotidiane abitudini riguardo l'assunzione di alimento e insulina. In corso di ospedalizzazione, nelle 10-12 ore successive alla somministrazione di insulina, vengono misurati i valori glicemici ogni 2 ore.<sup>1,33</sup> È consigliabile intensificare le misurazioni se la glicemia diminuisce rapidamente o in caso di ipoglicemia, in modo da aumentare la probabilità di identificare con precisione

**Le curve glicemiche possono essere eseguite in clinica o a casa ad opera del proprietario; questa ultima opzione è sempre preferibile al fine di evitare l'influenza dello stress sui valori glicemici.**



**Figura 4** - Dati rappresentativi del monitoraggio del glucosio ottenibili con misurazioni intermittenti della glicemia mediante un misuratore portatile di glucosio (Figura A e cerchi rossi nella Figura B) e mediante un sistema di monitoraggio continuo del glucosio (CGMS) (linea blu nella Figura B). I cerchi tratteggiati nella Figura B indicano gli episodi di iperglicemia e ipoglicemia che, utilizzando solo misurazioni intermittenti con glucometro portatile, non sono rilevabili. BGC, curva glicemica. Tratta da: Del Baldo F, Fracassi F. Continuous Glucose Monitoring in Dogs and Cats: Application of New Technology to an Old Problem. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2023 May;53(3):591-613. doi: 10.1016/j.cvsm.2023.01.008. Epub 2023 Feb 26. PMID: 36854635.

il nadir. La glicemia viene misurata utilizzando il sangue capillare proveniente da una goccia ottenuta mediante dispositivi appositi, potenzialmente utilizzabili in varie zone corporee, quali il padiglione auricolare, il margine auricolare esterno o il cuscinetto plantare.<sup>1,33</sup>

Le concentrazioni di glucosio ematico ottenute da sangue capillare collezionato in diversi siti non risultano significativamente differenti tra di loro<sup>34</sup> e da quelle ottenute da sangue venoso.<sup>35,36</sup> Pertanto, il sito migliore per la raccolta del sangue capillare dovrebbe essere quello meglio tollerato dal gatto e che produce costantemente un quantitativo di sangue adeguato. Uno dei siti più utilizzati è la superficie interno del padiglione auricolare. Nel gatto, un altro sito ben tollerato e che fornisce un quantitativo adeguato di sangue capillare è il margine auricolare esterno. Quando si usa questo sito, è bene evitare di pungere la vena, che spesso è visibile, poiché potrebbe provocare un sanguinamento eccessivo o la formazione di lividi. È dunque sufficiente pungere in prossimità della vena piuttosto che direttamente su di essa.<sup>37</sup> Infine, il prelievo di sangue capillare dai cuscinetti plantari produce di solito adeguati quantitativi di sangue. Tuttavia, questo sito potrebbe non essere ben tollerato dall'animale e, in seguito alla puntura, il cuscinetto po-

trebbe infettarsi.<sup>37</sup> Per ovviare tale problema, si può utilizzare il cuscinetto carpale che di solito è anche ben tollerato.<sup>37</sup>

La glicemia viene generalmente misurata attraverso glucometri portatili. La precisione dei glucometri portatili disponibili in commercio progettati per uso umano può variare notevolmente se utilizzati sul gatto. Alcuni glucometri sono sufficientemente accurati e precisi per il monitoraggio della glicemia nei gatti. Tuttavia, poiché la quantità di glucosio contenuta negli eritrociti del gatto è inferiore a quella dell'uomo (7% vs. 50%, rispettivamente),<sup>38</sup> la maggior parte dei glucometri sottostima il reale valore di glicemia.<sup>39-41</sup> Accu-Chek compact<sup>42</sup> e Accu-Chek Performa (Roche Diagnostics)<sup>43</sup> sono tra i glucometri umani più accurati per l'uso nel gatto. Il glucometro più accurato e preciso per l'uso nei gatti è stato sviluppato per uso veterinario ed è commercializza-

**Idealmente, la curva glicemica dovrebbe avere valori di glucosio compresi tra 80 e 270 mg/dL e la durata d'azione dell'insulina dovrebbe essere di 12 ore.**

to come AlphaTRAK (Abbott Animal Health).<sup>44</sup> Ulteriori vantaggi di AlphaTRAK sono la necessità di piccoli volumi di sangue (0,3 µl) e l'ampio intervallo di misurazione (20-750 mg/dL). Tuttavia, alcuni valori glicemici forniti da AlphaTRAK2 possono differire notevolmente da quelli forniti dalla metodica di riferimento. Tali differenze sono direttamente proporzionali all'incremento della concentrazione di glucosio ematico. Contrariamente a molti glucometri umani, AlphaTRAK può sottostimare o sovrastimare le «reali» concentrazioni di glucosio.<sup>1</sup> Recentemente, è stato introdotto in commercio una nuova versione del dispositivo denominata "AlphaTRAK3". Tuttavia, non sono ancora disponibili informazioni sulle performance di AlphaTRAK3 nella specie felina.

#### *Monitoraggio glicemico domiciliare*

Il principale limite di una curva glicemica eseguita in clinica è rappresentato dall'influenza che lo stress del ricovero può avere sui valori glicemici, sia in un senso che nell'altro. Infatti, se tradizionalmente lo stress è stato associato ad iperglicemia, sorprendentemente, in uno studio che ha comparato le curve glicemiche eseguite a casa con quelle eseguite in ospedale, i valori glicemici misurati in ospedale tendevano a essere più bassi di quelli misurati a casa. La causa più probabile di tale riscontro è stata ritenuta la ridotta assunzione di cibo legata all'ambiente clinico.<sup>45</sup> Un altro limite delle curve glicemiche effettuate in clinica è il costo. Per questi motivi una valida alternativa all'ospedalizzazione può essere l'esecuzione di curve glicemiche in ambito domestico ad opera del proprietario.<sup>46</sup> Il monitoraggio domiciliare non dovrebbe essere proposto prima delle 2-3 settimane dall'inizio della terapia insulinica, in modo da lasciare tempo al proprietario di prendere confidenza con la patologia e con la somministrazione insulinica.<sup>1</sup> È di fondamentale importanza istruire il proprietario riguardo tecniche e strumentazioni richieste per eseguire correttamente una curva glicemica. I risultati ottenuti, assieme alla valutazione dei segni clinici e la stabilità del peso corporeo, devono essere inviati al veterinario per la loro interpretazione. Il monitoraggio domiciliare consente valutazioni glicemiche più frequenti, associate a ripetuti adeguamenti del dosaggio insulinico e di conseguenza un migliore controllo glicemico.<sup>1</sup> Uno dei problemi

che si potrebbe riscontrare è la variazione del dosaggio insulinico da parte del proprietario senza consultare il veterinario, pratica che frequentemente porta ad un sovradosaggio e quindi potenzialmente ad ipoglicemia ed importanti fluttuazioni glicemiche.<sup>1</sup>

#### *Interpretazione della curva glicemica*

Le curve glicemiche permettono di determinare l'andamento del glucosio ematico durante una singola giornata e per un periodo limitato di tempo (10-12 ore).<sup>1,47</sup> Nei soggetti ben controllati le glicemie dovrebbero essere comprese tra 80-270 mg/dL.<sup>1,47</sup> Invece, il nadir del glucosio (valore minimo registrato durante la curva glicemica) idealmente dovrebbe essere compreso tra 80-140 mg/dL. Un nadir inferiore ai 80 mg/dL può indicare una ridotta assunzione di alimento, esercizio intenso, un sovradosaggio insulinico, la remissione diabetica o una sovrapposizione dell'effetto dell'insulina tra le due somministrazioni giornaliere. Al contrario, un nadir di glucosio >150 mg/dL può essere causato da problemi tecnici con le iniezioni di insulina, da una dose insufficiente di insulina, dall'insulino-resistenza, dallo stress e dallo scarso controllo del diabete mellito dovuto a malattie concomitanti (variabilità glicemica). In questo caso, la dose di insulina non deve necessariamente essere aumentata, ma è fondamentale escludere prima gli errori tecnici, soprattutto se il gatto riceve un dosaggio elevato (>1,5 U/kg).







