

INSULINA GLARGINE (LANTUS®): SUO UTILIZZO NEI GATTI DIABETICI E DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

INSULIN GLARGINE: INFORMATION ON USE OF GLARGINE IN DIABETIC CATS AND A CASE REPORT

MARIA-CRISTINA SPINNATO¹ DVM - ELIA CASSETTA² DVM
TOMMASO FURLANELLO³ DVM, DECVCP

¹ Libero Professionista, Padova

² Libero Professionista, Ambulatorio Veterinario San Petronio, Padova

³ Libero Professionista, Clinica Veterinaria San Marco, Padova

Riassunto

La somministrazione di insulina e il cambio della dieta sono il caposaldo del trattamento dei gatti affetti da diabete mellito. In questi ultimi anni però è andata diminuendo la disponibilità di alcuni tipi di insulina comunemente raccomandati dalla letteratura scientifica. Inoltre, nel nostro Paese, esiste un'unica insulina registrata per l'uso nel gatto. In questo lavoro viene descritta la gestione di un gatto diabetico che risultava poco sensibile ad un'insulina tradizionale e che è stato trattato con una molecola di nuova concezione, l'insulina glargine. L'uso di questa insulina, che viene dettagliato alla luce di recenti pubblicazioni, ha permesso un ottimo miglioramento delle condizioni generali del paziente e ha anche portato alla guarigione di una lesione cutanea presumibilmente secondaria all'endocrinopatia.

Summary

Administration of insulin and dietary modification are the main therapies used for management of diabetic cats. In the last years the production of some kind of insulin formulation (normally used and recommended to treat diabetes mellitus in cats and dogs) has been discontinued. In our country there is only one type of insulin commercially available for use in cats. The present article describes the use of insulin glargine according to recent studies and the therapy with glargine (a new long-acting synthetic insulin analogue) in a diabetic cat previously treated with a lente veterinary insulin which appeared not to be effective. Insulin glargine worked well and gave also the remission of a severe skin lesion presumably related to the endocrinopathy.

INTRODUZIONE

Il diabete felino è una delle più comuni endocrinopatie nel gatto¹ e nella quasi totalità dei pazienti viene consigliato l'uso di insulina, almeno nella fase iniziale della malattia. Una delle domande più frequenti relative al trattamento del diabete mellito del gatto, come del cane, è quale sia la migliore insulina da usare. Sfortunatamente questa domanda non ha una risposta semplice. Tutti i diversi tipi di insulina disponibili in commercio potenzialmente possono dare buoni risultati in alcuni pazienti e non in altri. Il controllo della glicemia può variare enormemente da paziente a paziente e ciò è tanto più vero nei pazienti felini, per i quali spesso è imprevedibile ed irregolare la risposta all'insulina esogena.

Non esiste un singolo tipo di insulina che effettivamente controllerà tutti i gatti diabetici. Il ruolo del veterinario, nell'ambito terapeutico, dopo aver affrontato la patogenesi del diabete mellito (DM), è identificare quale tipo di insulina è più indicata nel trattare ogni singolo paziente diabetico. È da sottolineare però che in generale le insuline che hanno dato i migliori risultati nella terapia dei gatti diabetici sono le insuline ritardo come la PZI (insulina zinco-protamina) o l'insulina glargine¹⁶. In questo articolo viene descritto l'utilizzo di una nuova insulina, (insulina glargine -Lantus® 100 UI/ml) e il caso clinico di un gatto con DM, precedentemente trattato con insulina lenta ad uso veterinario, in cui si è utilizzato il glargine. La decisione di passare da un tipo di insulina ad un altro è stata presa sulla base della constatazione che l'insulina lenta, a cui il paziente inizialmente è stato sottoposto alla dose di 3 UI/gatto SC q12h, non ha presentato sufficiente efficacia, accompagnandosi, al contrario, a un peggioramento dei segni clinici.

¹ "Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 28/11/2007 ed accettato per pubblicazione dopo revisione il 01/04/2008".

CENNI DI FISIOPATOLOGIA

Nel cane e nel gatto l'alterazione più comune del pancreas endocrino è il DM⁵. La maggior parte dei gatti affetti da diabete presenta più di 8 anni di età, con un picco di incidenza tra i 10 e i 13 anni⁴. L'incidenza è in aumento nel gatto e nell'uomo^{1,2}. Tra i fattori predisponenti è stata segnalata l'obesità^{2,3}. La sensibilità all'insulina è ridotta della metà nei gatti obesi, ma l'inattività fisica porta ad una insulino-resistenza indipendentemente dall'obesità⁹.

Il DM è una malattia cronica caratterizzata da iperglicemia, causata da una ridotta secrezione di insulina da parte del pancreas o dalla combinazione di ridotta secrezione di insulina e di resistenza dei tessuti periferici all'insulina.

Esistono due principali forme di DM:

- il DM di tipo I è caratterizzato dalla progressiva distruzione delle cellule β che producono insulina. Si ha un deficit di produzione per vari motivi (immuno-mediato, amiloidosi, infiammazione, neoplasia, ecc).
- il DM di tipo II è caratterizzato invece da un'insulino-resistenza (alterazioni nella captazione e nell'utilizzo dell'insulina). In questa forma la normale secrezione insulinica non è sufficiente per permettere il trasporto del glucosio all'interno delle cellule; la cellula resiste all'azione dell'insulina e il glucosio non riesce a penetrarvi. Inizialmente la resistenza periferica viene compensata dall'aumento della secrezione dell'ormone.

