

Aggiornamenti sulla patogenesi del diabete mellito nel gatto e novità sui metodi di monitoraggio della glicemia

RIASSUNTO

Il diabete mellito del gatto è molto simile al diabete di tipo 2 dell'uomo. Le più importanti caratteristiche fisiopatologiche della malattia che accomunano le due specie sono l'insulino-resistenza causata dall'obesità e la deposizione di sostanza amiloide nelle isole pancreatiche, tossica per le cellule beta. Oltre alla sostanza amiloide, è stato recentemente dimostrato che il pancreas del gatto è estremamente sensibile anche agli effetti tossici dell'iperglicemia. Infatti, nei gatti sani l'iperglicemia determina entro pochi giorni una forte riduzione delle capacità di secrezione dell'insulina e la morte per apoptosi delle cellule beta. Nei gatti diabetici si ipotizza che il controllo ottimale della glicemia possa ridurre gli effetti tossici del glucosio e che questo possa, a sua volta, favorire la remissione clinica del diabete in molti casi. Il presupposto fondamentale per controllare al meglio la glicemia è rappresentato dall'uso di strumenti di monitoraggio della concentrazione di glucosio precisi ed accurati. Alcuni glucometri portatili ed i sistemi di monitoraggio continuo della glicemia possono essere utilizzati con successo a tal proposito nella specie felina.

PARTE I: AGGIORNAMENTI SULLA PATOGENESI DEL DIABETE MELLITO NEL GATTO CON RIFERIMENTI CLINICI PRATICI

DEFINIZIONI

Il diabete mellito si può sviluppare in seguito alla distruzione delle cellule beta pancreatiche od in seguito allo sviluppo di insulino-resistenza. Nell'uomo, il diabete è stato suddiviso inizialmente sulla base delle caratteristiche cliniche della malattia, quali l'età, la dipendenza da insulina e la suscettibilità alla chetosi. Nella maggior parte degli uomini affetti da diabete esiste una buona corrispondenza tra gli aspetti clinici e la patogenesi di base. Pertanto, nell'uomo il diabete insulino-dipendente si identifica generalmente come diabete di tipo 1 ed è causato da una distruzione immuno-mediata delle cellule beta.¹ Il termine diabete non insulino-dipendente è invece utilizzato per identificare il diabete di tipo 2, il quale si associa classicamente a deposizione di sostanza amiloide nelle isolette pancreatiche.² L'utilizzo dei medesimi termini per caratterizzare il diabete del gatto ha creato confusione ed inaccuratezza circa la sua classificazione. Sebbene ci sia un'ampia evidenza che sia il diabete di tipo 1 che quello di tipo 2 esistano nella specie felina, il tipo 2 è sicuramente più frequente e, diversamente da quello dell'uomo, la maggior parte dei gatti affetti è insulino-dipendente.³ In altre parole il gatto con diabete di tipo 2 ha bisogno di insulina, sebbene la patogenesi possa invece far presupporre che l'impiego dell'insulina non sia fondamentale. In questo lavoro, i termini diabete di "tipo 1" e di "tipo 2" sono utilizzati per identificare la patogenesi di base, mentre i termini "insulino-dipendente" e "non insulino-dipendente" sono usati solo per descrivere la risposta alla terapia. Pertanto, il diabete insulino-dipendente nel gatto può svilupparsi sia a seguito di un diabete di tipo 1 che di un tipo 2.

DIABETE DI TIPO 1

Il diabete di tipo 1 è dovuto ad una distruzione immuno-mediata delle cellule beta pancreatiche da parte di linfociti T e anticorpi. I radicali liberi dell'ossigeno e l'ossido nitrico prodotti dai linfociti e macrofagi inducono danno mitocondriale nelle cellule beta, con riduzione della produzione di energia ed ulteriore produzione di radicali liberi. Il DNA viene danneggiato e la cellula beta muore. Il risultato finale è rappresentato dalla quasi totale scomparsa delle cellule beta e assenza di secrezione di insulina.^{1,4} Nell'uomo il diabete di tipo 1 riconosce una predisposizione genetica, associata a fattori differenti, quali virus e tossine.⁵ Il diabete di

Eric Zini

DVM, PhD, Dipl. ECVIM-CA (Internal Medicine)
Endocrinology/Diabetology Research Group (group leader)
& Clinic for Small Animal Internal Medicine, Vetsuisse
Faculty, University of Zurich, Winterthurerstr. 260, 8057,
Zurich, Switzerland

"Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 30/12/2008 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 02/03/2009".

tipo 1 non è ben documentato nella specie felina, sebbene l'infiammazione linfocitaria delle isolette sia stata identificata in alcuni gatti ed una forma di diabete giovanile associata a presenza di anticorpi anti-isoletta sia stata riportata in un gatto.^{6,7} Diversamente dal gatto, il diabete di tipo 1 rappresenta la forma di diabete più frequente nel cane.⁸

Nella specie felina pancreatiti e neoplasie pancreatiche possono determinare la distruzione delle cellule beta (non su base immuno-mediata) con sviluppo di diabete.⁹ Sebbene si assista alla scomparsa delle cellule beta, la patogenesi rimane diversa da quella del diabete di tipo 1 e pertanto la malattia non rientra in questa categoria.