In base ai risultati della curva glicemica può essere modificato il dosaggio insulinico o il tipo di insulina. La modifica della dose insulinica deve essere dell'ordine di 0,5-1 U BID, sebbene nei casi di ipoglicemia sintomatica la dose debba essere ridotta di almeno il 50%.<sup>1,47</sup> Nel gatto, la riduzione della dose insulinica dovrebbe essere eseguita progressivamente fino ad arrivare a 0,5 U SID. Se con tale posologia le glicemie sono nella norma, si può provare a interrompere la somministrazione insulinica.<sup>1,47</sup> A seguito della modifica della dose insulinica, è necessario ripetere una curva glicemica dopo 5-7 gg per verificare l'adeguatezza del nuovo dosaggio.

Il cambio del tipo di insulina, deve essere considerato quando la durata d'azione dell'insulina per quel determinato soggetto risulta troppo breve o troppo lunga. Tuttavia, poiché c'è variabilità tra curve glicemiche eseguite in giorni consecutivi (Figura 3),<sup>48</sup> non è indicato cambiare il tipo di insulina dopo aver osservato una singola curva glicemica "indesiderata" (a meno di evidenziare uno stato ipoglicemico grave). In questi casi, è sempre opportuno confermare quel determinato andamento glicemico con altre curve glicemiche o idealmente tramite un CGMS.

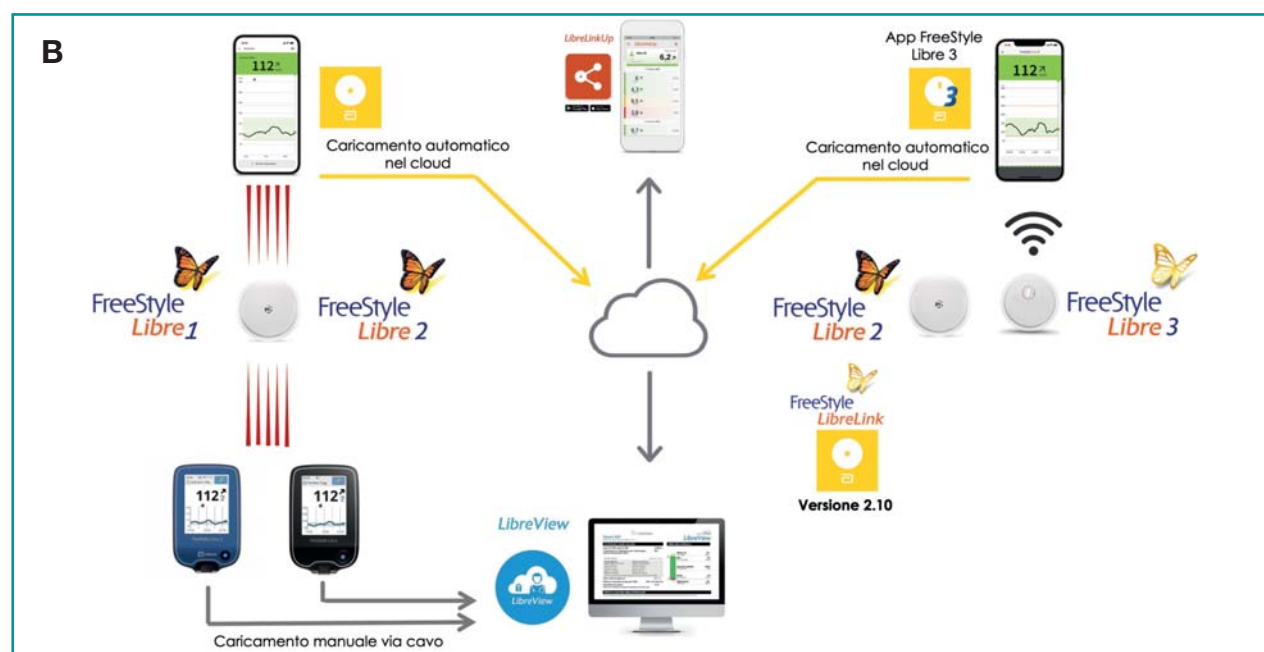
Le curve glicemiche devono essere eseguite ogni 7-14 giorni fino a quando non si ottiene un adeguato controllo glicemico definito come assenza di segni clinici, peso cor-

**I sistemi di monitoraggio continuo del glucosio (CGMS) sono dispositivi minimamente invasivi che, attraverso un sensore sterile monouso, misurano le concentrazioni di glucosio interstiziale continuamente per diversi giorni/settimane consecutive.**



Sistema	Componenti	Sensore	Applicatore	Letture del glucosio
FreeStyle Libre 1 e 2*		30 x 5 mm  0.4x5mm	 2 pezzi	Necessità di scansionare il sensore tramite il lettore o l'App per vedere il glucosio interstiziale.
FreeStyle Libre 3**		21 x 2,9 mm 	 singolo pezzo	Letture del glucosio interstiziale fornite automaticamente ogni minuto senza necessità di scansionare il sensore

A



**Figura 5 - (A)** Componenti e caratteristiche principali di FreeStyle Libre®

\*Il FreeStyle Libre 2 è stato sviluppato alcuni anni dopo FreeStyle Libre 1. La forma è identica a FreeStyle Libre 1 con cui condivide la maggiore parte delle caratteristiche. La differenza principale è la connettività al Bluetooth, che gli conferisce la capacità di fornire allarmi opzionali quando vengono rilevati valori di GI alti o bassi. Inoltre, se si utilizza la versione 2.10 dell'App FreeStyle LibreLink o versioni superiori, le letture vengono visualizzate automaticamente sull'App ma si ha comunque la possibilità di continuare a scansionare il sensore;

\*\*Il FreeStyle Libre 3 è stato recentemente approvato in Europa per l'uso nei pazienti diabetici umani. Ad oggi, questo è il sensore più piccolo e sottile esistente (70% più piccolo dei sistemi precedenti, circa le dimensioni di una moneta da 5 centesimi). Questo sistema di nuova generazione offre gli stessi vantaggi di FreeStyle Libre 2, inclusa un'adeguata accuratezza per 14 giorni e gli allarmi opzionali. Tuttavia, è stato migliorato con nuove funzionalità, come l'invio automatico (ogni minuto) dei valori di GI allo smartphone e un sensore più facile da applicare in quanto già innestato sull'applicatore.

(B) L'ecosistema digitale FreeStyle Libre si compone di:

Sensore: misura i valori del glucosio ogni minuto;

L'app FreeStyle LibreLink o l'app FreeStyle Libre 3 e/o lettore: mostra i valori del glucosio e consente di condividere i dati;

L'app LibreLinkUp: consente la condivisione dei dati con familiari e amici;

LibreView: crea referti semplici e dettagliati da condividere con il personale sanitario.

