

Il diabete mellito nel cane: terapia e monitoraggio



Il diabete mellito è una delle più frequenti endocrinopatie del cane. In seguito alla diagnosi, è necessario iniziare una terapia insulinica, nonché una dieta appropriata, al fine di controllare le concentrazioni di glucosio ematiche e conseguentemente la sintomatologia clinica. Il fabbisogno insulinico è influenzato da numerosi fattori. È consigliabile iniziare la terapia con dosaggi insulinici ridotti che devono essere gradualmente incrementati a seguito di frequenti monitoraggi. Nella presente revisione della letteratura si evidenziano i principali aspetti terapeutici e metodi di monitoraggio glicemico in cani affetti da diabete mellito.



Francesca Del Baldo*,
Med Vet



Federico Fracassi,
Med Vet, PhD,
Dipl. ECVIM-CA

INTRODUZIONE

Il diabete mellito (DM) è una delle endocrinopatie più comuni nel cane ed è dovuto a un deficit nella produzione e/o nell'azione di insulina¹. Il conseguente sviluppo di iperglicemia e glicosuria è responsabile della comparsa dei segni clinici caratteristici quali poliuria, polidipsia, polifagia e perdita di peso² (Figura 1). La prevalenza della disendocrinia nel cane varia dallo 0,32% all'1,33%^{3,4,5,6} ed uno studio condotto in Italia ha evidenziato che le razze maggiormente colpite risultano essere il Setter irlandese, il Barbone, lo Yorkshire Terrier e il Setter inglese⁴. La diagnosi richiede la concomitante presenza dei segni clinici caratteristici in associazione ad iperglicemia persistente a digiuno e glicosuria². Al fine di riuscire ad ottenere un buon controllo della patologia sono di fondamentale importanza la terapia insulinica, la dieta e un attento monitoraggio glicemico.

TERAPIA

La terapia del DM deve porsi come obiettivi la risoluzione dei segni clinici, la prevenzione delle complicazioni quali ipoglicemia e chetosi, il mantenimento di un peso corporeo stabile e quindi il raggiungimento di una buona qualità di vita¹. A differenza della medicina umana,

dove uno stretto controllo glicemico è fondamentale per prevenire complicazioni a lungo termine^{7,8,9}, nel cane non è stato dimostrato un eguale vantaggio nel mantenere la glicemia entro gli intervalli fisiologici (60-130 mg/dl)¹⁰; nel cane si considera pertanto ottimale una glicemia che viene mantenuta in corso di terapia tra 90 e 250 mg/dl¹.



Figura 1 - Cataratta bilaterale completa conseguente al diabete mellito.

Un aspetto fondamentale nella gestione del DM canino è il raggiungimento di un'ottimale "compliance" da parte del proprietario. Un recente studio ha riscontrato che al momento della diagnosi di DM molti proprietari richiedono addirittura l'eutanasia del proprio animale¹¹.

Al fine di ottenere un buon controllo glicemico, oltre a terapia insulinica, dieta ed esercizio fisico sono fondamentali il trattamento delle patologie concomitanti e la sospensione di eventuali farmaci diabetogeni.

Questo dato rispecchia quanto la prospettiva di una terapia impegnativa e costosa, per tutta la vita dell'ani-

male, possa spaventare o essere incompatibile con le abitudini del proprietario; nonostante ciò, i tempi di sopravvivenza dalla diagnosi risultano solitamente buoni (17 mesi e 2 anni dalla diagnosi)^{11,6} e spesso sovrapponibili a quelli di un cane sano della medesima età¹². Emerge quindi come sia importante, al fine di ottenere un successo terapeutico a lungo termine, ottimizzare il più possibile la gestione terapeutica del DM senza tuttavia influenzare negativamente la qualità di vita del proprietario².

Nel cane diabetico, il controllo glicemico può essere ottenuto tramite terapia insulinica, dieta appropriata, esercizio fisico, trattamento e prevenzione delle patologie concomitanti e sospensione di eventuali farmaci che causino insulinoresistenza².

Tabella 1 - Preparati insulinici comunemente usati per il trattamento del DM nel cane e nel gatto

Insulina	Origine	Indicazioni	Somministrazione		Durata d'azione (h)	
			Via di somministrazione	Dose iniziale e frequenza	Cane	Problemi comuni
Cristallina amorfa	Ricombinante umana	Chetoacidosi diabetica	IV IM SC SC	CRI Ogni ora Ogni 6-8 h Ogni 8 h	-- 4-6 h 6-8 h 6-8 h	Rapida riduzione della glicemia, può causare ipokaliemia
Lispro	Analogo umano ricombinante	Chetoacidosi diabetica	IV SC	CRI	--	Rapida riduzione della glicemia, ipokaliemia
NPH	Ricombinante umana	Diabete mellito	SC	0,25 U/kg ogni 12 h	6-12h	Possibile breve durata d'azione nel cane e soprattutto nel gatto, iperglicemia post prandiale nel cane
Lenta	100% suina	Diabete mellito, valida scelta iniziale nel cane	SC	0,25 U/kg ogni 12 h	8-14h	Breve durata d'azione nel cane e soprattutto nel gatto
PZI	Ricombinante umana	Diabete mellito, valida scelta iniziale nel gatto	SC	0,25-0,5 U/kg ogni 12 h	10-16h	Durata d'azione > 12h in alcuni cani; tempo del NADIR non prevedibile in alcuni cani
Glargina	Analogo umano ricombinante	Diabete mellito, valida scelta iniziale nel gatto	SC	0,3 U/kg ogni 12-24 h	8-16h	Durata d'azione > 12h in alcuni cani e gatti, debole capacità di ridurre la glicemia e tempo del NADIR solitamente non prevedibile
Detemir	Analogo umano ricombinante	Diabete mellito	SC	0,1 U/kg ogni 12-24 h	8-16h	Durata d'azione > 12h in alcuni cani e gatti, nel cane dosaggi insulinici richiesti considerevolmente più ridotti rispetto alle altre insuline, rischi di ipoglicemia

IM = intramuscolare; EV = endovenosa; SC = sottocutanea; CRI = continuous rate infusion; NPH = neutral protamine Hagedorn, PZI = protamine zinc insulin.

TERAPIA INSULINICA

Preparazioni insuliniche

Le preparazioni insuliniche comunemente usate per il trattamento del DM nel cane includono due classi di insuline: le insuline ad azione intermedia, quali NPH (Humulin I®) e insulina lenta (Caninsulin®); e le insuline a rilascio prolungato, insulina zinco-protamina (PZI) (ProZinc®), insulina glargina (Lantus®) ed insulina detemir (Levemir®)² (Tabella 1 e 2).

La NPH è una sospensione di insulina umana isofano, ottenuta tramite tecnologia a DNA ricombinante. La sospensione risulta dalla combinazione tra insulina ricombinante umana e protamina, una proteina estratta dal pesce che permette di ritardarne l'assorbimento e prolungarne la durata d'azione¹³.

L'insulina lenta è una sospensione insulina-zinco di origine suina altamente purificata che ha il vantaggio di essere antigenicamente identica a quella canina¹⁴. A differenza della precedente insulina, l'insulina lenta non contiene la protamina ma, grazie alle grandi dimensioni dei suoi cristalli di zinco, riesce ad ottenere un lento assorbimento dal sito di inoculo sottocutaneo ed una durata d'azione prolungata². È una miscela composta per il 30% da una componente amorfa ad azione rapida e per il 70% da una componente cristallina ad azione protratta. La frazione amorfa raggiunge il picco d'azione a 3 ore dalla somministrazione SC e ha effetto per 8 ore, viceversa la frazione cristallina ha un'insorgenza più lenta con un massimo effetto a 8-14 ore e una durata di circa 24 ore¹⁵.