DIABETE DI TIPO 2

Gatto e uomo a confronto

Le alterazioni istologiche, cliniche e di laboratorio suggeriscono che la forma di diabete felino più frequentemente diagnosticata (80-95%) corrisponde al diabete di tipo 2 dell'uomo.^{9,10} Ad esclusione del fatto che la dipendenza terapeutica da insulina e la presenza di chetosi sono più frequenti, il diabete felino presenta molte delle caratteristiche riscontrate nella malattia dell'uomo. In entrambe le specie la disfunzione delle cellule beta è ridotta e la secrezione di insulina in seguito ad un carico di glucosio è anormale.^{11,12} Sia nel gatto che nell'uomo l'aspetto istologico caratteristico è rappresentato dalla deposizione di sostanza amiloide nelle isole pancreatiche.¹⁰ La maggior parte dei gatti affetti manifesta la malattia dopo i 7 anni d'età; il picco d'incidenza corrisponde approssimativamente a quello osservato nell'uomo.¹³ L'obesità è stata riconosciuta quale fattore di rischio significativo per lo sviluppo del diabete sia nella specie felina che umana, sebbene molti gatti non siano sovrappeso al momento della diagnosi.¹⁴ I farmaci ipoglicemizzanti orali consentono un controllo glicemico soddisfacente in alcuni gatti ed in molti uomini diabetici; tuttavia, nella maggior parte dei gatti affetti sarà necessario ricorrere all'insulina dopo alcune settimane o mesi di trattamento.¹⁵

Ridotta secrezione di insulina

Nel gatto e nell'uomo con diabete di tipo 2 sono state documentate alcune anomalie di secrezione dell'insulina. In entrambe le specie, il primo picco di secrezione insulinica è fortemente ridotto o assente, e la seconda fase è posticipata e spesso esagerata.¹² In questa fase il gatto potrebbe essere meno tollerante al glucosio ed avere periodi della giornata (verosimilmente post-prandiali) nei quali la glicemia è aumentata. Il gatto può manifestare poliuria e polidipsia.

A lungo andare, anche il secondo picco di secrezione si riduce ed il gatto diventa iperglicemico anche

a digiuno. Il gatto presenta tutti i sintomi clinici e le alterazioni di laboratorio riferibili al diabete. Questo si verifica quando la capacità secretoria massima dell'insulina è ridotta dell'80-90%.^{2,13} Durante gli stadi precoci del diabete nel gatto, queste anomalie di secrezione sono spesso non associate a modifiche istologiche apprezzabili delle cellule beta.² Uno dei meccanismi più accreditati per spiegare la ridotta funzione secretoria di insulina che si verifica nel diabete di tipo 2 dell'uomo ed in alcuni modelli animali, sembra essere una riduzione del riconoscimento del glucosio da parte delle cellule beta pancreatiche. Le cellule beta non sarebbero in grado di trasportare a sufficienza glucosio attraverso la membrana cellulare a causa di una ridotta espressione della proteina di trasporto del glucosio; la concentrazione intracellulare di glucosio sarebbe pertanto ridotta e, di conseguenza, anche la capacità di rilascio dell'insulina.¹⁶ È possibile che alcuni gatti diabetici possano avere difetti a carico di questa proteina di trasporto del glucosio.

Nota clinica

Nel gatto diabetico, il dosaggio dell'insulinemia in condizioni basali o successivamente all'ingestione di un pasto non riveste alcuna importanza clinico-terapeutica. Sulla base della concentrazione dell'insulina circolante non è possibile definire se il gatto diabetico sia o meno insulino-dipendente o non insulino-dipendente.

Glucotossicità

Dal momento in cui l'iperglicemia è diventata cronica, concentrazioni elevate di glucosio circolante possono avere effetti negativi particolarmente importanti sulla funzione delle cellule beta (glucotossicità). L'iperglicemia può ridurre ulteriormente la secrezione di insulina da parte delle cellule beta rimanenti, perpetuando così la condizione diabetica. Il nostro gruppo di ricerca ha recentemente dimostrato nei gatti sani come l'iperglicemia mantenuta a valori di 450-600 mg/dl per 10 giorni sia in grado di ridurre e fortemente la secrezione di insulina (Fig. 1).¹⁷ Durante le prime 24 ore si osserva un aumento compensatorio della concentrazione plasmatica di insulina. Intorno alle 24-48 ore si nota una progressiva riduzione della concentrazione di insulina (nonostante l'iperglicemia), la quale raggiunge valori simili a quelli osservati nei gatti normoglicemici entro 5 giorni. Al decimo giorno di iperglicemia la concentrazione di insulina è diventata praticamente nulla. Rimane da verificare se l'iperglicemia sia anche in grado di ridurre l'espressione di proteine di trasporto del glucosio sulle cellule beta e/o l'espressione di geni favorevoli alla sintesi dell'insulina. Con il medesimo studio è stato anche possibile dimostrare che l'iperglicemia, oltre a ridurre la secrezione di insulina, determina la morte delle cellule beta pancreatiche. Infatti, al decimo giorno di iperglicemia il numero di cellule

beta per sezione pancreatica era ridotto del 50%. (Fig. 2)¹⁷ La morte delle cellule beta è dovuta ad un aumento della frequenza di apoptosi o morte programmata, in assenza di un aumento compensatorio della capacità di proliferazione.

Nota clinica

L'importanza della glucotossicità è evidente nella pratica quotidiana. Basti pensare ai gatti diabetici adeguatamente trattati i quali vanno in remissione clinica e non hanno bisogno di alcuna terapia per mantenere la normoglicemia. Le cellule beta di questi gatti, con la correzione dell'iperglicemia, non risentono più degli effetti tossici dell'eccesso di glucosio e riacquistano la capacità di secrezione dell'insulina. I livelli plasmatici di insulina a digiuno sono sovrapponibili a quelli registrati nei gatti normali.^{9,18} Molto probabilmente i medesimi gatti mantengono parziali alterazioni del profilo secretorio dell'insulina a seguito di uno stimolo (pasto o somministrazione di glucosio).¹⁵