FreeStyle Libre 1 e 2 possono essere scansionati sia tramite l'apposito lettore che attraverso il telefono con l'apposita App "FreeStyle LibreLink". Viceversa, FreeStyle Libre 3 può essere utilizzato solo tramite il telefono con l'apposita App "FreeStyle Libre 3". Se si utilizza FreeStyle Libre 3 e FreeStyle Libre 2 con la versione 2.10 dell'App FreeStyle LibreLink (o versioni superiori), le letture vengono visualizzate automaticamente sull'App, senza la necessità di scansionare il sensore (è sufficiente che il sensore e il telefono siano vicini). L'app FreeStyle LibreLink o l'app FreeStyle Libre 3 trasmette automaticamente i valori del glucosio a LibreView se si dispone di una connessione Internet. Viceversa, se si utilizza il lettore, è possibile caricare facilmente i dati del glucosio su LibreView usando il proprio computer. Attraverso LibreView, è possibile accedere da remoto ed in tempo reale ai dati di ogni paziente (si veda anche video 1).



**Figura 6** - Applicazione FreestyleLibre nel gatto 1) necessario per l'applicazione del sensore. 2) la parte dorsale del collo viene tricotomizzata. 3) la cute viene pulita attraverso uno scrub chirurgico (clorexidina e alcool), controllare che la cute sia asciutta prima dell'applicazione. 4) Svitare l'applicatore del sensore che si trova all'interno della confezione. Allineare i segni scuri sull'applicatore e sull'involucro del sensore. Su una superficie dura e piana, premere con decisione sull'applicatore del sensore fino in fondo. 5) Il sensore è innestato sull'applicatore e pronto per l'applicazione. 6) Applicare l'eventuale adesivo liquido o colla liquida Attak<sup>®</sup>. 7) Posizionare il sensore sul sito tricotomizzato e premere per applicare il sensore. 8) Assicurarsi che il sensore sia ben posizionato. 9) Fissare ulteriormente il sensore con del cerotto adesivo. 10) Premere il pulsante per accendere il lettore (se si usa lo smartphone attivare l'app FreeStyle). 11) Premere sullo schermo "Avvia un nuovo sensore". 12) Tenere il lettore/smartphone a circa 4 cm dal sensore per eseguire la prima scansione e attivarlo. 13) e 14) Assicurare ulteriormente il sensore con un bendaggio con cottonina e benda elastica autoadesiva. 15) Il paziente può essere dimesso. Modificato da Del Baldo *et al* (2021) J Vet Int Med. DOI: 10.1111/jvim.16122.

**Il FreeStyle Libre<sup>®</sup> è il CGMS attualmente più utilizzato nella pratica clinica veterinaria. Questo strumento ha un'adeguata accuratezza clinica anche se è meno preciso durante i periodi di rapida variazione della glicemia.**

poreo stabile e nella norma e glicemie comprese tra 80-270 mg/dL. Una volta raggiunto un adeguato controllo glicemico, le curve glicemiche possono essere eseguite ogni 3-4 settimane o, nei pazienti stabili da tempo, una volta ogni 3 mesi. Il numero di variazioni insuliniche necessarie a raggiungere un adeguato controllo glicemico è variabile da soggetto a soggetto e non è prevedibile.

## SISTEMI DI MONITORAGGIO CONTINUO DEL GLUCOSIO

Negli ultimi anni, il monitoraggio del diabete mellito è stato rivoluzionato dall'avvento dei metodi di monitoraggio continuo del glucosio (continuous glucose monitoring systems, CGMS). I CGMSs consistono in piccoli dispositivi minimamente invasivi che misurano le con-

centrazioni di glucosio interstiziale (GI) continuativamente per diversi giorni/settimane. In medicina umana, l'uso dei CGMS è vantaggioso, in quanto migliora il controllo glicemico, riduce gli episodi ipoglicemici e la variabilità glicemica e migliora la qualità di vita del paziente diabetico.<sup>49</sup> In medicina veterinaria, ad oggi, solo pochi studi hanno indagato l'utilità clinica di questi dispositivi per il monitoraggio del DM, e i risultati sono promettenti.<sup>50-52</sup> L'uso del CGMS FreeStyle Libre consente un'identificazione più accurata dei nadir del glucosio (79% vs. 41%) e degli episodi ipoglicemici (60% vs. 9%) rispetto all'uso di un glucometro portatile.<sup>50</sup> Inoltre, permette di identificare in modo dettagliato le fluttuazioni del glucosio che si verificano nel corso della giornata, come l'iperglicemia postprandiale e le fluttuazioni circadiane delle concentrazioni di glucosio.<sup>51</sup> Infine, i CGMS consentono di valutare la variabilità glicemica tra giorni consecutivi, permettendo al medico di prendere una decisione più informata riguardo alla dose di insulina, tenendo conto delle variazioni giornaliere del controllo glicemico.<sup>50</sup>

Questi sistemi sono utilizzati sempre più frequentemente nella pratica clinica veterinaria per il monitoraggio di pa-