La PZI è costituita da molecole di insulina strutturalmente identiche a quelle dell'insulina amorfa addizionate di zinco e protamina. Il complesso che ne deriva precipita a pH neutro^{16,17} e, se somministrato come sospensione, porta ad una graduale dissociazione e quindi ad un lento ri-

lascio dei monomeri o dimeri di insulina nella circolazione sistemica¹⁸. È comunemente usata per il trattamento del DM nei gatti, mentre studi che ne valutino l'utilizzo nel cane sono limitati².

L'insulina lenta e la PZI sono approvate dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento del DM rispettivamente nel cane e nel gatto, pertanto sono formulate ad una concentrazione di 40 U/ml e richiedono l'utilizzo di siringhe apposite².

Gli analoghi insulinici (glargina e detemir) sono forme di insulina modificate che hanno come obiettivo principale quello di mimare la secrezione fisiologica dell'insulina^{19,20}. In medicina umana queste preparazioni hanno rivoluzionato il trattamento del diabete mellito e possono rappresentare una potenziale scelta anche per il trattamento del DM nel cane e nel gatto²¹.

L'insulina glargina è stata ottenuta sostituendo l'amminoacido asparagina con la glicina nella posizione A21 della catena A, e 2 arginine sono state aggiunte nella posizione C-terminale della catena B dell'insulina, modifiche che hanno spostato il pH isoelettrico dell'insulina da 5,4 verso un pH neutro²². Questo cambiamento la rende quindi più solubile a pH lievemente acido e meno solubile a pH fisiologico rispetto all'insulina nativa umana. La soluzione nel flacone di glargina è acida e questo consente di mantenere l'insulina solubile e sospesa (la soluzione è limpida e non è necessario agitarla prima dell'uso). A causa di questa caratteristica la glargina non può essere diluita e/o mischiata con qualsiasi sostanza che potrebbe modificare il pH della soluzione². Questo preparato insulinico forma dei microprecipitati sottocutanei a livello del sito di inoculo, dal quale piccole quantità di insulina sono lentamente rilasciate in circolo e quindi assorbite²³.

Tabella 2 - Comparazione dei dosaggi insulinici richiesti per ottenere un buon controllo glicemico

Preparazione insulinica	Numero di cani	Dosaggio insulinico (U/kg/iniezione)		
		Mediana o media	Range o DS	Studio
NPH	54	0.8* 0.4**	0.4-1.9 0.3-0.8	Lorenzen, 1992
NPH	15	0.47	±0.14	Fracassi et al., 2016
Lenta	35	0.8	0.3-1.4	Monroe et al., 2005
Lenta	15	0.6	±0.14	Fracassi et al., 2016
PZI	17	0.9	0.4-1.5	Della-Maggiore et al., 2012
Glargina	12	0.6	0.1-1.1	Fracassi et al., 2012
Detemir	10	0.12	0.05-0.34	Fracassi et al., 2015

NPH, Neutral protamine Hagedorn; NR, non riportato; PZI, protamine zinc insulin
 *Peso < 15 kg
 **Peso > 15 kg

L'insulina detemir è stata ottenuta tramite rimozione dell'amminoacido treonina in posizione B30 e tramite l'acilazione, con acido miristico, della lisina in posizione B29. L'azione prolungata deriva dalla tendenza di questa preparazione ad auto aggregarsi a livello sottocutaneo e dal legame tra l'albumina e l'acido grasso; quest'ultimo infatti riduce le concentrazioni di insulina libera in circolo e garantisce una distribuzione più lenta ai tessuti target². Nel cane questa insulina è molto più potente rispetto alle precedenti, pertanto deve essere usata con cautela nei cani di piccola taglia e sono richieste dosi più basse per ottenere un buon controllo glicemico (dose di partenza 0,1 U/kg)²¹.

Conservazione e diluizione dell'insulina

È consigliabile conservare il flacone dell'insulina in frigorifero per garantire un ambiente costante e al riparo dalla luce. La conservazione del flacone a temperatura ambiente non disattiva tuttavia l'insulina, mentre congelamento e riscaldamento eccessivo possono inattivarla.

Il proprietario deve essere istruito riguardo la preparazione corretta del prodotto insulinico al fine di ottenere una somministrazione efficace. È necessario assicurarsi che vengano utilizzate siringhe idonee alla concentrazione dell'insulina utilizzata.

Alcuni veterinari raccomandano di sostituire il flacone dell'insulina una volta al mese per evitarne l'inattivazione o la perdita di sterilità. Tuttavia, se l'insulina è correttamente conservata in frigo e opportunamente manipolata, non subisce alcuna perdita significativa in termini di efficacia e i problemi legati all'assenza di sterilità sono rari e trascurabili¹. Pertanto non è necessario sostituire il flacone mensilmente, soprattutto se il cane non manifesta sintomi²¹. Il flacone deve invece essere subito sostituito nel caso in cui vengano evidenziate delle variazioni nel colore dell'insulina. Il proprietario deve essere istruito riguardo la preparazione corretta del prodotto insulinico al fine di effettuare una somministrazione efficace. I produttori dell'insulina ProZinc[®] consigliano di farla scivolare dolcemente tra le mani per rendere il prodotto omogeneo, l'insulina Caninsulin[®] deve invece essere agitata vigorosamente, Lantus[®] e Levemir[®] infine, non essendo sospensioni, non necessitano di essere agitate prima dell'uso. È importante assicurarsi che il proprietario utilizzi siringhe idonee alla concentrazione della preparazione insulinica usata; errori in questo senso sono estremamente comuni e possono portare a sovra o sotto-dosaggio. Humulin I[®], Lantus[®] e Levemir[®] hanno una concentrazione di 100 U/ml, mentre Prozinc[®] e Caninsulin[®] di 40 U/ml. È consigliabile evitare dilui-

zioni a meno che non si utilizzino diluenti approvati dalla casa farmaceutica produttrice.

Penne per insulina

Le penne per la somministrazione di insulina sono comunemente utilizzate dai pazienti diabetici umani e numerosi studi ne hanno evidenziato i vantaggi. Il loro utilizzo consente di ottenere una somministrazione più semplice e meno dolorosa oltre che più accurata nel dosaggio. Inoltre, rispetto alle tradizionali siringhe e fiale, questi dispositivi comportano un minor disagio durante l'iniezione di insulina in pubblico e, di conseguenza, risultano più confortevoli per il paziente²⁴.

In medicina veterinaria l'utilizzo delle penne per la somministrazione di insulina è ancora poco studiato. L'unica insulina veterinaria che può essere utilizzata con uno di questi dispositivi (VetPen[®]) è l'insulina lenta (Caninsulin[®]). La VetPen[®] è disponibile in commercio in due tipologie di formati: uno consente una erogazione massima di 8 U (0,5-8 U) tramite incrementi di 0,5 U, l'altro consente una erogazione massima di 16 U (1-16 U) attraverso incrementi di 1 U. I proprietari che decidono di impiegare questo dispositivo devono essere accuratamente istruiti sulla modalità di utilizzo dello stesso¹ (Video_01).