Insulino-resistenza

Un'altra caratteristica importante del diabete di tipo 2 dell'uomo è l'insulino-resistenza. Questo meccanismo è stato ampiamente documentato anche nella specie felina, sia in gatti clinicamente sani che in gatti con intolleranza al glucosio o diabetici.^{12,16} In una condizione di insulino-resistenza, una concentrazione di insulina maggiore è richiesta affinché una data quantità di glucosio possa essere internalizzata ed utilizzata dalle cellule.¹⁶ Il tessuto muscolare scheletrico rappresenta forse uno dei distretti più importanti per lo sviluppo di insulino-resistenza. Tuttavia, anche il fegato ed i tessuti adiposi, i quali rispondono agli effetti dell'insulina, contribuiscono all'insulino-resistenza in molte specie.^{16,19} In generale, il legame dell'insulina ai recettori tissutali non è influenzato mentre invece lo è la sequenza di eventi intracellulari attivati dal legame con l'insulina.^{16,19} È possibile che uno dei fattori determinanti insulino-resistenza sia rappresentato dall'ipersecrezione di amilina, la quale viene co-secreta con l'insulina dalle cellule beta pancreatiche.²⁰

Nota clinica

Nell'uomo la resistenza agli effetti dell'insulina è in parte determinata geneticamente e vi contribuiscono in modo preponderante fattori quali l'obesità e lo stress.¹⁶ Nei gatti non è stata ancora documentata una predisposizione genetica all'insulino-resistenza; invece, l'obesità e le malattie concomitanti sono chiaramente fattori acquisiti predisponenti.^{9,21} Qualsiasi malattia è in grado di aumentare i livelli plasmatici di catecolamine e di corticosteroidi, i quali antagonizzano gli effetti dell'insulina.^{13,16} Un dato interessante nella specie felina è che molto spesso il diabete si riscontra in gatti con malattie concomitanti aventi una componente infiammatoria più o meno marcata.²² Per esempio, molti gat-

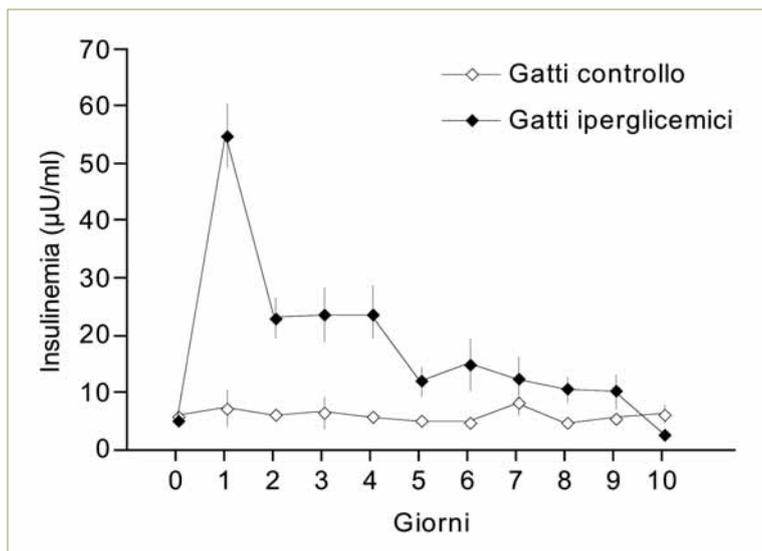
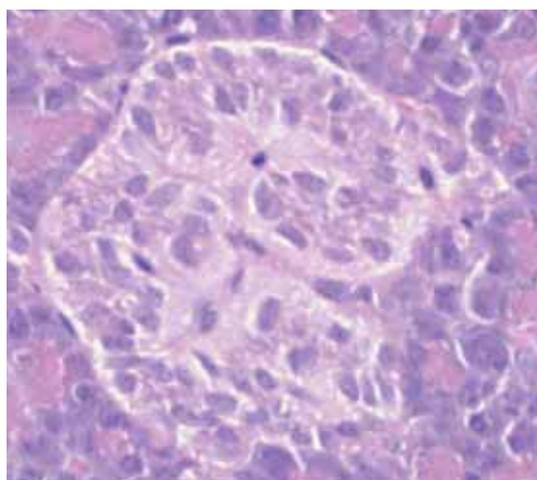
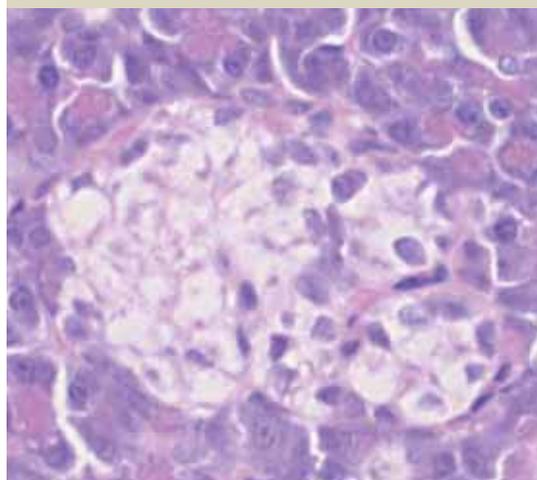


FIGURA 1 - Nei gatti sani l'iperglicemia (450-600 mg/dl) induce, durante le prime 24 ore, un aumento compensatorio dei livelli circolanti di insulina e, successivamente, una progressiva riduzione dei medesimi fino a raggiungere concentrazioni simili a quelle osservate nei gatti di controllo (infusi con soluzione salina).



Gatto controllo



Gatto iperglicemico

FIGURA 2 - Isole pancreatiche di gatto (x40), ematossilina ed eosina. Nei gatti sani iperglicemici (450-600 mg/dl) l'isola pancreatica appare priva di molte cellule (assenza di nuclei) e contiene molte aree vacuolari.

ti con diabete presentano delle stomatiti importanti, oppure nefropatie, cistiti batteriche, cardiopatie e neoplasie. Alcuni colleghi particolarmente attenti hanno notato come la cura della stomatite renda più agevole la terapia del diabete. L'infiammazione sistemica rappresenta un fattore fondamentale per lo sviluppo di insulino-resistenza. Citochine e chemochine sono chiamate direttamente in causa quali fattori determinanti una riduzione dell'attivazione dei segnali post-recettoriali, nei depositi adiposi, nel muscolo scheletrico e nel fegato. La riduzione o l'eliminazione della malattia infiammatoria consente un miglioramento della risposta alla terapia insulinica ed una migliore gestione del diabete. In alcuni gatti questo miglioramento clinico può associarsi ad una riduzione della gluco-tossicità sulle cellule beta. Questo, in certi casi, può portare ad un'interruzione della terapia medica e, quindi, alla remissione clinica del diabete. L'iperglicemia nel gatto, se il diabete non è ben trattato, può direttamente favorire l'attivazione di una condizione infiammatoria (comunicazione personale) inducendo o peggiorando in questo modo l'insulino-resistenza.