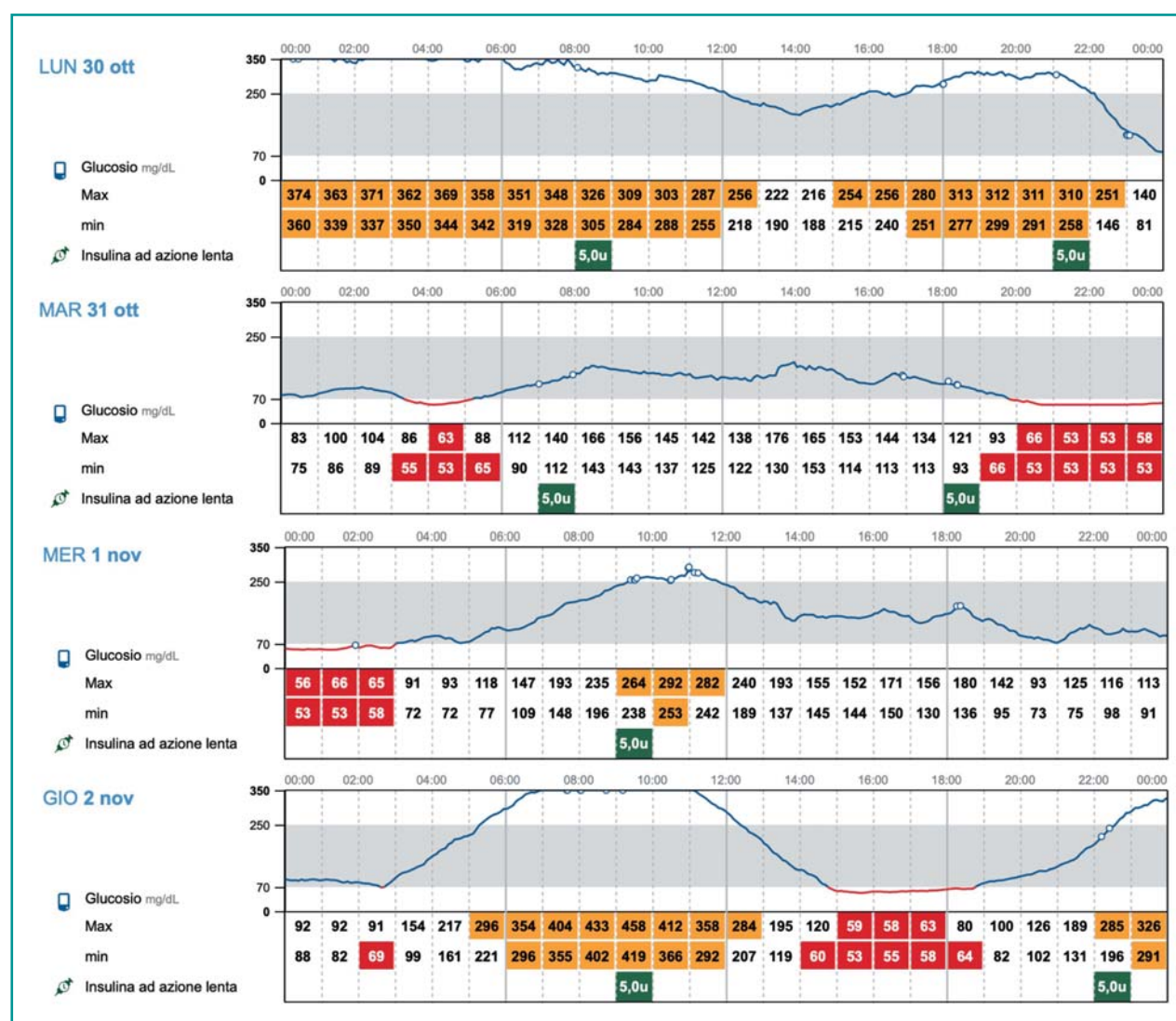


zienti diabetici felini poiché permettono di superare i limiti della classica curva glicemica ed evitare lo stress legato all'ospedalizzazione e ai prelievi di sangue capillare. La figura 4 mostra un confronto tra una ipotetica curva glicemica e i dati derivati da un CGMS. È evidente che la curva glicemica, a causa della bassa frequenza di campionamento, non riesce a fornire un profilo completo della glicemia e, pertanto, non può rivelare tutti gli episodi critici che si verificano nel corso della giornata. Inoltre, le curve glicemiche non sono in grado di rilevare la variabilità del glucosio osservata tra giorni consecutivi.<sup>48,50</sup>

**Il FreeStyle Libre® consente di identificare in modo dettagliato le escursioni glicemiche intra ed inter-giornaliere, consentendo al medico di prendere una decisione più informata in merito alla dose di insulina.**

### Tecnologia

I CGMS misurano il GI utilizzando sensori transcutanei. Questi dispositivi sono dotati di un sensore sterile monouso, un monitor del glucosio che registra i dati e un



**Figura 7** - Diario giornaliero che viene visualizzato quando i dati dal lettore Freestyle Libre vengono scaricati su un computer o i dati vengono caricati automaticamente sul sistema LibreView quando il sensore viene scansionato utilizzando l'app FreeStyle LibreLink. Sono rappresentate le fluttuazioni del glucosio interstiziale durante le 24 ore. I valori di GI rilevati dalle scansioni sono riportati come numeri e sono identificati dai cerchi vuoti. Il riquadro rosso evidenzia i valori di GI < 70 mg/dL mentre il riquadro giallo evidenzia i valori di GI > 350 mg/dL. Utilizzando il lettore o l'app mobile, è possibile aggiungere note per tenere traccia della somministrazione di insulina (riquadro verde), del cibo (mela gialla; non presente in questa figura), dell'esercizio e di altri eventi (non mostrati in questa figura). Esempio di un gatto con marcata variabilità glicemica inter-giornaliera. Il gatto riceve insulina glargine 100U/ml ed è alimentato con una dieta diabetica commerciale. È evidente una differenza sostanziale tra il glucosio interstiziale (GI) durante i vari giorni. Ciò evidenzia l'importanza di non considerare il profilo GI di un solo giorno quando si prendono decisioni terapeutiche. Si raccomanda invece di considerare i tracciati GI di diversi giorni consecutivi prima di decidere di modificare la dose di insulina.

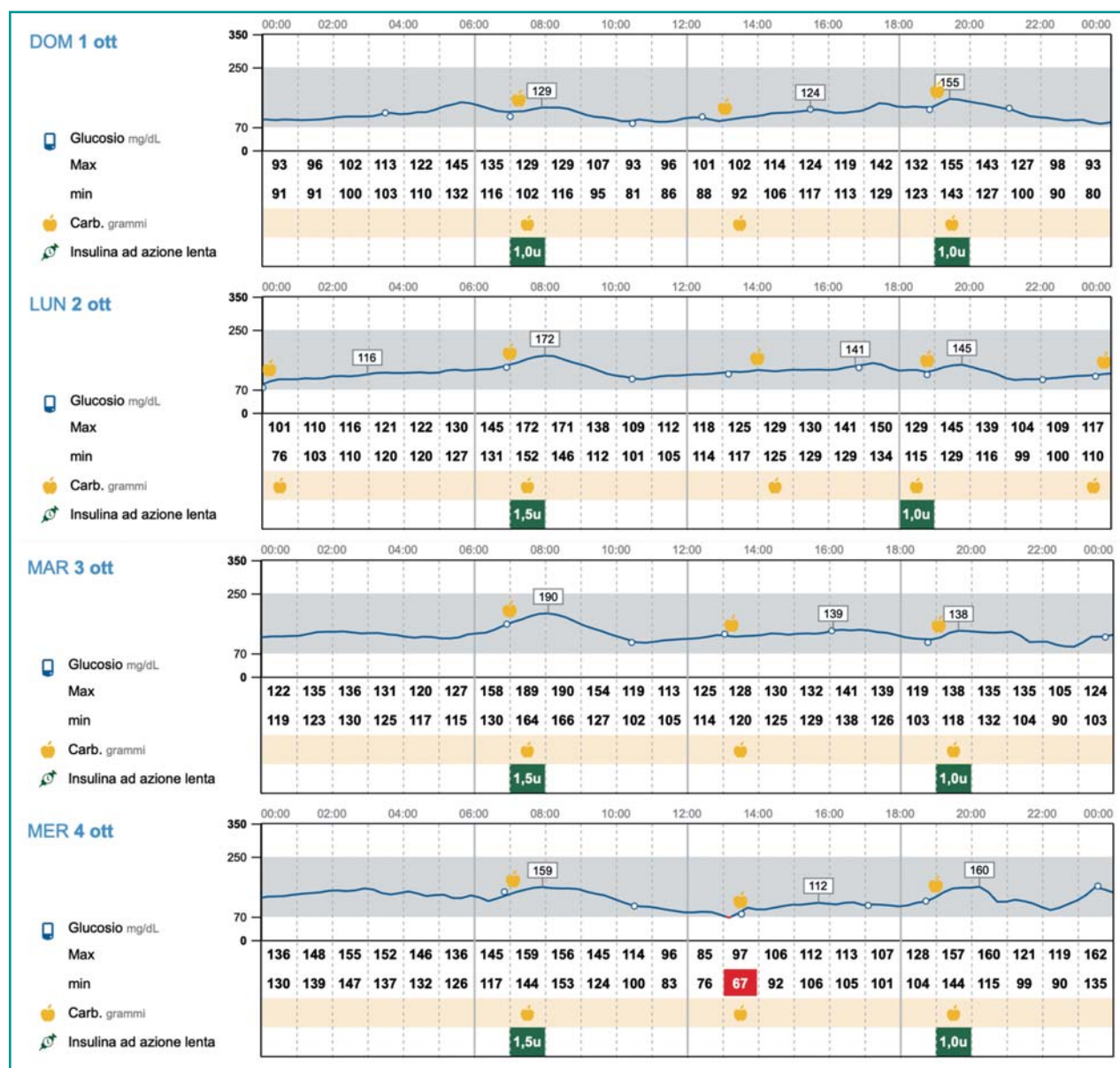
dispositivo di comunicazione per il download dei dati. I dispositivi wireless utilizzano un trasmettitore per distribuire le informazioni dal sensore al monitor. Quando si utilizza un CGMS, è importante considerare che questi dispositivi misurano il GI e non il glucosio ematico. Il glucosio ematico e quello interstiziale sono