Raccomandazioni iniziali per il trattamento insulinico

Tutti i cani affetti da DM devono essere considerati insulino-dipendenti quindi, una volta confermata la diagnosi, è importante non ritardare il trattamento insulinico per più di qualche giorno. Potrebbero infatti insorgere chetosi e chetoacidosi in grado di complicare il quadro clinico del paziente²⁵. Le insuline di prima scelta per il trattamento dei soggetti neo diagnosticati sono l'insulina lenta (Caninsulin[®]) o la NPH, anche se quest'ultima può essere associata a un problema di durata d'azione eccessivamente breve². Un recente studio comparativo ha osservato che entrambe queste insuline sono risultate efficaci nel controllo del DM nel cane;



Video_01a
Utilizzo della VetPen[®] in un cane diabetico (parte a: miscelazione insulina e selezione unità)
<http://cms.scivac.it/it/v/13491/1>



Video_01b
Utilizzo della VetPen[®] in un cane diabetico (parte b: iniezione insulina)
<http://cms.scivac.it/it/v/13491/2>

in tale studio il dosaggio insulinico finale richiesto per ottenere un buon controllo della patologia era di 0,6 U/kg nei cani trattati con insulina lenta e di 0,47 U/kg nei cani trattati con insulina NPH²⁶. Poiché uno degli obiettivi principali nel periodo iniziale della terapia è evitare l'ipoglicemia, è consigliabile iniziare la terapia con un dosaggio basso (es. 0,25 U/kg)^{27,2} e somministrare l'insulina due volte al giorno (idealmente ogni 12 ore)².

Le insuline di prima scelta per il trattamento dei soggetti neo diagnosticati sono l'insulina lenta o la NPH; è consigliabile iniziare la terapia con un basso dosaggio (0,25 U/kg) e somministrare l'insulina ogni 12 ore.

La PZI, l'insulina glargina e la detemir sono anch'esse risultate efficaci nel garantire un adeguato controllo glicemico in cani diabetici^{28,29,30,21}. Queste insuline risultano ancora poco studiate nel cane e vengono solitamente considerate di seconda scelta. Vengono prese in considerazione qualora le insuline di prima scelta diano problemi di scarsa efficacia o di breve durata d'azione².

Non è quasi mai necessario ospedalizzare i cani diabetici; alcuni autori suggeriscono tuttavia che dopo la diagnosi i soggetti possano essere ospedalizzati per 24-48 ore per completare l'iter diagnostico e iniziare la terapia insulinica. Nel caso di ospedalizzazione è consigliabile controllare la glicemia 2-3 volte al giorno per evidenziare eventuali ipoglicemie che richiedono una riduzione del dosaggio; viceversa, se le glicemie permangono elevate, non è opportuno aumentare la dose di insulina poiché serve spesso qualche giorno di adattamento per ottenere il cosiddetto equilibrio²⁸.

DIETA

Costanza è la parola chiave per una buona gestione dietetica del cane diabetico. I cani con diabete mellito devono ricevere quotidianamente la stessa quantità e la stessa tipologia di alimento (stessa marca oppure dieta casalinga preparata sempre allo stesso modo). La dose giornaliera deve essere suddivisa in due pasti di uguale quantità da somministrare subito prima o subito dopo l'iniezione di insulina^{2,1}. La scelta del tipo di dieta deve tenere in considerazione il peso dell'animale, l'eventuale presenza di patologie concomitanti e le preferenze del cane. Nei pazienti obesi la correzione dello stato di nutrizione è il primo obiettivo da intraprendere,

in quanto l'obesità può causare resistenza all'insulina e incostanti risposte alla terapia^{32,33}. La perdita di peso può essere ottenuta attraverso l'utilizzo di diete a bassa densità calorica e attraverso un aumento del dispendio energetico con l'esercizio fisico. La riduzione di peso dovrebbe essere pari all'1% a settimana²⁸. Per trattare l'obesità e garantire un buon controllo glicemico è opportuno aumentare il contenuto di fibra nella dieta. Le ditte produttrici offrono diverse diete create appositamente per la gestione del cane diabetico. Queste sono caratterizzate dalla presenza di una miscela di fibra solubile e insolubile, che determina un rallentamento dell'assorbimento del glucosio a livello intestinale, contribuendo a ridurre al minimo l'iperglicemia postprandiale. È possibile inoltre optare per una dieta casalinga (Tabella 3). Le diete che favoriscono la perdita di peso, invece, contengono una più elevata quantità di fibra insolubile e hanno una quantità di grassi inferiore. Nei soggetti diabetici con un basso *body condition score* è opportuno innanzitutto raggiungere un peso corporeo adeguato, somministrando una dieta di mantenimento a densità calorica più elevata e contenuto di fibra inferiore, da sostituire successivamente con una dieta a più alto contenuto di fibra. Nel caso in cui sia presente una seconda patologia che richieda una dieta specifica, questa deve avere la precedenza rispetto al diabete.

Costanza è la parola chiave per la gestione dei cani diabetici. Essi devono quotidianamente ricevere stesso tipo e quantità di alimento; l'attività fisica dovrebbe essere quotidiana ed avvenire preferibilmente agli stessi orari.

ESERCIZIO FISICO

L'esercizio fisico contribuisce a promuovere la perdita di peso e ad eliminare l'insulino-resistenza indotta dall'obesità. Riduce inoltre i livelli glicemici promuovendo

Tabella 3 - Esempi di razione giornaliera casalinga per cani diabetici normopeso di 10, 20 e 30 kg

	10 kg	20 kg	30 kg
Carne di tacchino	250 g	420 g	550 g
Orzo	70 g	120 g	160 g
Piselli	70 g	120 g	160 g
Olio di soia	10 g	16 g	24 g
Olio di salmone	2 g	4 g	4 g
Essential Cane Adult (Cliffi)	6 g	10 g	15 g
Carbonato di calcio	1 g	1 g	1 g

la diffusione dell'insulina dal sito d'iniezione, incrementando la perfusione ematica muscolare durante il movimento e stimolando i trasportatori del glucosio nelle cellule muscolari^{34,35}. L'attività fisica per un cane diabetico dovrebbe essere quotidiana ed avvenire alla stessa ora, preferibilmente non vicino al momento in cui si verifica la massima azione dell'insulina. L'esercizio sporadico e intenso andrebbe evitato in quanto potrebbe causare ipoglicemia. Nel caso in cui sia inevitabile, è bene raccomandare ai proprietari di somministrare una dose di insulina ridotta del 50%, ed apportare ulteriori aggiustamenti qualora dovessero comparire segni clinici di ipoglicemia o di diabete non controllato. È bene inoltre consigliare ai proprietari di portare con sé delle fonti di glucosio (es: miele) da somministrare nel caso in cui l'animale manifesti segni d'ipoglicemia².

CONTROLLO DELLE PATOLOGIE CONCOMITANTI

L'identificazione e il trattamento delle patologie concomitanti giocano un ruolo fondamentale nella gestione del DM del cane in quanto, al pari della somministrazione di alcuni farmaci (es. glucocorticoidi e progestinici), possono causare una resistenza all'insulina². L'insulino-resistenza può essere conseguente ad un alterato metabolismo dell'ormone (problema pre-recettoriale), ad una ridotta concentrazione e affinità di legame dei recettori per l'insulina sulle membrane cellulari (problema

recettoriale), ad una interferenza con il segnale intracellulare indotto dall'insulina (problema post-recettoriale) o una combinazione di questi². L'insulino-resistenza che ne deriva può variare da lieve a grave o può subire fluttuazioni nel tempo¹ (Tabella 4).

Per questi motivi nei cani neodiagnosticati è importante raccogliere una dettagliata anamnesi, effettuare un esame fisico accurato e delle indagini collaterali complete (esami ematochimici, esami delle urine e, se indicati, ecografia addominale e radiografie toraciche), al fine di scovare e poter trattare eventuali patologie concomitanti. Nel caso in cui vengano riscontrate patologie concomitanti, il proprietario deve essere informato della necessità di eseguire monitoraggi più frequenti e riguardo al fatto che il DM risulterà presumibilmente di più difficile controllo¹.