Parallelamente all'insulina, le cellule β secernono il polipeptide degli isolotti (islet amyloid polypeptide - IAPP), detto anche amilina. Quest'ultimo è responsabile della deposizione di sostanza amiloide negli isolotti pancreatici del Langerhans, che in ultima analisi conduce alla distruzione degli isolotti stessi. La maggior parte dei cani diabetici viene classificata come affetta da DM di tipo I, mentre nel gatto la forma più comune è il DM di tipo II²³.

Nell'80-95% dei gatti diabetici, in base all'esame istopatologico delle isole pancreatiche, all'età e alle caratteristiche cliniche della malattia, il diabete appare sovrapponibile al diabete umano di tipo II^{1,6,7}. Il rimanente 5-20% dei gatti diabetici è affetto da altri specifici tipi di diabete, caratterizzati da malattie che diminuiscono il numero delle cellule beta, come le pancreatiti e le neoplasie⁷.

I gatti diabetici sono in media 6 volte meno sensibili all'insulina dei gatti non diabetici⁸. Anche i fattori genetici sono importanti nel diabete felino e i gatti di razza Birmana sono predisposti al diabete secondo segnalazioni effettuate in Australia, Nuova Zelanda e Regno Unito¹. È stato inoltre osservato che alcuni gatti presentano intrinsecamente una bassa sensibilità all'insulina; ma s'ignora se ciò sia legato ad una base genetica, come è stato dimostrato in altre specie⁷.

Alcune molecole causano insulino resistenza come ad esempio i glucocorticoidi e i progestinici⁵. Questi farmaci agiscono centralmente aumentando l'appetito, contribuendo al rischio di obesità⁷.

Anche la dieta è un fattore che può favorire l'insorgenza della malattia. I gatti sono carnivori stretti, ma alcune diete presentano più del 50% delle calorie provenienti dai carboidrati e questo è in contrasto con il circa 2% delle calorie che provengono dai carboidrati contenuti ad esempio in una carcassa di ratto. Gli alti livelli di carboidrati altamente digeribili necessitano di una secrezione di insulina mag-

giore per riportare i livelli di glicemia negli intervalli normali dopo il pasto. In alcuni studi realizzati su gatti alimentati con diete contenenti il 25 o il 50% delle calorie da carboidrati si è notato che la glicemia era più elevata del 25% circa rispetto ai valori normali da 4 a 18 ore dopo un pasto ricco in carboidrati. Il lungo periodo di iperglicemia dopo il pasto può persistere fino a 24 ore e questo agisce sulla funzione delle cellule beta del pancreas⁷.

La diagnosi di DM in medicina veterinaria è tradizionalmente basata sull'identificazione dei segni clinici che comprendono poliuria/polidipsia, perdita di peso, polifagia e sugli esami di laboratorio che mostrano una persistente iperglicemia a digiuno associata a glicosuria⁵. Il processo diagnostico deve poi necessariamente proseguire nella ricerca di ogni possibile patologia concomitante responsabile di insulino-resistenza e conseguentemente dell'insorgenza di DM.

Le opzioni terapeutiche del diabete mellito nel gatto comprendono la terapia insulinica (la più efficace), un trattamento dietetico e più raramente l'utilizzo di farmaci ipoglicemizzanti. Per il gatto sono state utilizzate sia insuline di origine animale che umana ricombinante¹⁰. L'insulina endogena felina è molto simile all'insulina bovina¹⁰. In Italia esiste in commercio un'insulina lenta ad uso veterinario costituita da insulina di origine suina, che presenta la stessa struttura aminoacidica dell'insulina del cane¹³. Diversi studi hanno dimostrato che questa insulina può essere utilizzata con successo nella terapia cronica del diabete mellito non solo del cane, ma anche del gatto¹⁸⁻¹⁹. In altri Paesi (come ad esempio negli USA) è inoltre disponibile commercialmente una insulina del tipo PZI, specifica per il gatto, costituita per il 90% da insulina di origine bovina e per il 10% da insulina di origine suina¹⁴.

DESCRIZIONE DEL CASO

Segnalamento

Gatto, europeo a pelo lungo, maschio, castrato, di 9 anni di età.

Motivo della visita ed anamnesi

Grave dimagrimento con concomitante polifagia e polidipsia.

Il gatto negli ultimi due mesi aveva manifestato un progressivo dimagrimento e un aumento dell'appetito. Il proprietario aveva inoltre notato la comparsa di polidipsia e di una postura plantigrada negli ultimi 15 giorni.

Esame fisico

L'animale si presentava emaciato (Body Condition Score, BCS pari a 1, basato su una scala da 1 a 9)²⁰ con un peso corporeo di kg 2,850.

Alla valutazione dell'apparato tegumentario si riscontrava la presenza di forfora e a quella dell'apparato muscolo-scheletrico una postura plantigrada e la presenza di debolezza muscolare.