**Video 1**  
Utilizzo del sistema LibreView per accedere alle informazioni sul glucosio interstiziale di ciascun paziente.  
<https://www.scivac.it/it/v/25464/1>

**Al fine di sfruttare al massimo il dispositivo, è raccomandato l'uso di Libreview, che consente di accedere alle informazioni sul glucosio del paziente da remoto ed in tempo reale.**

ben correlati tra loro.<sup>53,54</sup> Tuttavia, la diffusione del glucosio dal plasma all'interstizio non è immediata ed esiste un certo ritardo tra i cambiamenti di glucosio ematico e i cambiamenti del GI. Tale ritardo è stato stimato essere di 5-11 minuti nel gatto.<sup>54,55</sup>



**Figura 8** - Esempio di un gatto con bassa variabilità glicemica. Il gatto riceve insulina glargine 100U/ml ed è alimentato con una dieta diabetica commerciale. È evidente una marcata sovrapposizione dell'andamento del glucosio interstiziale tra giorni diversi e i profili del glucosio non mostrano fluttuazioni intra-giornaliere. Di rilievo, le note aggiunte in corrispondenza della somministrazione di cibo (mela gialla) e insulina (riquadro verde). Questo facilita il clinico nell'interpretazione del profilo di glucosio interstiziale.



### Box 2 - Specifiche tecniche di Abbott FreeStyle Libre® 1 e 2.

#### Specifiche tecniche di Abbott FreeStyle Libre®

##### FreeStyle Libre 1 e 2:

- Sensore delle dimensioni di una moneta da due euro (35 mm × 5 mm), sterile e monouso;
- Misura la concentrazione di glucosio interstiziale (GI) tramite un catetere sottocutaneo (0,4 mm × 5 mm);
- Non richiede calibrazione;
- Indossabile per un massimo di 14 giorni;
- Metodo di rilevazione del glucosio: tecnologia Wired Enzyme basata su sistemi enzimatici (glucosio ossidasi) e amperometrici (elettrodo);
- Range di misurazione del sensore: 20-500 mg/dL (misurazioni al di fuori dell'intervallo riportate come «LO» e «HI»);
- Inizia a registrare i valori di glucosio interstiziale 1 ora dopo l'applicazione, misura automaticamente il glucosio interstiziale ogni minuto.

##### Visualizzazione dei dati:

- Scansione tramite lettore o app «FreeStyle LibreLink»;
- La scansione (figura 6) mostra il valore di glucosio interstiziale, un grafico rappresentativo del glucosio interstiziale delle ultime 8 ore e una freccia di andamento che indica in che direzione si sta modificando il glucosio nelle ultime ore;
- La scansione può essere eseguita tutte le volte che lo si ritiene necessario; per avere una registrazione continua dei dati, è necessario eseguirle almeno ogni 8 ore;
- Con Free Style Libre 2, se si utilizza la versione 2.10 dell'App FreeStyle LibreLink o versioni superiori, le letture vengono visualizzate automaticamente sull'App ma si ha comunque la possibilità di continuare a scansionare il sensore;
- Le misurazioni del glucosio interstiziale sono automaticamente registrate ogni 15 minuti;
- I dati vengono memorizzati dal lettore per 90 giorni;
- Il lettore è riutilizzabile con un nuovo sensore.

##### LibreView:

- Piattaforma online, basata su cloud e fornito da Abbott, che consente di condividere i valori del GI con il medico veterinario;
- Genera report riepilogativi (profilo ambulatoriale del glucosio) e fornisce un archivio sicuro per essi;
- Utilizzando il lettore, i dati devono essere scaricati manualmente tramite l'utilizzo di un PC;
- Utilizzando l'App «FreeStyle LibreLink», i dati vengono caricati automaticamente su LibreView quando il telefono è connesso a Internet;
- Tra i vari report disponibili, uno dei più utili per prendere decisioni terapeutiche è il diario giornaliero (figura X, video X).

### Sistema di monitoraggio continuo FreeStyle Libre®

Il sistema di monitoraggio del glucosio FreeStyle Libre® di Abbott è il CGMS più comunemente utilizzato in medicina veterinaria. I dettagli tecnici del dispositivo sono riportati nel box 2 e figura 5.

#### Uso clinico del FreeStyle Libre

L'applicazione del FreeStyle Libre è riportata nella figura 6.

Quasi tutti gli studi condotti su gatti hanno utilizzato FreeStyle Libre 1. FreeStyle Libre 2 è stato sviluppato alcuni anni dopo e un recente studio ne ha indagato l'accuratezza nei gatti sani.<sup>56</sup>