Nel caso in cui siano in corso dei trattamenti a base di glucocorticoidi e progestinici, se possibile, devono essere immediatamente interrotti ed eventualmente sostituiti con altri farmaci¹.

Nelle cagne intere, che hanno sviluppato il diabete durante il diestro, è necessario eseguire l'ovariectomia il più rapidamente possibile, idealmente entro pochi giorni dalla diagnosi. In alcune occasioni, la repentina sterilizzazione permette di ottenere la remissione del diabete, pertanto dopo la sterilizzazione è necessario monitorare strettamente il paziente per adeguare la dose insulinica¹. L'ovariectomia è indispensabile in tutte le cagne diabetiche per evitare la secrezione di GH mammario-progesterone indotta e l'insulino-resistenza che ne deriva²⁸. Nel caso in cui non sia possibile eseguire la sterilizzazione, è necessario ricorrere all'utilizzo di farmaci antagonisti del progesterone (aglepristone)³⁶.

L'ovariectomia è indispensabile in tutte le cagne diabetiche per evitare la secrezione di GH mammario-progesterone indotta e la potente insulinoresistenza che ne deriva.

Tabella 4 - Cause di insulino-resistenza in cani e gatti diabetici

Patologie che causano una grave insulino-resistenza	Patologie che causano lieve o fluttuante insulino-resistenza
<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome di Cushing • Diestro nelle femmine intere • Tumore surrenalico secernente progesterone • Farmaci diabetogeni • Glucocorticoidi • Progestinici • Ipotiroidismo 	<ul style="list-style-type: none"> • Obesità • Infezioni • Infiammazioni croniche • Pancreatite cronica • IBD • Patologie del cavo orale • Patologia renale cronica • Patologie epatobiliari • Patologie cardiache • Iperparatiroidismo • Insufficienza pancreatica esocrina • Iperlipidemia • Neoplasie • Glucagonoma • Feocromocitoma

METODI DI MONITORAGGIO DEL DIABETE MELLITO

Per il monitoraggio dei cani con DM è fondamentale affidarsi, almeno in un primo periodo, ai controlli periodici eseguiti in clinica. In questa sede, oltre alla raccolta dell'anamnesi, risulta importante monitorare il peso corporeo, eseguire un esame fisico, produrre una curva glicemica nonché valutare la concentrazione delle fruttosamine sieriche¹.

Per raggiungere un adeguato controllo glicemico sono solitamente necessari circa 2-3 mesi, durante i quali dovranno essere eseguiti monitoraggi frequenti; successivamente è possibile ridurre la frequenza delle rilevazioni; va tuttavia ricordato al proprietario che i cani diabetici necessitano di periodici controlli per tutta la vita. Presso la struttura degli autori vengono eseguiti controlli a 1, 2-3, 6-8, e 10-12 settimane dopo la diagnosi e successivamente ogni 4 mesi circa¹ (Box 1).

BOX 1 - PROTOCOLLO PER IL TRATTAMENTO DEL DIABETE MELLITO NEL CANE

- Diagnosi di diabete mellito (anamnesi, esame fisico, iperglicemia, glicosuria, aumento delle fruttosamine sieriche)
- Indagini laboratoristiche (esami emocromocitometrico, biochimico, chimico-fisico delle urine e batteriologico delle urine)
- Ecografia addominale, cPLI (se indicato)
- Interrompere eventuali farmaci che possono causare insulino-resistenza
- Somministrare insulina ad azione intermedia/rilascio prolungato (Caninsulin, NPH, Lantus): 0,25 U/kg q12h
- Trattare la/e eventuale/i patologie concomitanti; se la diagnosi di DM viene eseguita in femmine intere, misurare il progesterone sierico e programmare l'intervento di ovariectomia il prima possibile
- Prescrivere una dieta commerciale per cani diabetici. La razione giornaliera deve essere suddivisa in due pasti della stessa quantità e deve essere somministrata preferibilmente immediatamente prima della somministrazione di insulina. Se il cane è in sovrappeso, mirare ad una perdita di peso pari all'1-2% a settimana. Viceversa, se il cane è emaciato, prescrivere una dieta di mantenimento fino al raggiungimento di un adeguato peso corporeo e di un adeguato controllo glicemico. Se è presente una patologia concomitante, il trattamento dietetico specifico per questa deve avere la priorità.
- Istruire il proprietario (richiede circa 1 ora) e fornirgli istruzioni scritte

Primo controllo: 1 settimana dopo la diagnosi

- Anamnesi, esame fisico, peso corporeo
- Somministrare il pasto e l'insulina in clinica oppure, se il cane è riluttante a mangiare in clinica, fare somministrare al proprietario pasto e insulina a casa e la curva glicemica inizierà al momento dell'arrivo in clinica (il prima possibile)
- Misurare la glicemia tramite PBGM ogni 2 ore (curva glicemica)
- Misurare la concentrazione di fruttosamine sieriche
- Se necessario, modificare il dosaggio insulinico del 10-25%

Secondo controllo: 2-3 settimane dopo la diagnosi

- Ripetere tutte le procedure eseguite al primo controllo (anamnesi, esame fisico, peso corporeo, curva glicemica, fruttosamine, eventuale modifica del dosaggio insulinico)
- Introdurre al proprietario l'eventualità del monitoraggio glicemico a casa e istruirlo riguardo agli aspetti tecnici (richiede almeno mezz'ora)
- Monitoraggio a casa: il proprietario può misurare la glicemia a digiuno 2 volte a settimana ed eseguire una curva glicemica due volte al mese

Terzo controllo: 6-8 settimane dopo la diagnosi

- Ripetere tutte le procedure eseguite al primo controllo (anamnesi, esame fisico, peso corporeo, curva glicemica, fruttosamine, eventuale modifica del dosaggio insulinico). Se il cane clinicamente sembra ben controllato, la glicemia misurata in prossimità della somministrazione di insulina è compresa tra 180-250 mg/dl e le fruttosamine sono comprese tra 350-450 µmol/L la curva glicemica potrebbe non essere necessaria
- Se il proprietario esegue il monitoraggio a casa valutare se la tecnica di somministrazione è corretta

Quarto controllo: 10-12 settimane dopo la diagnosi

- Ripetere tutte le procedure eseguite a 6-8 settimane dopo la diagnosi

Ulteriori controlli (ogni 4 mesi)

- Ripetere tutte le procedure eseguite a 6-8 settimane dopo la diagnosi

Obiettivo della terapia

- Risoluzione dei segni clinici: PU/PD, polifagia, raggiungimento di un peso corporeo adeguato
- Concentrazione di glucosio ematico compresa tra 90 e 250 mg/dl
- Concentrazione di fruttosamine sieriche compresa tra 350 e 450 µmol/L (meno importanti)

ANAMNESI ED ESAME FISICO

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 patologia¹. È opportuno educare il proprietario a rilevare i segni clinici associati ad uno scarso controllo del DM, ad esempio valutando il consumo di acqua e la frequenza/entità delle minzioni³⁷. Quando il proprietario non riporta sintomi, l'esame fisico risulta nella norma e il peso corporeo è stabile, è verosimile che la patologia sia ben controllata³⁸.

I dati anamnestici e il peso corporeo sono i primi parametri da considerare per valutare il controllo della patologia: l'assenza di sintomi e la stabilità del peso corporeo indicano un buon controllo glicemico.

La perdita di peso e la persistenza dei segni clinici sono indicativi di uno scarso controllo glicemico o della presenza di patologie concomitanti. Per caratterizzare il problema e adeguare la dose insulinica, risulta quindi importante eseguire una curva glicemica e misurare le fruttosamine sieriche. Per indagare eventuali patologie concomitanti è inoltre opportuno effettuare ulteriori test diagnostici (Tabella 5).