Indagini di patologia clinica

Dai dati rilevati dall'anamnesi e dall'esame fisico in accordo con il proprietario si decideva di procedere all'esecuzione dei seguenti esami: esame emocromocitometrico (Tabella 1), profilo biochimico (Tabella 2), elettroforesi sierica (Tabella 3), esame delle urine (Tabella 4) e test FELV-FIV (nota 2) che è risultato negativo. Veniva anche eseguita, subito dopo i prelievi di cui sopra, la misurazione della glicemia con un glucometro portatile (nota 1), con presenza di una glicemia molto elevata (434 mg/dl). Le indagini di laboratorio hanno presentato uno stato di iperglicemia e

glicosuria. La cronicità dell'iperglicemia è stata poi confermata dal dosaggio delle fruttosammine sieriche, che si presentavano fortemente aumentate (790 $\mu\text{mol/l}$, intervallo di riferimento: 228-356 $\mu\text{mol/l}$). Il dosaggio delle fruttosammine deve essere eseguito prima di iniziare la terapia insulinica, perché, oltre ad essere un valido supporto per la diagnosi di DM, è un parametro che permette di monitorare la risposta alla terapia insulinica. Le fruttosammine riflettono la glicemia delle precedenti 2-3 settimane. Tutti i cani e gat-

Nota 1 - Accu-Chek Aviva, Roche, Mannheim, Germany.

Nota 2 - Idexx Snap® Combo Plus, Idexx, Inc., Westbrook, Maine.

Tabella 1
Esame emocromocitometrico al momento della visita iniziale

Parametro	Valore	Unità di misura	Intervallo riferimento	Tipo cellulare	Valore	Unità di misura	Intervallo riferimento
n° RBC	6,86	$\times 10^{12}/\text{l}$	6,35-9,50	Neu. segm.	7,203	$\times 10^9/\text{l}$	2,5-7,0
n° WBC	9,73	$\times 10^9/\text{l}$	5,0-11,0	Neu. banda	0	$\times 10^9/\text{l}$	0-0,3
Hgb	9,3	g/dl	9,6-14,3	Linfociti	1,585	$\times 10^9/\text{l}$	1,3-5,5
Hct	30,2	%	28,0-42,5	Monociti	0,301	$\times 10^9/\text{l}$	0,065-0,25
MCV	44,0	fl	38,0-49,5	Eosinofili	0,632	$\times 10^9/\text{l}$	0,07-0,8
MCH	13,5	pg	12,6-16,0	Basofili	0,009	$\times 10^9/\text{l}$	0-0,11
MCHC	28,9	g/dl	30,0-33,5				
PLT	496	$\times 10^9/\text{l}$	130-430				
MPV	14,0	fl	7,9-17,5				

RBC = eritrociti; WBC = leucociti; Hgb = emoglobina; MCV = Volume Corpuscolare Medio; MCH = Concentrazione Emoglobina Corpuscolare Media all'interno di un eritrocita; MCHC = Concentrazione Emoglobina Corpuscolare Media; PLT = trombociti; MPV = Volume Piastrinico Medio.

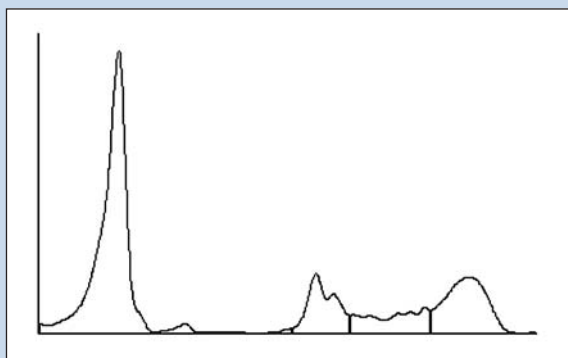
Tabella 2
Profilo biochimico del siero al momento della visita iniziale

Parametro	Valore	Unità di misura	Intervallo riferimento	Tipo cellulare	Valore	Unità di misura	Intervallo riferimento
CPK	77	(IU/l)	90-320	Glucosio	444	(mg/dl)	86-116
AST	37	(IU/l)	15-35	Calcio	10,2	(mg/dl)	9,3-11,2
ALT	71	(IU/l)	32-87	Fosforo	3,9	(mg/dl)	3,5-6,6
ALP	24	(IU/l)	19-70	Magnesio	0,47	(mg/dl)	0,81-1,06
GGT (IU/L)	0,1	(IU/l)	0,1-0,6	Sodio	155	(mEq/l)	145-152
Colinesterasi	3879	(IU/l)	1955-3950	Potassio	3,6	(mEq/l)	3,5-4,7
Bilirubina totale	0,24	(mg/dl)	0,14-0,26	Rapporto Na/K	43,1		31-43
Proteine totali	6,9	(g/dl)	6,3-7,8	Cloro	113	(mEq/l)	112-119
Albumine	3,1	(g/dl)	3,0-3,4	Cloro corr.	113,4	(mEq/l)	112-119
Globuline	3,8	(g/dl)	3,0-4,5	HCO ₃	14,6	(mEq/l)	12,0-22,5
Rapporto A/G	0,82		0,72-1,25	Divario anionico	31,3		14,5-24,0
Colesterolo	359	(mg/dl)	95-210	Ferro totale	52	(mg/dl)	50-118
Trigliceridi	92	(mg/dl)	19-81	UIBC	160	(mg/dl)	130-225
Urea	97	(mg/dl)	32-64	TIBC	212	(mg/dl)	175-330
Creatinina	0,96	(mg/dl)	0,95-1,85	Saturazione	24,5	%	19,5-42,5

CPK = creatinfosfochinasi; AST = aspartato transaminasi; ALT = alanina trasferasi; ALP = fosfatasi alcalina, A/G = Albumine/Globuline; UIBC = Unsaturated Iron Binding Capacity (transferrina insatura); TIBC = Total Iron Binding Capacity (capacità totale della transferrina di legare il ferro).