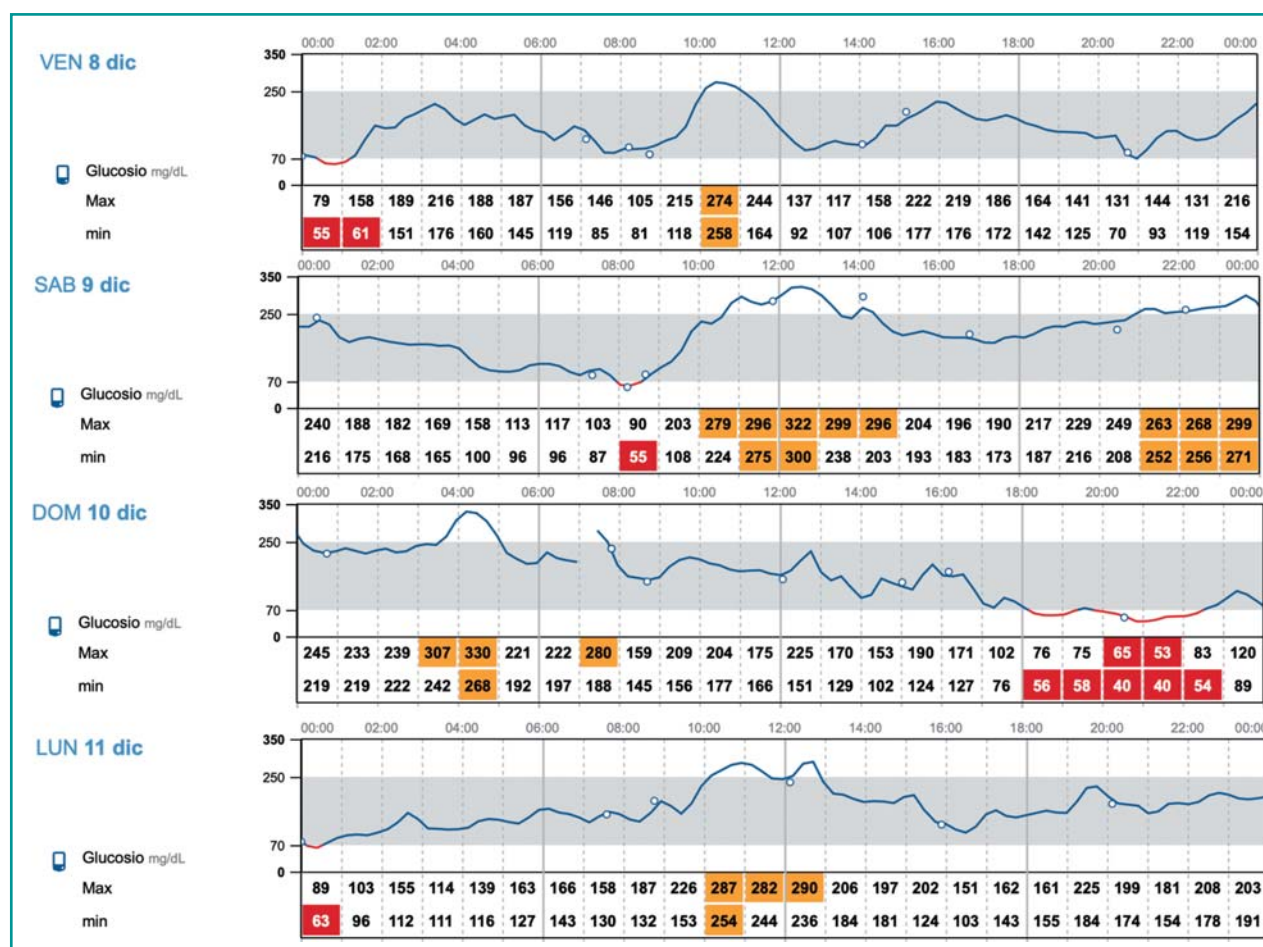
L'accuratezza del FGMS è buona negli intervalli euglicemici e iperglicemici, con una tendenza a sottostimare il corrispondente valore glicemico.<sup>55-57</sup> Viceversa, nel range ipoglicemico (<60 mg/dL), il dispositivo tende a sovrastimare.<sup>56</sup> Infine, il dispositivo è meno preciso durante i periodi di rapida variazione dei livelli di glucosio.<sup>55</sup> Ad oggi, nessuno studio veterinario ha valutato l'accuratezza e l'uso clinico di FreeStyle Libre 3. Tuttavia, dati preliminari mostrano una buona accuratezza del FreeStyle Libre 3 nel range euglicemico e ipoglicemico nei gatti sani. La complicazione più comune riscontrata con l'uso del FreeStyle Libre® nei gatti è la ridotta durata del sensore (5,5-8 giorni).<sup>55,57-59</sup> Pertanto, è fortemente consigliato un fissaggio aggiuntivo applicando della colla per dispositivi medici sulla superficie del sensore che verrà a contatto con la cute.

Nell'istituto degli autori, l'uso del FreeStyle Libre® ha or-

mai sostituito l'uso delle curve glicemiche per il monitoraggio dei gatti diabetici. Il sensore è facilmente posizionabile, anche nei pazienti meno collaborativi, ed ha generalmente un costo pari o inferiore a quello di una curva glicemica effettuata in ambito clinico, fornendo al contempo molte più informazioni. I sensori FreeStyle Libre® prodotti per l'uso nelle persone, possono essere acquistati senza ricetta presso un distributore veterinario, una farmacia o il sito web ufficiale. I proprietari devono essere consapevoli del fatto che i sensori non rimangono sempre funzionanti e in situ per tutti i 14 giorni. Tuttavia, le informazioni ottenute anche solo per pochi giorni sono molto più dettagliate di quelle ottenibili tramite una singola curva glicemica.

È consigliabile applicare il FreeStyle Libre® in modo continuativo dal momento della diagnosi di DM fino al raggiungimento di un adeguato controllo glicemico (Box 1). Raggiunta la stabilizzazione, il dispositivo può essere applicato una volta ogni 2-3 mesi o ogni volta che il gatto mostra sintomi attribuibili a iperglicemia o ipoglicemia. Uno dei principali vantaggi dell'utilizzo di tale dispositivo è che, consentendo il monitoraggio continuo del paziente, la dose di insulina può essere modificata in modo sicuro e ad intervalli più brevi (ogni 2-3 giorni) rispetto alla curva glicemica, ciò soprattutto se vengono usati gli analoghi insulinici (es. insulina glargine). Pertanto, la stabilizzazione del paziente potrebbe essere raggiunta più rapidamente, anche se, ad oggi, non esistono studi che supportino questa affermazione.

L'autore raccomanda l'uso abituale del sistema LibreView



**Figura 9** - Diario giornaliero di un gatto diabetico che riceve 4 U di glargine 100U/ml 2 volte al giorno (ore 7 e ore 19.00). Il profilo del glucosio interstiziale mostra moderate fluttuazioni del glucosio interstiziale e valori bassi di glucosio interstiziale per alcune ore durante giorni consecutivi. Tuttavia, il gatto non mostrava alcun segno di ipoglicemia. Pertanto, è stata mantenuta la stessa dose di insulina. Ciò evidenzia l'importanza di non farsi prendere dall'ansia nel caso in cui vengano visualizzati bassi valori di glucosio interstiziale. Se il gatto sta bene dal punto di vista clinico e può essere monitorato continuamente, è ragionevole prendersi un po' di tempo per valutare i profili consecutivi di glucosio interstiziale prima di decidere di diminuire la dose di insulina.

(vedere video 1 ed il sito web <https://pro.libreview.io/articles/qsg> per ulteriori specifiche) per accedere alle informazioni sul glucosio del paziente da qualsiasi luogo con una connessione internet. I dati provenienti dall'applicazione mobile "FreeStyle LibreLink" vengono caricati automaticamente su LibreView in presenza di una connessione internet. In alternativa, se il proprietario utilizza il lettore, i dati possono essere caricati sul sistema LibreView utilizzando il cavo apposito e un PC connesso a Internet. Una volta che il medico veterinario è associato a determinato paziente diabetico, i dati possono essere visualizzati in qualsiasi momento dal profilo del paziente andando su «cronologia del glucosio» e facendo clic su «rapporti del glucosio». Tra i rapporti del glucosio disponibili, il «diario giornaliero», che visualizza le fluttuazioni del GI durante le 24 ore, è il più utile per prendere decisioni terapeutiche (Figure 8-10). Per intraprendere una determinata scelta terapeutica, si raccomanda di valutare l'andamento del GI di più giorni con-

secutivi e non basarsi su un singolo giorno. Questo poiché, come evidente nelle figure 7 e 9 gli andamenti del glucosio interstiziale possono variare notevolmente da un giorno all'altro.