Il proprietario deve essere inoltre ben informato su come si manifestino i sintomi di ipoglicemia quali ad esempio, tremori, andatura incerta, incapacità a mantenere la stazione fino ad arrivare alle crisi convulsive. Nonostante i segni clinici risultino un valido strumento per identi-

ficare uno scarso controllo glicemico, solitamente non sono altrettanto efficaci nell'individuare cani a rischio di ipoglicemia. L'incremento del dosaggio insulinico esclusivamente basato sui segni clinici può pertanto risultare molto rischioso²⁸.

FRUTTOSAMINE SIERICHE

Le fruttosamine sieriche sono proteine glicate che si formano a seguito di un legame non enzimatico ed irreversibile tra glucosio ematico e gruppi amminici delle proteine del sangue^{39,40,41}. La loro concentrazione dipende dall'entità della glicemia e dall'emivita delle proteine plasmatiche stesse, pertanto le fruttosamine rispecchiano la concentrazione media del glucosio ematico delle 2-3 settimane precedenti⁴² e non sono influenzate da variazioni rapide della glicemia.

In generale la concentrazione di fruttosamine aumenta quando il controllo glicemico peggiora e diminuisce quando il controllo glicemico migliora¹. È importante tuttavia considerare che il loro livello in circolo può risultare diminuito in corso di ipoproteinemia o ipoalbuminemia, iperlipidemia, iperazotemia, emolisi, ma anche per inadeguata conservazione del campione^{43,44,45,46}. Al contrario, si può riscontrare un aumento delle concentrazioni in cani ipotiroidei e in cani con iperglobulinemia conseguente a mieloma multiplo^{47,48}. I range di riferimento variano lievemente tra i vari laboratori, ma generalmente sono compresi fra 200 e 360 $\mu\text{mol/l}^1$. Nei soggetti neo diagnosticati la concentrazione di fruttosamine varia solitamente da 320 a 850 $\mu\text{mol/l}^2$. L'interpretazione delle fruttosamine nei cani diabetici deve tenere in considerazione che, anche i soggetti ben con-

Tabella 5 - Test diagnostici da considerare per identificare la causa di insulino-resistenza nei cani diabetici

- Esami emocromocitometrico, biochimico e chimico-fisico delle urine
- Esame batteriologico delle urine
- CPL (pancreatite)
- TLI (insufficienza pancreatica esocrina)
- Test di funzionalità surrenalica
 1. Rapporto cortisolo/creatinina urinaria
 2. Test di soppressione con desametasone a basse dosi
 3. Test di stimolazione con ACTH
- Test di funzionalità tiroidea
 1. T4 e fT4 sierico
 2. TSH sierico
 3. Test di stimolazione con rhTSH
- Concentrazione di progesterone sierico (diestro nelle femmine in calore)
- Concentrazione delle IGF-1 (acromegalia)
- Anticorpi anti-insulina
- Concentrazione di trigliceridi a digiuno (iperlipidemia)
- Ecografia addominale (adrenomegalia, masse surrenaliche, pancreatite, neoplasie)
- Radiografie torace (cardiomegalia, neoplasie)
- Tomografia Computerizzata o Risonanza Magnetica Nucleare (massa ipofisaria)

CPLI, canine pancreatic-specific lipase; TLI, trypsin-like immuno-reactivity; TSH, thyroid-stimulating hormone; IGF-1, insulin-like growth factor

Tabella 6 - Interpretazione delle fruttosamine sieriche nei cani diabetici

Range normale: 225-365 $\mu\text{mol/L}$
 Eccellente controllo: 350-400 $\mu\text{mol/L}$
 Buon controllo: 400-450 $\mu\text{mol/L}$
 Adeguato controllo: 450-500 $\mu\text{mol/L}$
 Scarso controllo: > 500 $\mu\text{mol/L}$
 Ipoglicemia prolungata: < 300 $\mu\text{mol/L}$
 Remissione: < 300 $\mu\text{mol/L}$

Fattori che possono influenzare i risultati:

- Ipoalbuminemia (\downarrow)
- Ipotiroidismo (\uparrow)
- Iperlipidemia (lieve \downarrow)
- Azotemia (lieve \downarrow)
- Prolungato stoccaggio del campione a temperatura ambiente (\downarrow)
- Emolisi (\downarrow)

Le fruttosamine sieriche non devono mai essere considerate l'unico indicatore del controllo glicemico, ma vanno interpretate in relazione a dati anamnestici, clinici e valori ottenuti dalla curva glicemica.

trollati, risultano iperglicemici per buona parte della giornata² (Tabella 6).

Le fruttosamine non devono mai essere considerate l'unico indicatore del controllo glicemico poiché esistono differenze sostanziali nel processo di glicazione tra individui diversi⁴⁹. Alcuni cani diabetici presentano inoltre una marcata discrepanza fra controllo glicemico e valore di fruttosamine. Le fruttosamine sieriche vanno pertanto sempre interpretate all'interno del quadro complessivo rappresentato dai dati anamnestici e clinici, in associazione ai valori ottenuti dalla curva glicemica¹.

ESAME DELLE URINE

Il monitoraggio occasionale delle urine è consigliato in soggetti diabetici che manifestano chetosi o ipoglicemie e permette di valutare, rispettivamente, la presenza di chetonuria o la persistente assenza di glicosuria. Quest'ultima potrebbe essere indicativa di un sovradosaggio insulinico, mentre la presenza di chetonuria è indicativa di carenza insulinica o insulino-resistenza e quindi suggerisce la necessità di ulteriori indagini⁵⁰. Il proprietario può essere istruito a monitorare il glucosio urinario tramite il dipstick. In caso di positività, non deve modificare il dosaggio insulinico per tentare di eliminare/ridurre la glicosuria in quanto, tale modo di agire, è stato identificato come una delle più comuni cause dell'effetto Somogyi¹. Al contrario, può essere opportuno ridurre il dosaggio insulinico in soggetti che manifestano episodi di ipoglicemia ricorrenti e assenza di glicosuria persistente¹.

MISURAZIONE DEL GLUCOSIO EMATICO**Misurazione singola**

La singola misurazione glicemica non è sufficiente per definire il controllo glicemico. Le uniche due eccezioni sono rappresentate dal suo utilizzo nei pazienti ben controllati e dall'eventuale riscontro di ipoglicemia¹. Nel primo caso, se la glicemia in prossimità della somministrazione insulinica risulta tra 180-250 mg/dl e il paziente non manifesta sintomi, è verosimile che il diabete sia ben controllato e non siano necessarie ulteriori misurazioni glicemiche. Il riscontro di un'ipoglicemia, invece, è segno di sovradosaggio e implica la necessità di ridurre il quantitativo insulinico¹.