Tabella 3
Elettroforesi sierica al momento della visita iniziale

Parametro	Valore	Unità di misura	Intervallo di riferimento
Proteine totali	6,9	(g/dl)	6,3-7,8
Albumina	53,6	%	39,4-54,8
Globuline α	15,6	%	17,8-27,6
Globuline α_1	2,6	%	0,8-1,6
Globuline α_2	13,0	%	17,0-26,0
Globuline β	10,8	%	6,4-9,4
Globuline γ	20,0	%	16,2-28,2
Rapporto A/G	1,16		0,72-1,25



ti in cui si è fatta diagnosi di DM, non sottoposti ancora alla terapia insulinica, mostrano elevate concentrazioni di fruttosamine. Fruttosamine con valori al di sopra dei 400 $\mu\text{mol/l}$ indicano un insufficiente controllo glicemico. Nei gatti diabetici in cui si ha un buon controllo glicemico da almeno 2-3 settimane le fruttosamine hanno valori entro l'intervallo di riferimento²⁷ o poco superiori.

Come approfondimento veniva inoltre valutata la funzionalità tiroidea, considerando l'elevata incidenza dell'ipertiroidismo nei gatti anziani.

I valori erano di 0,60 mcg/dl per il tT4 (intervallo di riferimento: 0,95-1,77 mcg/dl) e valori di 5,3 pmol/l per il fT4 (intervallo di riferimento: 7,8-12,8 pmol/l). I dosaggi del tT4 e fT4 sono risultati entrambi al di sotto dei rispettivi intervalli di riferimento probabilmente a rispecchiare la gravità dello stato di malattia che colpiva il gatto in assenza di una condizione di ipertiroidismo.

Diagnosi

In accordo con il "work-up" eseguito è stata emessa una diagnosi di diabete mellito. Non sono state riscontrate patologie concomitanti/favorevoli.

Terapia iniziale e decorso

Il gatto venne ricoverato e sottoposto a terapia adeguata con reintegro del magnesio e fu instaurata una terapia con insulina lenta per uso veterinario (Caninsulin®) alla dose iniziale di 0,5 UI/gatto SC q12h e iniziata una dieta con

Tabella 4
Esame chimico-fisico delle urine al momento della visita iniziale

Metodo di prelievo: cistocentesi		Colore: giallo paglierino	
Odore: sui generis		Aspetto: limpido	
Parametro	Risultati	Unità di misura	Intervallo di riferimento
Osmolalità	1096	mosm/kg	1015-2850
Peso specifico	1036		1027-1066
pH	6,0		6,0-8,5
Glucosio	1000	(mg/dl)	assente
Chetoni	assenti	(mg/dl)	assente
Bilirubina	assente	(mg/dl)	assente
Sangue occulto - Hb e Mb	assente		assente
Proteine	10	(mg/dl)	10-100

Esame del sedimento

Parametro	Risultati	Intervallo di riferimento
WBC/hpf	1	0-3
RBC/hpf	0	0-3
Cilindri	ASSENTI	ASSENTI-RARI
Cristalli	ASSENTI	
Batteri	ASSENTI	ASSENTI
Cellule epiteliali	PRESENTI	

Altro: presenti rare cellule epiteliali di transizione

Hill's prescription diet feline m/d® (secco ed umido). Il gatto rimase ricoverato per 4 giorni durante i quali vennero effettuate delle curve glicemiche (tutti i giorni venne misurata la glicemia ogni 4 ore per 12 ore, a volte anche per 16 ore come indicato in bibliografia⁷) utilizzando un glucometro portatile (nota 1). Nella nota 3 viene descritta la tecnica adottata per misurare la glicemia al gatto.

Il gatto dopo 4 giorni fu restituito ai proprietari con un dosaggio di insulina di 0,5 UI/gatto SC q12h. I proprietari, sotto richiesta del medico, tennero un diario scritto e, per 14 giorni, pesarono giornalmente il gatto e misurarono la glicemia prima di ogni somministrazione di insulina (glicemia pre-insulina). In quel periodo di tempo, l'insulina fu aumentata da 0,5 a 0,75 UI/gatto SC q12h. Il gatto ebbe una risposta momentanea alla terapia, poi la glicemia pre-insulina si portò a valori sopra a 500 mg/dl e, nonostante un grande appetito, perse ulteriormente peso arrivando a pesare kg 2,6.

La sera del 14° giorno (giorno 0, G0) il gatto fu ricoverato sotto richiesta dei proprietari poiché ritenevano di non essere in grado di accudirlo adeguatamente. Il paziente, essendo di carattere tranquillo e di buona indole, per ridurre al minimo lo stress da ricovero, non fu mai rinchiuso in

Nota 3 - Questa tecnica viene consigliata poiché si presenta pratica e semplice, facile da utilizzare anche dai proprietari a casa¹⁷. Con un ago si "punge" il vaso che si trova lungo tutto il margine esterno della pinna del padiglione auricolare per far fuoriuscire una piccola goccia di sangue che serve per la misurazione della glicemia¹⁷.

gabbia, ma lasciato libero di girare sia all'interno dell'ambulatorio che nel giardino attiguo.

L'insulina fu aumentata a 1 UI/gatto SC q12h e vennero eseguite delle curve glicemiche giornaliere per 3 giorni (vennero eseguite seguendo le modalità già descritte). Poi la glicemia fu misurata giornalmente ogni 12 ore, prima della somministrazione dell'insulina. Il gatto ebbe una risposta momentanea alla terapia, poi nei giorni seguenti la glicemia si portò a valori elevatissimi (maggiori di 400 mg/dl). Questo comportamento di risposta iniziale buona, ma seguita da resistenza, si verificò nuovamente quando la dose di insulina venne aumentata a 1,5 UI/gatto SC q12h (G4) e successivamente a 2 UI/gatto SC q12h (G7).