Infine, si ricorda che le malattie endocrine quali, in ordine decrescente di frequenza, ipertiroidismo, acromegalia e iperadrenocorticismo sono causa di insulino-resistenza. Gli ormoni prodotti in eccesso da queste endocrinopatie tendono ad aumentare la glicemia e ad antagonizzare gli effetti dell'insulina,²³ senza coinvolgimento della risposta infiammatoria.

Obesità

L'obesità rappresenta probabilmente il fattore di rischio conosciuto più importante per lo sviluppo del diabete di tipo 2 nell'uomo,^{16,24} e molti gatti sono obesi quando manifestano i segni clinici del diabete per la prima volta.^{9,15,21} L'obesità induce insulino-resistenza anche nei gatti e nell'uomo non diabetici.^{16,21} Il meccanismo attraverso il quale si determina l'insulino-resistenza è stato parzialmente chiarito. In base ad esperimenti con animali, l'obesità causa un'internalizzazione dei recettori dell'insulina in molti tessuti, tra i quali i muscoli scheletrici ed il tessuto adiposo.^{13,25} Inoltre, l'obesità diminuisce l'affinità dei recettori dell'insulina e causa dei difetti post-recettoriali, portando così ad una riduzione del metabolismo del glucosio intracellulare.^{9,13,16} Nel gatto obeso è stato dimostrato che l'espressione dei trasportatori del glucosio insulino-dipendenti (GLUT4) è ridotto sia nei muscoli scheletrici che nel grasso peritoneale.²⁶ Quindi, a parità di insulina secreta, una quantità minore di glucosio può essere trasportata e metabolizzata dai due tessuti, determinando pertanto insulino-resistenza. È stato anche dimostrato che i gatti obesi hanno un aumento dell'espressione del "fattore di necrosi tumorale- α " (TNF- α) a carico del tessuto adiposo peritoneale.²⁷ Un eccesso di citochine quali il TNF- α , l'interleuchina (IL)-6 e l'IL-1 β , contribuisce a ridurre la sensibilità dei tessuti agli effetti dell'insulina.

Nota clinica

L'iperinsulinemia basale ed un'esagerata secrezione di insulina a seguito di stimolazione con glucosio possono in parte compensare gli effetti deleteri dell'insulino-resistenza indotta dall'obesità nei gatti non diabetici con funzione delle cellule beta normale. In questi animali la glicemia post-prandiale può essere aumentata ma la glicemia a digiuno rimane entro i limiti normali.¹⁵ Diversamente, poiché le cellule beta dei gatti diabetici sono meno capaci di compensare gli effetti dell'insulino-resistenza indotta dall'obesità, è strettamente necessario che il protocollo terapeutico preveda una riduzione graduale del peso con una dieta appropriata. Un miglioramento della sensibilità all'insulina nei tessuti muscolari scheletrici, adiposi e nel fegato rende sicuramente più agevole la gestione del paziente affetto da diabete. Si ricorda inoltre che non tutti i gatti sovrappeso sono insulino-resistenti. Tuttavia è buona norma evitare o ridurre l'obesità al fine di non predisporre l'animale nei confronti del diabete.

Amilina e sostanza amiloide

L'amilina è un ormone sintetizzato dalle cellule beta pancreatiche e co-secreta con l'insulina in seguito ad un aumento della glicemia. A livello periferico l'amilina è in grado di ridurre la sensibilità dei muscoli scheletrici agli effetti dell'insulina, causando quindi insulino-resistenza. Nelle cellule beta pancreatiche l'amilina contribuisce a ridurre la secrezione di insulina.^{10,28} L'amilina del gatto, come quella dell'uomo, presenta una sequenza aminoacidica unica che le permette la formazione di fibrille insolubili di amiloide, se presente in elevate concentrazioni. L'amilina rappresenta il maggior elemento della sostanza amiloide riscontrabile nelle isole pancreatiche dei gatti diabetici e dell'uomo affetto da diabete di tipo 2.^{10,28} Questi depositi sono ritrovabili nel 90% degli uomini con diabete di tipo 2 e nella maggior parte dei gatti diabetici.^{2,12} Nei gatti e negli uomini, la deposizione di sostanza amiloide inizia ben prima della comparsa dei segni clinici del diabete.^{10,29} I gatti sono molto suscettibili alla deposizione di sostanza amiloide nel pancreas. In uno studio è stato osservato che il 96% dei gatti, indipendentemente dalla malattia e dalla causa di morte, mostrava depositi di amiloide pancreatico;³ nel 10% dei gatti oltre il 50% del volume delle isole pancreatiche era sostituito da amiloide. Nonostante piccole quantità di sostanza amiloide non determinino iperglicemia, è stata dimostrata una correlazione positiva tra quantità di deposizione e grado di intolleranza glicemica.²⁹ In alcuni modelli animali, la sostanza amiloide è stata dimostrata causare delle alterazioni nel profilo di secrezione dell'insulina, una riduzione della secrezione di insulina e favorire la morte delle cellule beta per apoptosi. L'amiloide circonda le cellule beta, le isola dal pancreas circostante e dai vasi capillari delle isole pancreatiche, creando così una barriera che

impedisce il passaggio di sostanze nutritive.^{10,29} Tuttavia, come per la glucotossicità, la deposizione di sostanza amiloide rappresenta un fattore secondario che contribuisce al deterioramento della funzione e capacità vitale delle cellule beta, e non la causa primaria.^{12,29,30} Ciononostante, contrastare la deposizione di sostanza amiloide ed i suoi effetti tossici rappresenta attualmente uno degli obiettivi della terapia del diabete.