Nelle Figure 7-9 sono riportati alcuni esempi di casi che evidenziano l'utilità clinica degli FGMS. Secondo l'esperienza dell'autore, alcuni proprietari mostrano una preferenza e un'inclinazione a far indossare continuamente il sensore ai loro gatti diabetici, con l'obiettivo di ottenere un controllo meticoloso della malattia. Al contrario, un altro sottoinsieme di proprietari preferisce utilizzare il sensore solo quando necessario, piuttosto che in modo continuativo. Un inconveniente che gli autori hanno riscontrato nell'uso dell'FGMS è che per alcuni proprietari risulta stressante il riscontro di valori di GI al di fuori del range ottimale. Uno studio recente ha analizzato l'impatto di FreeStyle Libre® sulla qualità di vita dei proprietari di animali domestici e il grado di soddisfazione legato al suo utilizzo attraverso un sondaggio

online.<sup>60</sup> Questo studio riporta che l'uso del dispositivo ha aumentato il senso di ansia nel 12% dei proprietari. Al contrario, l'88% dei proprietari ha riferito un maggiore senso di controllo della malattia. La maggior parte dei proprietari ha ritenuto che il FreeStyle Libre® fosse più facile da usare e meno stressante e doloroso per l'animale, consentendo di ottenere più dati sul glucosio con meno sforzo rispetto alle curve glicemiche. Com-

pletivamente, il 92% dei proprietari ha riferito che il controllo glicemico del proprio animale domestico era migliore da quando utilizzava il FreeStyle Libre®. Gli aspetti più impegnativi legati al suo utilizzo sono stati garantire un adeguato fissaggio del sensore, la prevenzione del distacco prematuro e l'acquisto del sensore. Inoltre, circa un terzo dei proprietari ha riferito che il costo del dispositivo era difficile da sostenere a lungo termine.<sup>60</sup>

## PUNTI CHIAVE

- Il monitoraggio del paziente diabetico è di fondamentale importanza per ottenere un buon controllo della malattia e per garantire la remissione diabetica.
- I segni clinici sono i parametri iniziali più importanti per valutare il controllo della glicemia. Tuttavia, sono soggettivi e la loro affidabilità dipende in larga misura dalle capacità di osservazione del proprietario.
- Oltre alla valutazione dei segni clinici, per regolare correttamente la terapia insulinica, ci si deve avvalere di strumenti di monitoraggio più oggettivi, come l'applicazione di un sistema di monitoraggio continuo del glucosio (opzione preferita) o la generazione di una curva glicemica.
- Al giorno d'oggi, l'uso del FreeStyle Libre®, un sistema di monitoraggio continuo del glucosio, ha sostituito l'uso delle curve glicemiche per il monitoraggio della maggior parte dei pazienti diabetici.
- Il FreeStyle Libre consente di identificare in modo dettagliato le escursioni glicemiche intragiornaliere e di valutare la variabilità del glucosio in giorni consecutivi, consentendo al medico di prendere una decisione più informata in merito alla dose di insulina.

## Monitoring diabetes mellitus in cats

### Summary

*Monitoring of a diabetic cat is crucial to establish the correct insulin dose and thus achieve good control of the disease and diabetic remission. The clinical signs are the most important initial parameters to assess control of the disease. However, their reliability depends largely on the observational skills of the owner and, as such, they should never be used alone to make a specific therapeutic decision. Next to the evaluation of the clinical signs, clinicians should consider the use of more objective monitoring tools such as the generation of a blood glucose curve (BGC) or the application of a continuous glucose monitoring system (CGMS) (preferred option). Nowadays, the use of the CGMS FreeStyle Libre® has replaced the use of BGC for monitoring most diabetic patients. This device allows detailed identification of the intra-day glycemic excursions occurring as well as the assessment of glucose variability on consecutive days, enabling the clinician to monitor the patient more objectively and accurately.*

## BIBLIOGRAFIA

1. Reusch CE. Feline Diabetes Mellitus. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC, Behrend EN. Ed. Canine and Feline Endocrinology, 4th ed. Elsevier Inc, Riverport Lane, St. Louis, Missouri, 63043, United States, 2015, pp. 258-314.
2. Nack R, DeClue AE. In cats with newly diagnosed diabetes mellitus, use of a near-euglycemic management paradigm improves remission rate over a traditional paradigm. *Veterinary Quarterly* 34(3):132-6, 2014.
3. Niessen SJM, Bjornvad C, Church DB, *et al.* Agreeing Language in Veterinary Endocrinology (ALIVE): Diabetes mellitus - a modified Delphi-method-based system to create consensus disease definitions. *Veterinary Journal* 289:105910, 2022.
4. Reusch CE, Leihns MR, Hoyer M, *et al.* Fructosamine. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 7: 177-182, 1993.
5. Crenshaw KL, Peterson ME, Heeb LA, *et al.* Serum fructosamine concentration as an index of glycemia in cats with diabetes mellitus and stress hyperglycemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 10: 360-364, 1999.
6. Elliott DA, Nelson RW, Reusch CE, *et al.* Comparison of serum fructosamine and blood glycosylated hemoglobin concentrations for assessment of glycemic control in cats with diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 214:1794-1798, 1999.
7. Jensen AL. Serum fructosamine in canine diabetes mellitus. An initial study. *Veterinary Research Communications* 16: 1-9, 1992.
8. Lose A, Marca MC. Study of the effect of total serum protein and albumin concentrations on canine fructosamine concentration. *Canadian Journal of Veterinary Research* 63:138-141, 1999.