Dopo alcuni giorni (G9) comparve un arrossamento diffuso del tartufo. Il giorno seguente il tartufo cominciò a sanguinare e comparve una lesione simile ad un'ulcera che coinvolgeva tutto il tartufo (Figura 1). Si passò ad una dose di 3 UI/gatto SC q12h, ma la glicemia nei due giorni seguenti non scese al di sotto di 419 mg/dl. Nonostante la mancata risposta all'insulina suina e la comparsa della lesione al tartufo, il gatto dopo undici giorni di ricovero era aumentato di peso passando da kg 2,670 a kg 3,020.

Trascorsi alcuni giorni (G13), vista la scarsa risposta alla terapia con insulina suina e la grave lesione al tartufo, che probabilmente contribuiva alla comparsa di inappetenza e di abbattimento, si decise di cambiare insulina e si optò per l'insulina glargine, un nuovo analogo all'insulina, sintetico, a lunga azione, ad uso umano in commercio in Italia dal 2003. Per un adeguato utilizzo del glargine, nel nostro gatto diabetico, furono seguite le indicazioni e le informazioni disponibili dal 2006 nel gatto^{10,11}. Il dosaggio iniziale di glargine fu di 3 U/gatto (0,5 U/kg di peso corporeo ideale) q12h¹¹. Il peso del gatto il primo giorno di terapia era di kg 3,020 e il BCS di 1. Nella dieta fu introdotta Purina DM® come alimento umido e si continuò con Hill's prescription diet feline m/d® come alimento secco. La sostituzione fu imposta dal rifiuto ad assumere Hill's prescription diet feline m/d® umido per cui il paziente si alimentava solo con l'alimento secco. All'alimento secco viene in generale preferito quello umido poiché in certi pazienti con esso si può ottenere un miglior controllo del peso corporeo²¹. Il gatto accettò volentieri il cambio di alimento e rimase ricoverato per un totale di 30 giorni. Giornalmente fu misurata la glicemia pre-insulina, vennero eseguite settimanalmente delle curve glicemiche (nei modi e tempi già descritti) e la dose di insulina fu gradualmente diminuita e dopo 30 giorni la dose somministrata fu stabilizzata a 1,5 UI/gatto SC q12h. Durante il ricovero al gatto fu permesso di uscire liberamente dalla gabbia e di muoversi per l'ambulatorio e il giardino, poiché è risaputo che l'inattività fisica si accompagna ad insulino-resistenza⁹. Dopo 4 giorni dall'inizio della terapia con glargine la lesione al tartufo mostrò un miglioramento. Dopo 13 giorni di terapia con glargine il tartufo era in via di guarigione (Figura 2).

La guarigione completa del tartufo si ebbe dopo 18 giorni di terapia con insulina glargine (Figura 3). Il gatto dopo 30 giorni di terapia con l'insulina glargine aveva raggiunto un peso di kg 4,250, la poliuria/polidipsia e la polifagia erano diminuite. L'atteggiamento plantigrado e la debolezza muscolare erano scomparsi e il gatto era in grado nuovamente di saltare (inizialmente necessitava di una sedia per poter raggiungere la sua gabbia situata a circa 1,5



FIGURA 1 - Grave lesione al tartufo (a G13 del follow-up).



FIGURA 2 - Lesione in via di guarigione (a G26 del follow-up).

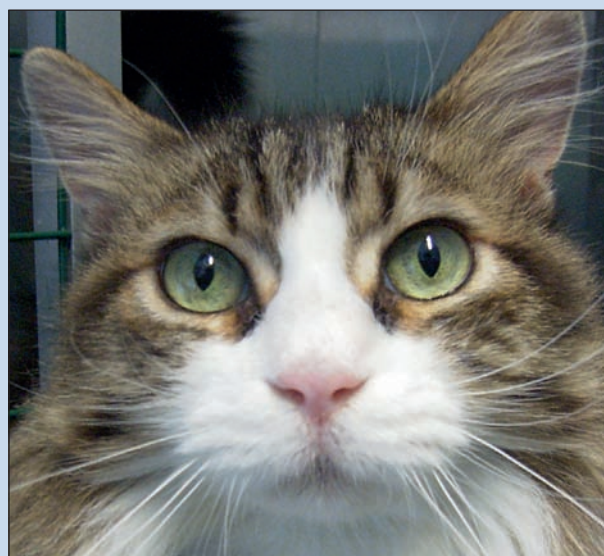


FIGURA 3 - Tartufo completamente guarito (a G31 del follow-up).

m di altezza; dopo un mese di terapia era in grado di saltare liberamente).

Il gatto, dopo essere stato stabilizzato con una dose di insulina glargine pari a 1,5 U/gatto q12h, fu restituito al proprietario consigliando di continuare la medesima terapia e dieta seguita durante il ricovero. In base a successive curve glicemiche (seguendo le modalità già descritte), eseguite settimanalmente per un mese fu deciso di aumentare il dosaggio prima a 1,75 UI/gatto q12h, poi a 2 UI/gatto q12h e così mantenuto nei successivi 7 mesi. Il peso del gatto aumentò e si stabilizzò a kg 5,300 con un BCS di 5 (ritenuto normale).