Misurazione seriale o curva glicemica

La curva glicemica rappresenta lo strumento più importante per effettuare degli adeguamenti del dosaggio insulinico in modo razionale². 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 ore⁵⁰. 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 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 (Figura 2), i polpastrelli o la mucosa labiale⁵⁰. Le concentrazioni di glucosio ematico ottenute da sangue capillare non risultano significativamente differenti da quelle ottenu-

La curva glicemica rappresenta lo strumento più importante per effettuare degli adeguamenti del dosaggio insulinico in modo razionale; questa può essere ottenuta misurando i valori glicemici da sangue capillare attraverso glucometri portatili.

te da sangue venoso^{51,52}. La glicemia viene generalmente misurata attraverso glucometri portatili (Portable Blood Glucose Meter, PBGM), la cui accuratezza per l'utilizzo nel cane è fortemente variabile, specialmente nel caso di PBGM sviluppati per l'uomo^{53,54,55}. Alcuni PBGM ad uso umano sono sufficientemente accurati e precisi se utilizzati nel cane, tuttavia molti di essi tendono

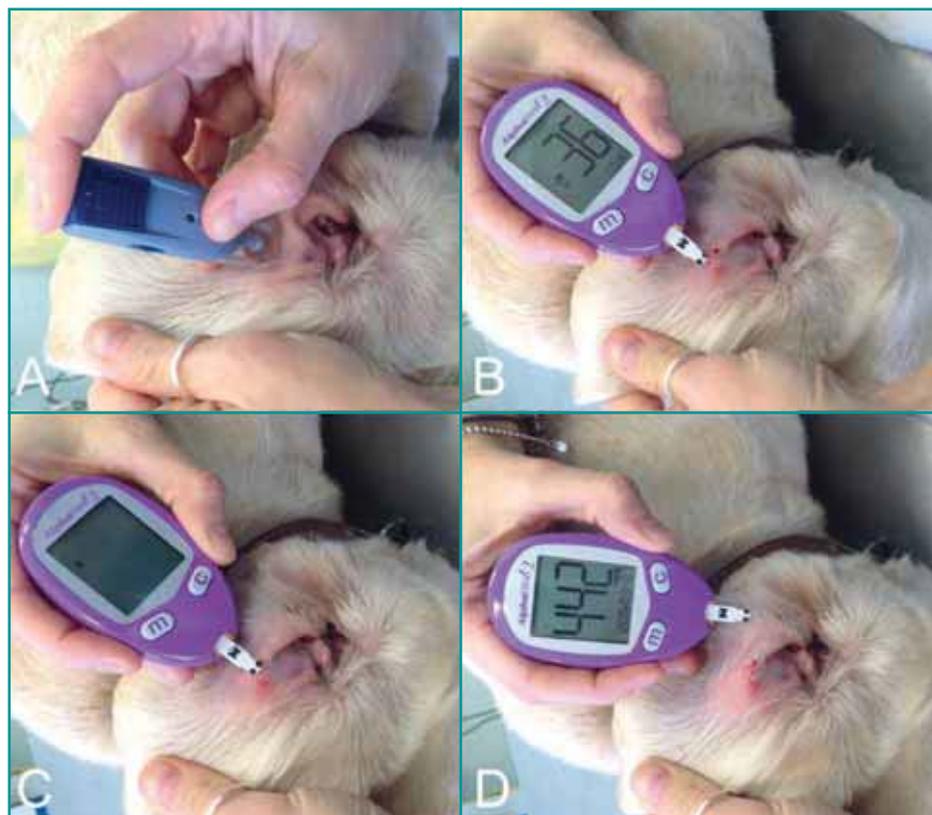


Figura 2 - Utilizzo di AlphaTRAK® per la misurazione della glicemia da sangue capillare. **A)** manualità per il prelievo di sangue capillare; **B)** goccia di sangue capillare; il numero rappresentato nel display del glucometro si riferisce al codice relativo alla specie canina; **C)** misurazione della glicemia; **D)** risultato ottenuto.

a sottostimare i valori di glucosio plasmatico¹. Un recente studio condotto nel cane ha valutato accuratezza e precisione di 9 PBGM ad uso umano secondo le nuove norme ISO 15197:2013. Nessuno dei dispositivi valutati soddisfaceva pienamente i requisiti della norma, ma l'AccuChek Aviva Nano è risultato essere la migliore opzione⁵⁶. Da qualche anno sono disponibili sul mercato anche PBGM appositamente prodotti per l'utilizzo in medicina veterinaria. Tra questi l'AlphaTRAK®, prodotto da Abbott Laboratories, ha mostrato una buona accuratezza e inoltre necessita di un campione di sangue estremamente piccolo, pari a 0,3 µL⁵⁵ (Video_02). Le variazioni di ematocrito possono influenzare questi dispositivi, nel caso dell'AlphaTRAK®, questo ha mostrato una ridotta accuratezza in pazienti con ematocrito < 30%; al contrario, PBGM di derivazione umana hanno mostrato un calo di accuratezza all'aumentare dell'ematocrito⁵⁷.



Video_02
Utilizzo di AlphaTRAK® per la misurazione della glicemia da una goccia di sangue capillare
<http://cms.scivac.it/it/v/13491/3>

MONITORAGGIO GLICEMICO A CASA

Il principale limite di una curva glicemica eseguita in clinica è rappresentato dall'influenza che lo stress legato al ricovero può avere sui valori glicemici. Il mancato riconoscimento dell'iperglicemia da stress può portare ad una erronea interpretazione di scarso controllo glicemico e potenzialmente ad un incremento del dosaggio insulinico, con un maggiore rischio di indurre stati di ipoglicemia o effetto Somogyi². Un altro limite delle curve glicemiche effettuate in clinica è il costo. Per questi motivi una valida alternativa all'ospedalizzazione può essere l'esecuzione delle curve glicemiche a casa ad opera del proprietario⁵⁸. Il monitoraggio domestico non dovrebbe essere proposto prima delle 3-4 settimane dall'inizio della terapia insulinica, in modo da lasciare tempo al proprietario di prendere dimestichezza con la patologia e con la somministrazione insulinica¹. 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, vengono inviati al veterinario per l'interpretazione degli stessi. Il monitoraggio casalingo consente valutazioni glicemiche più frequenti, associate a ripetuti adeguamenti del dosaggio insulinico e, di conseguenza, un migliore controllo glicemico⁵⁹. 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 all'effetto Somogyi¹.

Il monitoraggio casalingo consente valutazioni glicemiche più frequenti, associate a ripetuti adeguamenti del dosaggio insulinico e, di conseguenza, un migliore controllo glicemico.

INTERPRETAZIONE DELLA CURVA GLICEMICA

Le curve glicemiche permettono di determinare l'efficacia dell'insulina, il nadir del glucosio, il picco e la du-

rata d'azione dell'insulina ed infine le fluttuazioni della glicemia¹. Nei soggetti ben controllati le glicemie dovrebbero essere comprese tra 90-250 mg/dl.

L'efficacia dell'insulina viene definita come la differenza tra il valore glicemico maggiore e quello minore e deve essere interpretata alla luce del più alto valore glicemico. Una piccola differenza (es. 50 mg/dl) è accettabile se la glicemia più alta è < 220 mg/dl ma non se questa è > 300 mg/dl²⁸.

Nei soggetti ben controllati le glicemie dovrebbero essere comprese tra 90-250 mg/dl, il nadir tra 90 e 150 mg/dl e la durata d'azione dell'insulina dovrebbe essere di circa 12 ore.

Il nadir del glucosio è il valore minimo registrato durante la curva glicemica e idealmente dovrebbe essere compreso tra 90-150 mg/dl. Un nadir inferiore ai 90 mg/dl può indicare una ridotta assunzione di alimento, esercizio intenso, un sovradosaggio insulinico o una sovrapposizione dell'effetto dell'insulina tra le due somministrazioni giornaliere. Un nadir >160 mg/dl può indicare un errore nella somministrazione, un sottodosaggio dell'insulina, oppure si sta verificando la fase iperglicemica della risposta Somogyi.

La durata d'azione dell'insulina viene definita come il tempo che intercorre tra la somministrazione della stessa e il ritorno della glicemia a valori compresi tra 180 e 270 mg/dl, passando per il nadir. Se la durata è troppo breve (< 8 ore), l'animale può manifestare i segni clinici del DM; se invece risulta molto prolungata (> 14 ore), po-

trebbe verificarsi una sovrapposizione dell'effetto e manifestarsi ipoglicemia o la risposta Somogyi¹.

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 del 10-25%, sebbene nei casi di ipoglicemia sintomatica la dose debba essere ridotta di almeno il 50%¹.

MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA

I sistemi per il monitoraggio continuo della glicemia (Continuous Glucose Monitoring System, CGMS) sono comunemente utilizzati in medicina umana ed il loro utilizzo si sta diffondendo anche in medicina veterinaria⁶⁰. I CGMS sono dispositivi che, attraverso specifici sensori, rilevano per più giorni la concentrazione del glucosio interstiziale, che ben si correla con la concentrazione del glucosio sierico nel cane e nel gatto^{61,62,63}. Essi consentono di indagare la glicemia senza dover ricorrere ai prelievi di sangue capillare. Diversi dispositivi sono stati studiati in medicina veterinaria^{61,64,62,65,66,63,67,68,69}. Il principale vantaggio nell'utilizzo di questi dispositivi consiste nella capacità di identificare periodi di ipoglicemia, anche notturni, ed effetto Somogyi. Consentono inoltre di ridurre le manualità sul paziente, comportando minori sprechi di tempo per il personale, minore stress per il paziente e quindi una minore incidenza dell'iperglicemia stress-indotta. Tra i principali svantaggi vi sono invece il costo elevato, la necessità di frequenti calibrazioni, la scarsa accuratezza nei pazienti disidratati e la portata wireless limitata⁷⁰. Recentemente è stato introdotto in Europa un nuovo CGMS (Freestyle Libre, Abbott) che, rispetto ai precedenti, presenta diversi vantaggi tra cui le

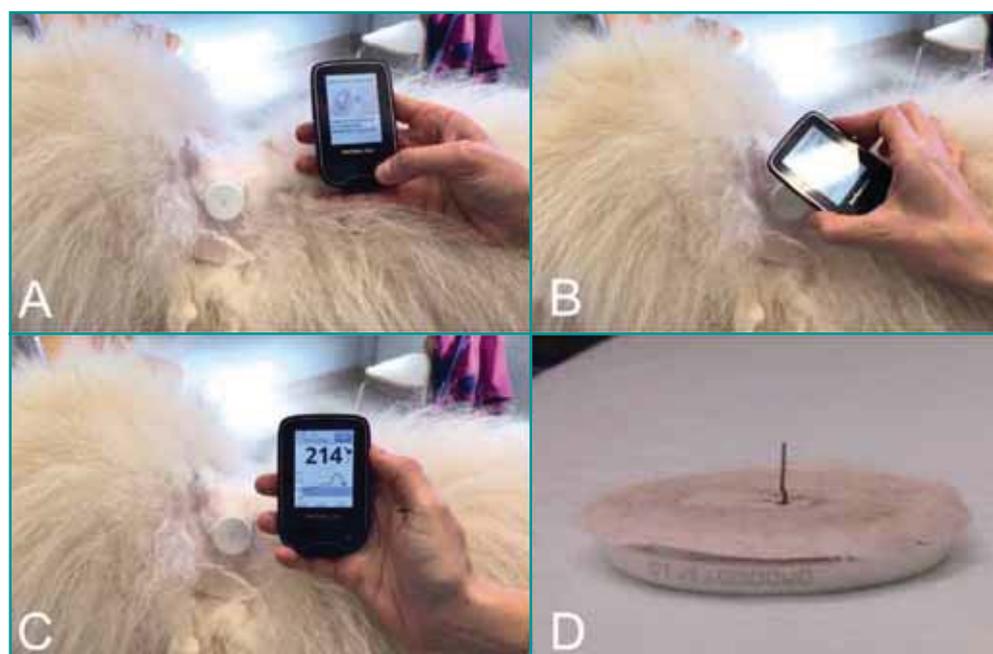


Figura 3
Utilizzo di FreeStyle Libre® come metodo di monitoraggio continuo della glicemia.
A) paziente diabetico con sensore e cerotto di rinforzo applicato;
B) avvicinamento del lettore al sensore;
C) scansione dei dati;
D) sensore rimosso dopo 14 giorni di applicazione.

I CGMS consentono di indagare la glicemia senza dover ricorrere a prelievi di sangue capillare. Il principale vantaggio nel loro utilizzo consiste nella capacità di identificare periodi di ipoglicemia, anche notturni, ed effetto Somogyi.

dimensioni ridotte, il costo più contenuto, una durata maggiore di lettura una volta applicato (14 giorni) ed infine non richiede calibrizioni. Nel cane si raccomanda l'applicazione del sensore sul collo (previa tricotomia) (Figura 3) o a livello di garrese. È bene che il sensore venga protetto da un bendaggio (Video_03). Un recente stu-

BOX 2 - CAUSE DI PERSISTENZA O RICORRENZA DEI SEGNI CLINICI

Problemi tecnici

- Errori nella manipolazione e somministrazione di insulina (es: uso di un diluente inappropriato, tecnica di miscelazione dell'insulina sbagliata, uso di un'insulina scaduta, congelata o riscaldata, tecnica di iniezione scorretta, utilizzo di siringhe inappropriate (siringhe da 40 U/ml devono essere utilizzate per le insuline veterinarie - Caninsulin® e PZI [ProZinc®] -, viceversa siringhe da 100 U/ml per le insuline umane)
- Identificazione del problema: chiedere al proprietario di portare le siringhe che adopera e farsi mostrare la tecnica da lui utilizzata, sia per la preparazione che per la somministrazione di insulina
- Se viene identificato l'errore spiegare di nuovo al proprietario l'intero procedimento e fornire assistenza fino a che non prende dimestichezza con la procedura

Sottodosaggio insulinico

- Molti cani con DM sono ben controllati con un dosaggio di insulina ≤ 1 U/kg somministrata ogni 12 ore
- Se la dose insulinica somministrata è ≤ 1 U/kg q12h e il cane manifesta i sintomi di uno scarso controllo glicemico è probabile che la dose di insulina non sia sufficiente
- Aumentare il dosaggio insulinico gradualmente del 10-25% a settimana

Sovradosaggio insulinico e risposta Somogyi

- Si deve sospettare quando in anamnesi viene riportato un buon controllo glicemico per 1-3 giorni, seguiti da diversi giorni di scarso controllo glicemico
- Diagnosi: richiede l'evidenza di ipoglicemia o una riduzione rapida della glicemia seguita da iperglicemia (> 300 mg/dl) nelle 12 ore successive (può durare fino 72h); le fruttosamine sieriche in genere risultano elevate (> 500 μ mol/l)
- Identificazione del problema: eseguire curve glicemiche seriali, meglio se eseguite a casa o tramite l'uso di CGMS (NB: non confondere con una breve durata d'azione dell'insulina)
- Se viene identificata la risposta Somogyi, la dose insulinica deve essere ridotta gradualmente (1-5 UI in relazione a taglia del cane e dose di insulina) e il proprietario deve monitorare i sintomi nei successivi 2-5 giorni
- Se non si riscontrano miglioramenti è necessaria una ulteriore riduzione del dosaggio
- Se i sintomi peggiorano: considerare altre cause di inefficacia dell'insulina (es: breve durata)

Breve durata d'azione dell'insulina

- Le insuline NPH e lenta (Caninsulin®) in alcuni soggetti possono avere una durata d'azione < 8 h
- Identificazione del problema: eseguire una curva glicemica
- Passare ad una insulina a rilascio prolungato (es: glargina, detemir, PZI) q12h (Tabella 1)

Prolungata durata d'azione dell'insulina

- Si osserva quando il nadir del glucosio si verifica a 10 ore o oltre la somministrazione di insulina
- Identificazione del problema: eseguire una curva glicemica
- Passare ad un'insulina a durata d'azione più breve o utilizzare un'insulina a rilascio prolungato q24h