Nota clinica

Identificare e correggere ogni causa di insulino-resistenza è utile al fine di ridurre la secrezione di amilina (co-secreta con l'insulina) ed evitare la formazione di sostanza amiloide nelle isole pancreatiche, prevenendo in questo modo un peggioramento della funzione e delle capacità vitali delle cellule beta. In un modello sperimentale di diabete felino è stato dimostrato che l'impiego di una solfonilurea quale il glipizide (farmaco ipoglicemizzante orale) aumentava la secrezione di insulina da parte delle rimanenti cellule beta.³¹ Questo, se da un lato ha migliorato la glicemia dei gatti a breve termine, dall'altro, e a lungo termine, ha favorito la deposizione di sostanza amiloide pancreatica con riduzione del numero delle cellule beta rimanenti. In generale è quindi preferibile utilizzare l'insulina nel trattamento dei gatti diabetici, con la speranza di prevenire una riduzione del numero e della funzione delle cellule beta e, possibilmente, portare il gatto ad una condizione di reversibilità clinica. L'impiego delle solfoniluree, e dei farmaci che aumentano la secrezione di insulina in genere, dovrebbe essere riservato ai casi in cui il proprietario si rifiuta di fare le iniezioni di insulina o il gatto non è cooperativo.

DIABETE TRANSITORIO

Nello scorso decennio, secondo la nostra casistica, la percentuale di gatti diabetici che a seguito di terapia insulinica e dieta appropriata andavano incontro a remissione clinica, ovvero non avevano più alcuna necessità di ricevere insulina o farmaci ipoglicemizzanti orali, era prossima al 35-40%. Da 4 anni abbiamo osservato che con un più attento monitoraggio dei livelli glicemici è possibile aumentare in modo sostanziale la percentuale di remissione (70-80%).

Riteniamo che il presupposto fondamentale per aumentare la frequenza di gatti diabetici che vanno incontro a remissione clinica sia rappresentato da un controllo ottimale della glicemia. Il controllo della glicemia può essere efficace solo se ci si avvale di strumenti di monitoraggio precisi ed accurati, come indicato nella prossima sezione di questo articolo. Le percentuali sopra riportate valgono esclusivamente per i gatti diabetici con nuova diagnosi e non per i gatti diabetici in terapia da lunga data (oltre 4-6 settimane).

PARTE II: NOVITÀ SUL MONITORAGGIO DELLA GLICEMIA NEL GATTO

GLUCOMETRO PORTATILE

Misurare con regolarità la concentrazione ematica del glucosio e produrre curve glicemiche rappresentano elementi chiave della gestione a lungo termine dei gatti affetti da diabete. Da quando sono stati introdotti i glucometri portatili nella pratica clinica, il monitoraggio della glicemia nei gatti diabetici è migliorato notevolmente.³² La facilità di impiego e l'elevata affidabilità hanno fatto sì che l'impiego di questi strumenti si sia diffuso in tutto il mondo. Informazioni dettagliate circa l'impiego di questi strumenti per il monitoraggio dei cani e gatti diabetici sono disponibili in una recente review.³³ Svariati glucometri portatili sviluppati per l'uomo sono stati studiati per un loro possibile impiego nella specie felina; è stato dimostrato che le determinazioni delle concentrazioni del glucosio sono molto simili a quelle determinate dai metodi di laboratorio di riferimento, sebbene alcuni strumenti dimostrino una performance superiore.³⁴ Pubblicazioni recenti dimostrano come il glucometro portatile Ascensia ELITE® (Bayer HealthCare, Zurigo, Svizzera) sia preciso ed accurato nei gatti.^{33,34} Grazie alla sua elevata qualità questo glucometro è stato utilizzato per monitorare la glicemia dei gatti presso la nostra struttura per alcuni anni. Recentemente, sul mercato inglese ed americano si è reso disponibile un nuovo glucometro portatile, l'AlphaTRAK® (Abbott Animal Health, Maidenhead, Inghilterra). Diversamente dal precedente, questo nuovo glucometro presenta il vantaggio d'essere sviluppato in modo specifico per il cane ed il gatto. Modificando semplicemente un codice prima dell'uso, è possibile utilizzare lo strumento per la specie di interesse. Entrambi i glucometri portatili (Fig. 3) misurano le concentrazioni di glucosio con un bio-sensore che utilizza una reazione elettrochimica con il metodo della glucosio-ossidasi.

In un recente studio abbiamo confrontato la performance dei due strumenti nel gatto, in relazione al metodo di laboratorio di riferimento. Abbiamo osservato che il glucometro portatile AlphaTRAK® è superiore all'Ascensia ELITE® per precisione ed accuratezza a concentrazioni della glicemia normali, elevate e basse. Pertanto, i coefficienti di variazione sono sempre risultati inferiori per il glucometro portatile AlphaTRAK®. Le determinazioni della glicemia sono risultate sempre più prossime al metodo di riferimento impiegando l'AlphaTRAK® che l'Ascensia ELITE®. Tuttavia, nel gatto, misurando la concentrazione della glicemia con il glucometro portatile AlphaTRAK® usando il codice sbagliato (codice specifico per il cane) i valori sono risultati sovrastimati a qualsiasi concentrazione, circa del 5-15%.