CONCLUSIONI

Il diabete mellito nel gatto è una endocrinopatia frequente. La terapia più efficace consiste nella somministrazione di insulina e nel cambiamento di dieta. Per i gatti è stato descritto l'uso di varie tipologie di insulina²², che però non sono tutte disponibili in Italia. Ad esempio negli USA è commercializzata un'insulina specifica per il gatto del tipo PZI, che però non è disponibile in Italia. Nel presente caso clinico, la terapia di prima scelta, si è basata sull'uso dell'insulina suina. La dose è stata progressivamente aumentata passando da 0,5 UI/gatto SC q12h, il primo giorno di terapia, a 3 UI/gatto q12h dopo 28 giorni. La scarsa risposta all'insulina suina e soprattutto la comparsa di una lesione al tartufo ci hanno indotto a variare il tipo di insulina. Data l'impossibilità di reperire l'insulina PZI si è deciso di utilizzare l'insulina glargine, un nuovo analogo dell'insulina umana, a lunga durata d'azione.

Questa insulina iniettata come soluzione trasparente a pH 4 viene neutralizzata nel tessuto sottocutaneo e forma dei microprecipitati insolubili, ritardandone l'assorbimento e prolungandone la durata di azione^{15,16}. Dagli studi di farmacodinamica nei pazienti felini risulta che la durata media di azione dell'insulina glargine è di 20,5 h ed è simile alla durata d'azione della insulina ultralenta (19 h). L'insulina glargine, al contrario dell'insulina ad azione intermedia NPH (Neutral Protamine Hagedorn) e di quella ultralenta, non realizza un picco di concentrazione, simulando il profilo dell'infusione continua dell'insulina regolare ad azione rapida mediante pompa da infusione sottocutanea^{15,16}. Per l'utilizzo di questa nuova insulina, sono state seguite le linee guida suggerite nei lavori pubblicati dall'Università di Queensland, Australia¹⁻⁷⁻¹¹⁻²⁸.

Si è osservato che si ottiene un miglior controllo della glicemia e una percentuale di remissione più alta se il glargine viene somministrato due volte al giorno. La dose iniziale viene calcolata in base ai valori della glicemia. Se la glicemia è >360 mg/dl la dose sarà di 0,5 U/kg di peso ideale BID. Se la glicemia è <360 mg/dl la dose sarà di 0,25 U/kg di peso ideale BID¹. La prima settimana la dose non deve essere aumentata; deve essere diminuita invece in caso di ipoglicemia. Si suggerisce di ricoverare il gatto i primi 3 giorni di terapia; se ciò non fosse praticabile, a domicilio devono essere eseguite delle curve glicemiche i primi 3 giorni (misurazione della glicemia ogni 4 ore per 12 ore)¹. Molti gatti i primi 3 giorni non mostrano una forte diminuzione dei valori glicemici, ma ciò non deve portare ad un immediato incremento della dose, mentre dopo 10 giorni di terapia si ha un buon controllo glicemico nella mag-

Tabella 5
Parametri per la variazione del dosaggio di insulina quando vengono utilizzate il glargine o il PZI nei gatti diabetici¹

<i>Parametri utilizzati per la scelta del dosaggio</i>	<i>Cambio dosaggio</i>
Se la glicemia pre-insulina è > 360 mg/dl e/o il nadir della glicemia è > 180 mg/dl	Aumentare di 0,5-1 U
Se la glicemia pre-insulina è tra 270-360 mg/dl e/o il nadir della glicemia è 90-180 mg/dl	Stessa dose
Se la glicemia pre-insulina è 190-270 mg/dl e/o il nadir della glicemia è 54-72 mg/dl	Per mantenere o diminuire la dose di insulina valutare il nadir, la quantità di acqua ingerita, la presenza di glicosuria e la glicemia pre-insulina successiva
Se la glicemia pre-insulina è < 180 mg/dl e/o il nadir della glicemia è < 54 mg/dl	Ridurre di 0,5-1 U oppure se la dose totale è di 0,5-1 U, non somministrare l'insulina e controllare se il diabete è in remissione
Se si osservano segni clinici di ipoglicemia	Ridurre la dose del 50%
Se la quantità di acqua ingerita è < 20 ml/kg con alimento umido o < 70 ml/kg con alimento secco	Stessa dose
Se la quantità di acqua ingerita è > 40 ml/kg con alimento umido o > 100 ml/kg con alimento secco	Aumentare la dose di 0,5-1 U
Se la glicosuria è > 3+ (intervallo tra 0 - 4+)	Aumentare la dose di 0,5-1 U
Se la glicosuria è assente	Ridurre di 1 U; se però la dose di insulina è già minima controllare se il diabete è in remissione. Se la glicosuria è assente significa che il controllo della glicemia è perfetto e che il diabete è in remissione. Se la dose di insulina è già a 0,5-1 U/gatto una o due volte al dì sospendere l'insulina e fare una curva glicemica (misurazione della glicemia ogni 4 ore per 12 ore; cioè in totale 4 volte in 12 ore). Se la glicemia supera i 200 mg/dl, al momento della somministrazione giornaliera successiva, si somministra 1 U/gatto ogni 12 ore; se invece la glicemia rimane al di sotto di 200 mg/dl sospendere l'insulina per una settimana e poi eseguire una curva glicemica

gior parte dei pazienti. I gatti vanno controllati, con l'esecuzione di curve glicemiche, ogni settimana il primo mese e poi periodicamente secondo necessità¹. Nella Tabella 5 sono riassunti i parametri per la scelta del dosaggio di insulina quando vengono utilizzate il glargine o la PZI nei gatti diabetici⁷.