9. Reusch CE, Tomsa K. Serum fructosamine concentration in cats with overt hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 215:1297-1300, 1999.
10. Reusch CE, Haberer B. Evaluation of fructosamine in dogs and cats with hypo- or hyperproteinemia, azotemia, hyperlipidaemia and hyperbilirubinaemia. *Veterinary Record* 148: 370-376, 2001.
11. Reusch CE, Gerber B, Boretta FS. Serum fructosamine concentrations in dogs with hypothyroidism. *Veterinary Research Communications* 26:531-536, 2002.
12. Zeugswetter FK, Kleiter M, Wolfesberger B, *et al.* Elevated fructosamine concentrations caused by IgA paraproteinemia in two dogs. *Journal of Veterinary Science* 11: 359-361, 2010.
13. Gilor C, Graves TK, Lascelles BD, *et al.* The effects of body weight, body condition score, sex, and age on serum fructosamine concentrations in clinically healthy cats. *Veterinary Clinical Pathology* 39(3):322-8, 2010.
14. Link KR, Rand JS. Changes in blood glucose concentration are associated with relatively rapid changes in circulating fructosamine concentrations in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 10:583, 2008.
15. Del Baldo F, Magna L, Dondi F, *et al.* Comparison of serum fructosamine and glycated hemoglobin values for assessment of glycemic control in dogs with diabetes mellitus. *American Journal of Veterinary Research* 81:233- 42, 2020.
16. Zeugswetter FK, Beer R, Schwendenwein I. Evaluation of fructosamine concentration as an index marker for glycaemic control in diabetic dogs. *Veterinary Record* 190(2):e244, 2022.
17. Kuzi S, Mazaki-Tovi M, Ahmad WA, *et al.* Clinical utility of serum fructosamine in long-term monitoring of diabetes mellitus in dogs. *Veterinary Record* 30:e2236, 2022.
18. Norris O, Schermerhorn T. Relationship between HbA1c, fructosamine and clinical assessment of glycemic control in dogs. *PLoS One* 25;17(2):e0264275, 2022.
19. Reusch CE. Diabetic monitoring. In: Bonagura JD, Twedt DC. *Kirk's current veterinary therapy*, ed 15, St. Louis: Elsevier, 2014: 193-199.
20. Hasegawa S, Sako T, Takemura N, *et al.* Glycated hemoglobin fractions in normal and diabetic cats measured by high performance liquid chromatography. *The Journal of Veterinary Medical Science* 54(4):789-90, 1992.
21. Hoyer-Ott MA, Reusch C, Minkus G. Glykosylierte Hämoglobine (GHb) bei der Katze: Affinitätschromatographische Bestimmung bei gesunden, permanent (Diabetes mellitus) und passager hyperglykämischen Katzen [Glycosylated hemoglobin in the cat: affinity chromatography determination in healthy, permanent diabetes mellitus and transient hyperglycemic cats]. *Tierärztliche Praxis* 23(2):155-61, 1995.
22. Elliott DA, Nelson RW, Feldman EC, *et al.* Glycosylated hemoglobin concentration for assessment of glycemic control in diabetic cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 11(3):161-5, 1997.
23. Elliott DA, Nelson RW, Reusch CE, *et al.* Comparison of serum fructosamine and blood glycosylated hemoglobin concentrations for assessment of glycemic control in cats with diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 15;214(12):1794-8, 1999.
24. Haberer B, Reusch CE. Glycated haemoglobin in various pathological conditions: investigations based on a new, fully automated method. *Journal of Small Animal Practice* 39(11):510-7, 1998.
25. Hoenig M, Ferguson DC. Diagnostic utility of glycosylated hemoglobin concentrations in the cat. *Domestic Animal Endocrinology* 16(1):11-7, 1999.
26. Mott J, Dolan JK, Gilor C, *et al.* Establishment of a feline glycated hemoglobin reference interval for a novel dried-blood-spot assay and the effects of anemia on assay results. *Veterinary Clinical Pathology* 52(3):531-539, 2023.
27. Radin MS. Pitfalls in hemoglobin A1c measurement: when results may be misleading. *Journal of General Internal Medicine* 29(2):388-94, 2014.
28. Welsh KJ, Kirkman MS, *et al.* Role of glycated proteins in the diagnosis and management of diabetes: research gaps and future directions. *Diabetes Care* 39(8):1299-1306, 2016.
29. Pickup JC. Diabetic control and its measurement. In: Pickup JC, Williams G. Ed. *Textbook of diabetes*, ed 3, Blackwell Publishing, 2003.
30. Rave K. Renal glucose excretion as a function of blood glucose concentration in subjects with type 2 diabetes-results of a hyperglycaemic glucose clamp study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 21:2166, 2006.
31. 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* 37(3):915-924, 2023.
32. <https://bianimalhealth.com/pets/feline/products/therapeutics/senvelgo#:~:text=Cats%20considered%20to%20be%20at,showing%20clinical%20signs%20of%20illness>.
33. Cook AK. Monitoring methods for dogs and cats with diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Science and Technology* 6:491-495, 2012.
34. Zeugswetter FK, Rebuzzi L, Karlovits S. Alternative sampling site for blood glucose testing in cats: giving the ears a rest. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 12(9):710-3, 2010.
35. Wess G, Reusch C. Capillary blood sampling from the ear of dogs and cats and use of portable meters to measure glucose concentration. *Journal of Small Animal Practice* 41: 60-66, 2000.
36. Thompson MD, Taylor SM, Adams VJ, *et al.* Comparison of glucose concentrations in blood samples obtained with a marginal ear vein nick technique versus from a peripheral vein in healthy cats and cats with diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 221: 389-392, 2002.
37. Ford SL, Lynch H. Practical use of home blood glucose monitoring in feline diabetics. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice* 43(2):283-30, 2013.
38. Coldman MF, Good W. The distribution of sodium, potassium and glucose in the blood of some mammals. *Comparative Biochemistry & Physiology* 21:201-206, 1967.
39. Wess G, Reusch C. Assessment of five portable blood glucose meters for use in cats. *American journal of veterinary research* 61(12):1587-1592, 2000.
40. Fracassi F, Hadar GS, Pietra M, *et al.* Assessment of two portable blood glucose meters for use in cats and dogs. *Journal of Veterinary Clinical Science* 2(4):108-121, 2009.
41. Burnett RW, D'Orazio PD, Fogh-Andersen N, *et al.* IFCC recommendation on reporting results for blood glucose. *Clinica Chimica Acta* 307:205-209, 2001.
42. Dobromylskyj MJ, Sparkes AH. Assessing portable blood glucose meters for clinical use in cats in the United Kingdom. *Veterinary Record* 167(12):438-442, 2010.
43. Kang MH, Kim DH, Jeong IS, *et al.* Evaluation of four portable blood glucose meters in diabetic and non-diabetic dogs and cats. *Veterinary Quarterly* 36(1):2-9, 2016.
44. Zini E, Moretti S, Tschuor F, *et al.* Evaluation of new portable blood glucose meter designed for the use in cats. *SAT Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 151(9):448-451, 2009.
45. Casella M, Hässig M, Reusch CE. Home-monitoring of blood glucose in cats with diabetes mellitus: evaluation over a 4-month period. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 7(3):163-71, 2005.
46. Reusch CE, Kley S, Casella M. Home monitoring of the diabetic cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 8(2):119-27, 2006.
47. Behrend E, Holford A, Lathan P, *et al.* 2018 AAHA Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 54(1):1-21, 2018.
48. Alt N, Kley S, Haessig M, *et al.* Day-to-day variability of blood glucose concentration curves generated at home in cats with diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 230: 1011-17, 2007.
49. Dicembrini I, Cosentino C, Monami M, *et al.* Effects of real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetologica* 58(4):401-10, 2021.
50. Del Baldo F, Canton C, Testa S, *et al.* Comparison between a flash glucose monitoring system and a portable blood glucose meter for monitoring dogs with diabetes mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 34(6):2296-2305, 2020.
51. Shea EK, Hess RS. Assessment of postprandial hyperglycemia and circadian fluctuation of glucose concentrations in diabetic dogs using a flash glucose monitoring system. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 35(2):843-52, 2021.
52. Mori A, Kurishima M, Oda H, *et al.* Comparison of glucose fluctuations between day- and night-time measured using a continuous glucose monitoring system in diabetic dogs. *The Journal of veterinary medical sci-*



- ence 75(1):113-7, 2013.
53. Wiedmeyer CE, Johnson PJ, Cohn LA, *et al.* Evaluation of a continuous glucose monitoring system for use in veterinary medicine. *Diabetes Technology & Therapeutics* 7:885-95, 2005.
54. Moretti S, Tschuor F, Osto M, *et al.* Evaluation of a novel Real-Time continuous glucose-monitoring system for use in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24:120-126, 2010.
55. Del Baldo F, Fracassi F, Pires J, *et al.* Accuracy of a flash glucose monitoring system in cats and determination of the time lag between blood glucose and interstitial glucose concentrations. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 35(3):1279-87, 2021.
56. Berg AS, Crews CD, Adin C, *et al.* Assessment of the FreeStyle Libre 2 interstitial glucose monitor in hypo- and euglycemic cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 37(5):1703-1709, 2023.
57. Deiting V, Mischke R. Use of the «FreeStyle Libre» glucose monitoring system in diabetic cats. *Research in Veterinary Science* 135:253-59, 2021.
58. Knies M, Teske E, Kooistra H. Evaluation of the FreeStyle Libre, a flash glucose monitoring system, in client-owned cats with diabetes mellitus. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 24(8):223-31, 2022.
59. Shea EK, Hess RS. Validation of a flash glucose monitoring system in outpatient diabetic cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 35(4):1703-12, 2021.
60. Re M, Del Baldo F, Tardo AM, *et al.* Monitoring of Diabetes Mellitus Using the Flash Glucose Monitoring System: The Owners' Point of View. *Veterinary Science* 7;10(3):203, 2023.

EV

ANMVI

scivac

SIVAE

SIVE

SIVAR

ATAV

BUSINESS FOR YOU

APERTE LE  
ISCRIZIONI  
2024

FÓRMATI  
NON TI  
FERMARE

Scopri tutti i vantaggi per i Soci sui nostri siti web