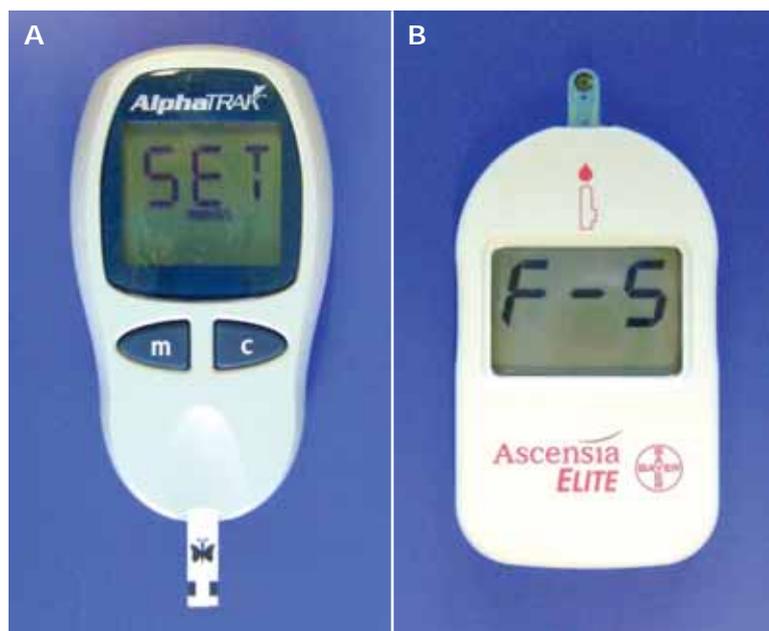


FIGURA 3 - Glucometri portatili per misurare le concentrazioni di glucosio nei gatti. (A) AlphaTRAK®, (B) Ascensia ELITE®.

Pertanto, si ritiene che il glucometro portatile AlphaTRAK® possa essere utilizzato con successo per il monitoraggio dei gatti diabetici o affetti da qualsiasi disordine nel quale si renda necessario conoscere i valori della glicemia entro brevissimo tempo. È altresì necessario che il personale veterinario, o i proprietari, siano adeguatamente istruiti all'impiego dello strumento, prima dell'utilizzo.

SISTEMA DI MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA

Nel nostro ospedale veterinario abbiamo recentemente introdotto con successo uno strumento per la determinazione continua delle concentrazioni di glucosio circolante nel gatto (Guardian REAL-Time CGMS®, Medtronic, Münchenbuchsee, Svizzera). Lo strumento include un sensore usa-e-getta il quale viene posizionato nel sottocute del gatto mediante semplice puntura. Il sensore è connesso ad un trasmettitore che, a sua volta, invia le informazioni tramite infrarossi ad un monitor (distanza massima di 3 metri) per l'archiviazione dei dati (Fig. 4). Il sensore è rappresentato da un piccolo elettrodo flessibile della lunghezza di circa 1,5 centimetri contenente glucosio ossidasi. Il glucosio nel fluido sottocutaneo interstiziale va incontro ad una reazione elettrochimica che determina un potenziale elettrico. La corrente, tramite il trasmettitore, è analizzata dal monitor ogni 10 secondi e la media delle determinazioni è fornita ogni 5 minuti. Il sensore può essere lasciato in sede sottocutanea per 72 o più ore. I valori della glicemia possono essere letti direttamente sullo schermo o possono essere scaricati in un computer per analisi successive, a seconda delle

preferenze. Il monitor ha la capacità di registrare le concentrazioni del glucosio per 30 giorni consecutivi, prima di scaricare i dati nel computer.

Il sistema di monitoraggio continuo è usato negli uomini diabetici per monitorare le concentrazioni di glucosio nel fluido interstiziale. Questo strumento consente di modificare in modo accurato il dosaggio di insulina ed il regime dietetico al fine di migliorare sensibilmente il controllo della glicemia.³⁵ Nei gatti, la stabilità del diabete è solitamente definita mediante una combinazione di segni clinici, determinazione della glicemia, misurazione delle fruttosamine sieriche e generazione di curve glicemiche.³⁶ Misurare le fruttosamine è molto comune nella clinica pratica, poiché richiede un solo prelievo di sangue. Tuttavia ci sono dei limiti al loro impiego, come per esempio il fatto che le fruttosamine possano essere sottostimate nei gatti con concentrazione delle proteine totali sieriche ridotte e in quei gatti con ipertiroidismo concomitante.^{36,37} Nella pratica clinica, spesso è difficile ottenere campioni di sangue se i gatti non sono cooperativi, pertanto la generazione di curve glicemiche sulle 24 ore non è purtroppo sempre possibile. Inoltre, l'iperglicemia da stress, molto comune nel gatto, complica l'interpretazione delle determinazioni glicemiche.³⁸ Recentemente, i glucometri portatili (vedi sopra) sono stati considerati con grande interesse per la gestione dei gatti diabetici in quanto permettono ai proprietari di misurare le concentrazioni della glicemia in ambiente domestico (assenza o riduzione dello stress);³⁴ tuttavia, questo metodo, sebbene affidabile, può risentire fortemente delle capacità tecniche del proprietario. Anche con campionamenti frequenti, sia il nadir della glicemia (valore glicemico più basso) che il picco iperglicemico possono essere persi se questi si verificano esattamente tra due determinazioni. Pertanto, un metodo di monitoraggio della glicemia minimamente invasivo sarebbe estremamente vantaggioso per migliorare il monitoraggio del diabete. Come dimostrato nella Figura 5, l'uso del sistema di monitoraggio continuo della glicemia consente un'analisi ottimale della curva glicemica. Il sistema di monitoraggio continuo può aiutare in modo sostanziale a correggere la terapia e a migliorare il controllo glicemico del gatto diabetico. Inoltre, nel nostro ospedale il metodo si è dimostrato particolarmente semplice da usare ed i gatti hanno tollerato il sensore ed il trasmettitore senza ovvio sconforto, nuovamente supportando il loro impiego in questa specie.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano per la preziosa collaborazione i membri dell'Endocrinology/Diabetology Research Group della Vesuisse Faculty, University of Zurich, in particolare i professori Claudia E. Reusch, Thomas A. Lutz e Mathias Ackermann, i dottori Melania Osto, Marco Franchini e Simona Moretti, e la tecnica di laboratorio Karin Kaufmann.