Nel nostro caso il gatto ha risposto molto bene alla terapia con glargine, con un netto miglioramento della sintomatologia (follow-up totale di mesi 7). Il paziente è aumentato di peso, sono diminuiti la polidipsia, la poliuria e la polifagia. Sono scomparse la forfora, la postura plantigrada e la debolezza muscolare. La lesione simile ad un'ulcera che ha interessato tutta l'area del tartufo si è risolta spontaneamente dopo 18 giorni dall'inizio della terapia con glargine. La mancata risposta all'insulina lenta, come ci ha portato a cambiare tipo di insulina, avrebbe potuto indurci a fare ulteriori indagini per motivare l'insulino-resistenza. Invece, vista l'ottima risposta al glargine, in accordo con i proprietari, non sono state fatte ulteriori indagini per verificare che non vi fossero cause specifiche di insulino-resistenza. Questa decisione è stata presa in base alla risposta clinica e in base al fatto che è noto che i gatti diabetici sono completamente imprevedibili nella loro risposta all'insulina esogena e che non esiste un singolo tipo di insulina che sia in grado di controllare effettivamente la glicemia in tutti i gatti diabetici, anche con due somministrazioni giornaliere¹⁶.

Allo stato delle attuali conoscenze il glargine è utilizzabile per la terapia dei gatti con diabete instabile o difficilmente controllabile, data la sua lunga durata d'azione, ma anche dei gatti diabetici che devono ancora iniziare la terapia insulinica, per aumentare le probabilità di remissione¹¹. Le raccomandazioni sulla scelta dell'insulina da utilizzare in caso di diabete nel gatto si basano sull'attenta gestione e valutazione del caso. In generale si è osservato però che le insuline a lunga azione, come la PZI o il glargine, hanno avuto i migliori risultati nei gatti diabetici¹⁶. Il presente caso clinico riflette perfettamente le peculiarità dei gatti nella risposta alla terapia insulinica, con un'ottima risposta al glargine e non all'insulina lenta che utilizziamo di routine in altri pazienti. È da sottolineare inoltre, secondo alcuni autori, che il glargine è l'insulina di prima scelta (in assenza dell'insulina PZI) in caso di DM felino, perché ha dimostrato di avere, rispetto all'insulina lenta, un miglior controllo glicemico e una percentuale di remissione più alta¹.

Nel nostro caso si è osservata la comparsa di una lesione cutanea molto particolare, che si è risolta con il controllo del diabete. Le lesioni cutanee in corso di DM nel cane e nel gatto sono state riportate raramente o al massimo in un terzo dei casi. Le lesioni dermatologiche più frequenti sono piodermiti batteriche, seborrea, pelle sottile e ipotonica e vari gradi di alopecia¹².

Nel gatto colpito da diabete è stata riportata la possibile comparsa di xantomi (noduli, placche, papule giallastre, che possono essere ulcerate, circondate da un'area eritematosa). Queste lesioni associate dovrebbero regredire spontaneamente con la risoluzione del diabete stesso¹². Nel nostro caso purtroppo non è stato possibile eseguire un esame istopatologico e, di conseguenza, non siamo in grado di documentare esattamente il tipo di lesione riscontrata. Possiamo soltanto affermare che si tratta di una lesione

non usuale e si suppone faccia parte della sintomatologia del diabete in questo paziente, visto che è regredita velocemente, per poi scomparire, a partire dal momento in cui il diabete è stato controllato. L'atteggiamento plantigrado e la debolezza muscolare, inizialmente presenti e poi scomparsi con il controllo del diabete, si pensa siano causati da una neuropatia diabetica⁵.

Nel nostro caso il paziente è rimasto ricoverato nella nostra struttura veterinaria a lungo per richiesta del proprietario. Il gatto ha sempre dimostrato un carattere molto docile e si è adattato senza problemi al nuovo ambiente. Normalmente, se il paziente diabetico non è in chetoacidosi e il proprietario è in grado di eseguire le curve glicemiche a casa, non è necessario ricoverare il paziente. Il gatto è un animale che si stressa facilmente e, in caso di diabete, è forse preferibile eseguire le curve glicemiche a casa. In questi casi si richiede una stretta collaborazione proprietario-veterinario con colloqui telefonici giornalieri per seguire accuratamente la terapia che si presenta molto impegnativa soprattutto nel periodo iniziale.

In conclusione in questo caso clinico l'insulina glargine è stata un'importante integrazione dell'arsenale terapeutico a disposizione del clinico che deve affrontare complessi casi di diabete felino. Questa insulina deve comunque far parte di un approccio multimodale, che parte da un'attenta ricerca ed eliminazione, quando possibile, delle cause predisponenti o aggravanti, dall'uso di alimenti idonei e dall'arricchimento ambientale per incrementare l'attività fisica del paziente. È probabile, infine, che nel prossimo futuro saranno disponibili altre esperienze relative a questa insulina e il clinico è invitato ad un costante aggiornamento per poter offrire ai propri pazienti le migliori soluzioni terapeutiche, limitando insuccessi ed effetti indesiderati.

Parole chiave

Gatto, diabete mellito, caso clinico, decorso, insulina, glargine.

Key words

Cat, diabetes mellitus, case report, follow-up, insulin, glargine.