FIGURA 4 - (A) Sistema di monitoraggio continuo della glicemia (Guardian REAL-time CGMS, Medtronic). La concentrazione di glucosio è misurata nell'interstizio del tessuto sottocutaneo mediante un sensore della lunghezza di circa 1,5 cm (freccia bianca). Il sensore è collegato ad un trasmettitore (freccia nera). (B) Le concentrazioni di glucosio sono trasmesse al monitor, il quale visualizza la curva glicemica registrata durante le ultime 24 ore. (C) Sistema di monitoraggio continuo della glicemia applicato ad un gatto con diabete mellito. Il sensore ed il trasmettitore sono localizzati a livello della regione del collo; la punta del sensore è inserita nel tessuto sottocutaneo mediante semplice iniezione. (D) Il sensore ed il trasmettitore sono assicurati mediante un bendaggio.

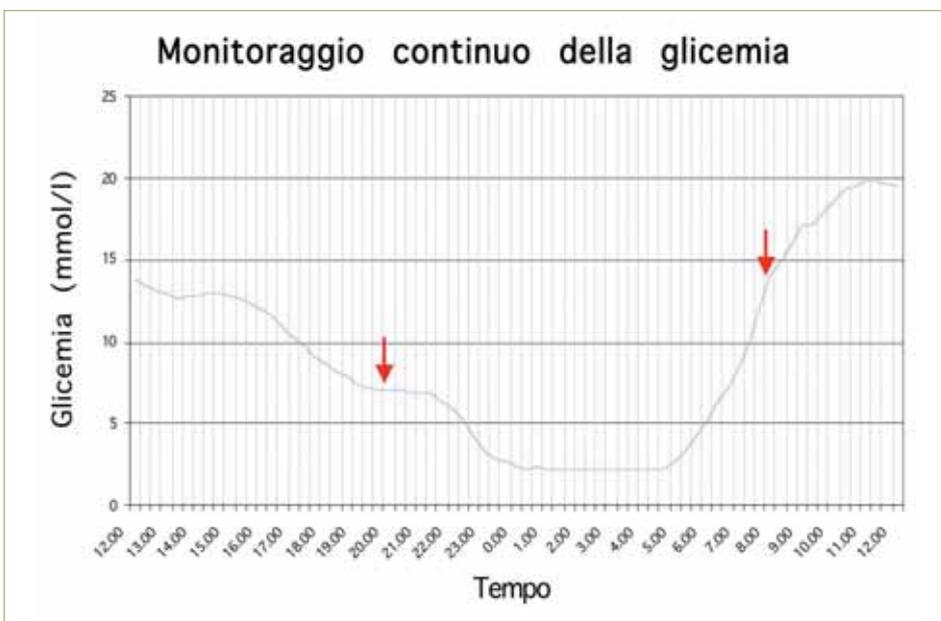


FIGURA 5 - Sistema di monitoraggio continuo della glicemia in un gatto con diabete mellito. Alle ore 20:00 il gatto ha ricevuto del cibo e, erroneamente, 2 unità di insulina per via sottocutanea (freccia rossa alle ore 20:00). Tra le 23:00 e le 6:00 è stato registrato un periodo di ipoglicemia seguito a breve distanza da iperglicemia (effetto Somogyi). La dose di insulina, poiché eccessiva, è stata quindi ridotta a 0,5 unità (seconda freccia rossa alle ore 8:00). La glicemia è espressa in mmol/l; la glicemia normale in un gatto, secondo il laboratorio di riferimento, è di 5-9 mmol/l.

Parole chiave

Gatto, diabete, insulino-resistenza, glucotossicità, monitoraggio.

■ **An update on the pathogenesis of diabetes mellitus in cats and on the methods used to monitor glucose levels**

Summary

Feline diabetes mellitus shares many similarities to human type 2 diabetes. The most important common pathophysiological features are obesity-induced insulin-resistance and amyloid deposition in pancreatic islets, which is toxic to beta-cells. In addition to amyloid, it has been recently observed that the cat

pancreas is extremely sensitive to the toxic effects of hyperglycemia. Indeed, within few days hyperglycemia in healthy cats induces a strong reduction of insulin secretory capacity and beta-cell death through apoptosis. In diabetic cats it is hypothesized that optimal glycemic control substantially decreases the detrimental effects of glucose, which in turn may promote clinical remission of diabetes in several cats. The premise to optimally controlling glucose levels is represented by the use of precise and accurate instruments aimed at monitoring glycemia. Some portable glucose meters and systems for continuous glucose monitoring can be successfully used for this purpose in the feline species.

Key words

Cat, diabetes, insulin-resistance, glucotoxicity, monitoring.