Bibliografia

1. Rand JS, Marshall RD: Diabetes Mellitus in Cats. *Vet Clin Small Anim* 35[1]:211-224, 2005.
2. Pahl A, Glickman L, Gupta L, et al.: Time trends and risk factors for diabetes mellitus in cats. *J Vet Intern Med* 17(3):434, 2003.
3. Lenderer R, Rand J, Hughes I, et al.: Chronic or recurring medical problems, dental disease, repeated corticosteroid treatment, and lower physical activity are associated with diabetes in Burmese cats. *J Vet Intern Med* 17 (3):433, 2003.
4. Baral R, Rand J, Catt M and Farrow H, Prevalence of feline diabetes mellitus in a feline private practice [abstract]. *J Vet Intern Med* 17 (3):433-434, 2003.
5. Feldman EC, Nelson RW: Feline diabetes mellitus. In: *Canine and feline endocrinology and reproduction*. Ed Feldman EC and Nelson RW. Philadelphia, WB Saunders, 2004, pp 539-579.
6. Rand JS: Current understanding of feline diabetes mellitus: Part I, Pathogenesis. *J Feline Med Surg* 1(3):143-153, Sep 1999.

7. Rand JS: Understanding feline diabetes mellitus: pathogenesis and management. *Waltham Focus Journal* 15:3, 5-11, 2005.
8. Feldhahn J, Rand JS, Martin GM: Insulin sensitivity in normal and diabetic cats. *J Feline Med Surg* 1(2):107-115, June 1999.
9. Van Baak MA, Borghouts LB: Relationships with physical activity. *Nutr Rev* 58(3 Suppl):S16-S18, 2000.
10. Weaver KE, Rozanski EA, Mahony OM, Chan DL, Freeman LM: Use of Glargine and lente insulins in cats with diabetes mellitus. *J Vet Intern Med* 20(2):234-238, 2006.
11. Marshall R, Rand J. "Information on use of Glargine in diabetic cats. Using Glargine in diabetic cats", June 2006. Con accesso il 16-08-2007.
12. Scott DW, Miller WH, Griffin CE: Endocrine and metabolic diseases. In: *Small Animal Dermatology*. 6th Ed. WB Saunders Co. Philadelphia, 2001: 868.
13. www.caninsulin.it/prodotti-Caninsulin.asp? Con accesso il 16-08-2007.
14. www.idexx.com/animalhealth/pharmaceuticals/pzivet/. Con accesso il 16-08-2007.
15. Lepore M et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 49(12):2142-8, 2000 Dec.
16. Peterson M E, Kintzer PP: "Progress in choosing the right insulin in dogs and cats". Proceeding of the 25th ACVIM Annual Meeting Seattle, WA, 06-09 June 2007, CD.
17. Van de Maele I, Rogierb N, Daminet S: Retrospective study of owners' perception of home monitoring of blood glucose in diabetic dogs and cat. *Eur Jour of Comp Anim Pract* vol. 16(2):179-184, 2006 October.
18. Martin GJ, Rand JS: The efficacy of 40 IU/ml porcine lente insulin for the treatment of feline diabetes mellitus. *J Vet Inter Med* 14(2):233, 2000.
19. Martin GJ, Rand JS: Pharmacology of 40 IU/ml porcine lente insulin preparation in diabetic cats: findings during the first week and after 5 or 9 weeks of therapy. *Jour Fel Med Surg* 3(1):23-30, 2001.
20. Besson C, Verwaerde P, Bret-Bennis L, Priymenko N: L'évaluation clinique de l'état nutritionnel chez les carnivores domestiques. *Revue Méd Vét*, 156, 5, 269-274, 2005.
21. Kirk CA: Feline diabetes mellitus: low carbohydrates versus high fiber? *Vet Clin Small Anim* 36(6):1297-1306, 2006.
22. Zerrenner D, Peterson M, Crawford MA: The evolution of insulin therapy. *Compend Contin Educ Vet*: 522-536, September 2007.
23. Sparr E, Engel M, Sakharov D, Sprong M, Jacobs J, de Kruijff B, Höppener J, Antoinette Killian J: Islet amyloid polypeptide-induced membrane leakage involves uptake of lipids by forming amyloid fibers. *FEBS Letters*; 5; 577(1-2):117-20, Nov 2004.
24. Willard, Tvedten, Turnwald. *Small animal clinical diagnosis by laboratory methods*. Saunders, 3rd editions, 1999, pp 144-147.
25. Christofer MM: Hematologic complications of diabete mellitus. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 25(3):625-637, May 1995.
26. Norris CR, Nelson RW, Christofer MM: Serum total and ionized magnesium concentrations and urinary fractional excretion of magnesium in cats with diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis. *J Am Vet Med Assoc* 15; 215(10):1455-9, Nov 1999.
27. Reusch CE, Liehs MR, Hoyer M, Vochezer R: Fructosamine. A new parameter for diagnosis and metabolic control in diabetic dogs and cats. *J Vet Intern Med* 7(3):177-82, May-Jun 1993.
28. Fleeman LM, Rand JR. Beyond Insulin Therapy: Achieving Optimal Control in Diabetic Dogs. *Waltham Focus Jour* 15:3, 2005.

il controllo dell' iperadrenocorticismo (Cushing) del cane

SEMPLICE

RAPIDO

CON EFFETTO
REVERSIBILE

NESSUN EFFETTO
CITOTOSSICO

MARCHIO REGISTRATO



122.Mx08

Milano

Via Michelangelo Buonarroti, 23

20093 • Cologno Monzese

Tel. 0225101 • Fax 022510500

JANSSEN
ANIMAL HEALTH