BIBLIOGRAFIA

- Boitard C, Timsit J. Diabetes mellitus and autoimmunity. *Ann Endocrinol* 51:119-122, 1990.
- Johnson KH, Hayden DW, O'Brien TD, et al. Spontaneous diabetes mellitus-islet amyloid complex in adult cats. *Am J Pathol* 125:416-419, 1986.
- Current understanding of feline diabetes: part 1, pathogenesis. *J Feline Med Surg* 1:143-153, 1999.
- Fajans SS. Diabetes mellitus: description, etiology and pathogenesis, natural history and testing procedures. In DeGroot LJ (Ed): *Endocrinology*. Orlando FL, Grune & Stratton, 1007-1020, 1979.
- Frisk G, Nilsson E, Tuvemo T, et al. The possible role of Coxsackie A and echo viruses in the pathogenesis of type I diabetes mellitus studied by IgM analysis. *J Infect* 24:13-22, 1992.
- Nakayama H, Uchida K, Ono K, et al. Pathological observation of six cases of feline diabetes mellitus. *Jpn J Vet Sci* 52:819-822, 1990.
- Woods JP, Panciera DL, Snyder PS, et al. Diabetes mellitus in a kitten. *J Am Anim Hosp Assoc* 30:177-182, 1994.
- Haines DM. A re-examination of islet cell cytoplasmic antibodies in diabetic dogs. *Vet Immunol Immunopathol* 11:225-233, 1986.
- Feldman EC, Nelson RW. Feline diabetes mellitus. In Feldman EC, Nelson RW (Eds): *Canine and feline endocrinology and reproduction*. St. Louis, WB Saunders, 539-579, 2004.
- Johnson KH, O'Brien TD, Betsholtz C, et al. Islet amyloid, islet-amyloid polypeptide, and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 24: 321:513-518, 1989.
- Leahy JL. Natural history of beta-cell dysfunction in NIDDM. *Diabetes Care* 13:992-1010, 1990.
- O'Brien TD, Hayden DW, Johnson KH, et al. High dose intravenous glucose tolerance test and serum insulin and glucagon levels in diabetic and non-diabetic cats: relationships to insular amyloidosis. *Vet Pathol* 22:250-261, 1985.
- Clarke BF. Pathophysiology of Type 2 diabetes "a mighty maze but not without a plan". *Pract Diab* 7:197-202, 1993.
- Panciera DL, Thomas CB, Eicker SW, et al. Epizootiologic patterns of diabetes mellitus in cats: 333 cases (1980-1986). *J Am Vet Med Assoc* 197:1504-1508, 1990.
- Kirk CA, Feldman EC, Nelson RW. Diagnosis of naturally acquired type-I and type-II diabetes mellitus in cats. *Am J Vet Res* 54:463-467, 1993.
- Porte D Jr, Kahn SE. Beta-cell dysfunction and failure in type 2 diabetes: potential mechanisms. *Diabetes* 50:S160-163, 2001.
- Zini E, Osto M, Franchini M, et al. Hyperglycaemia but not hyperlipidaemia causes beta-cell dysfunction and beta-cell loss in the domestic cat. *Diabetologia* (in press).
- Nelson RW, Feldman EC, Ford SL, et al. Effect of an orally administered sulfonylurea, glipizide, for treatment of diabetes mellitus in cats. *J Am Vet Med Assoc* 203:821-827, 1993.
- Bonadonna RC, De Fronzo RA. Glucose metabolism in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 17:112-135, 1991.
- Cooper GJ. Amylin compared with calcitonin gene-related peptide: structure, biology, and relevance to metabolic disease. *Endocr Rev* 15:163-201, 1994.
- Nelson RW, Himsel CA, Feldman EC, et al. Glucose tolerance and insulin response in normal-weight and obese cats. *Am J Vet Res* 51:1357-1362, 1990.
- Lederer R, Rand JS, 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* 17:433, 2003.
- Rand JS, Fleeman LM, Farrow HA, et al. Canine and feline diabetes mellitus: nature or nurture? *J Nutr* 134:2072S-2080S, 2004.
- Osei K, Cottrell DA, Orabella MM. Insulin sensitivity, glucose effectiveness, and body fat distribution pattern in nondiabetic offspring of patients with NIDDM. *Diabetes Care* 14:890-896, 1991.
- Soli AH, Kahn CR, Neville DM Jr, et al. Insulin receptor deficiency in genetic and acquired obesity. *J Clin Invest* 56:769-780, 1975.
- Brennan CL, Hoenig M, Ferguson DC. GLUT4 but not GLUT1 expression decreases early in the development of feline obesity. *Domest Anim Endocrinol* 26:291-301, 2004.
- Hoenig M, McGoldrick JB, deBeer M, et al. Activity and tissue-specific expression of lipases and tumor-necrosis factor alpha in lean and obese cats. *Domest Anim Endocrinol* 30:333-344, 2006.
- Johnson KH, O'Brien TD, Jordan K, et al. The putative hormone islet amyloid polypeptide (IAPP) induces impaired glucose tolerance in cats. *Biochem Biophys Res Commun* 167:507-513, 1990.
- O'Brien TD, Hayden DW, Johnson KH, et al. Immunohistochemical morphometry of pancreatic endocrine cells in diabetic, normoglycaemic glucose-intolerant and normal cats. *J Comp Pathol* 96:357-369, 1986.
- Johnson KH, O'Brien TD, Jordan K, et al. Impaired glucose tolerance is associated with increased islet amyloid polypeptide (IAPP) immunoreactivity in pancreatic beta cells. *Am J Pathol* 135:245-250, 1989.
- Hoenig M, Hall G, Ferguson D, et al. A feline model of experimentally induced islet amyloidosis. *Am J Pathol* 157:2143-2150, 2000.
- Kley S, Casella M, Reusch CE. Evaluation of long-term home monitoring of blood glucose concentrations in cats with diabetes mellitus: 26 cases (1999-2002). *J Am Vet Med Assoc* 225:261-266, 2004.
- Reusch CE, Kley S, Casella M. Home monitoring of the diabetic cat. *J Feline Med Surg* 8:119-127, 2006.
- Wess G, Reusch CE. Assessment of five portable blood glucose meters for use in cats. *Am J Vet Res* 61:1587-1592, 2000.
- Bode BW, Gross TM, Thornton KR, et al. Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated haemoglobin: a pilot study. *Diabetes Res Clin Pract* 46:183-190, 1999.
- Reusch CE, Haberer B. Evaluation of fructosamine in dogs and cats with hypo- or hyperproteinaemia, azotaemia, hyperlipidaemia and hyperbilirubinaemia. *Vet Rec* 148:370-376, 2001.
- Reusch CE, Tomsa K. Serum fructosamine concentration in cats with overt hyperthyroidism. *J Am Vet Med Assoc* 215:1297-1300, 1999.
- Crenshaw KL, Peterson ME, Heeb LA, et al. Serum fructosamine concentrations as an index of glycaemia in cats with diabetes mellitus and stress hyperglycaemia. *J Vet Intern Med*, 10:360-364, 1996.