Anticorpi anti-insulina

- La loro formazione si osserva più frequentemente se vengono utilizzate insuline di origine bovina o bovina/suina (oggi poco diffuse) ma può avvenire anche in cani trattati con insulina ricombinate umana, pertanto la loro formazione deve essere sospettata quando, a fronte di uno scarso controllo glicemico, non si evidenziano altre cause
- Gli anticorpi anti-insulina possono influenzare farmacocinetica e farmacodinamica dell'insulina esogena causando così uno scarso controllo glicemico
- Identificazione del problema: documentare la presenza degli anticorpi tramite test validati
- Passare ad un'insulina di origine suina (strutturalmente identica a quella canina)

Patologie concomitanti

- Si devono sospettare se la dose insulinica richiesta è elevata ($>1,5$ U/kg) e il cane non manifesta un adeguato controllo glicemico; molte patologie possono causare insulino-resistenza (Tabella 3)
- Identificazione del problema: anamnesi, esame fisico, ed eventuali indagini collaterali
- Trattare, se possibile, la patologia concomitante e considerare che il suo trattamento può ridurre l'insulino-resistenza e quindi richiedere un aggiustamento della dose insulinica



Video_03
Sensore FreeStyle Libre® protetto da un bendaggio e sua scansione tramite il lettore
<http://cms.scivac.it/it/v/13491/4>

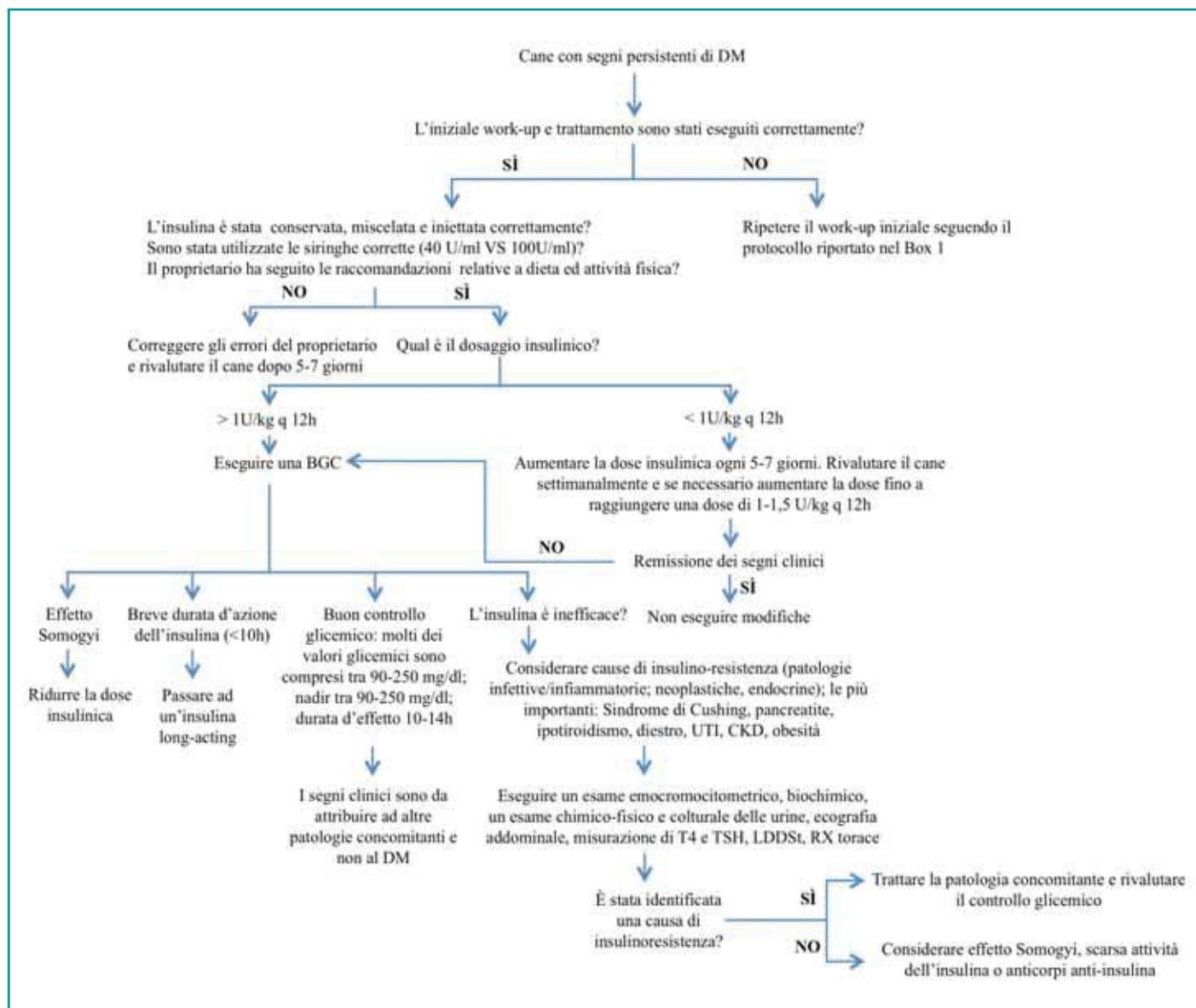
dio ha dimostrato l'accuratezza clinica di tale strumento nei cani iperglicemici e normoglicemici, mentre è risultato meno accurato per valori glicemici <100 mg/dl⁷¹. Nei soggetti con cute particolarmente spessa il sensore può non riuscire a rilevare il glucosio interstiziale.

PERSISTENZA O RICORRENZA DEI SEGNI CLINICI

La persistenza o la ricomparsa dei segni clinici è un'eventualità piuttosto comune nella gestione dei cani con DM. Nel Box 2 e nell'Algoritmo 1 vengono riportate rispettivamente le cause più comuni e l'approccio corretto a questo tipo di problematica.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori desiderano ringraziare la Dr.ssa Carla Giuditta Vecchiato per aver fornito gli esempi di razione giornaliera casalinga per cani diabetici.



Algoritmo 1 - Approccio ai cani diabetici in terapia che manifestano segni clinici persistenti. UTI, urinary tract infection; CKD, chronic kidney disease; T4, tiroxina; TSH, thyroid-stimulating hormone; LDDSt, low-dose dexamethasone suppression test.

PUNTI CHIAVE

- Il DM è una delle endocrinopatie più comuni nel cane. Al fine di ottenere un buon controllo della patologia, risultano di fondamentale importanza la terapia insulinica, la dieta e uno stretto monitoraggio glicemico.
- La terapia del DM deve porsi come obiettivi la risoluzione dei segni clinici, la prevenzione delle complicazioni, il mantenimento di un peso corporeo stabile e quindi il raggiungimento di una buona qualità di vita. Un aspetto fondamentale nella gestione del DM canino è il raggiungimento di un'ottimale "compliance" da parte del proprietario.
- Tutti i cani affetti da DM devono essere considerati insulino-dipendenti. Le insuline di prima scelta per il trattamento dei soggetti neo diagnosticati sono l'insulina lenta (Caninsulin®) o la NPH. La PZI, l'insulina glargina e la detemir devono essere prese in considerazione qualora le insuline di prima scelta diano problemi di scarsa efficacia o di breve durata d'azione.
- Nei cani neodignosticati è importante raccogliere una dettagliata anamnesi, effettuare un esame fisico accurato e delle indagini collaterali complete, al fine di scovare e poter trattare eventuali patologie concomitanti. Altrettanto rilevante risulta la sospensione di eventuali farmaci che causano insulino-resistenza.
- L'insieme dei dati ottenuti da anamnesi, esame fisico, peso corporeo, curva glicemica e valore di fruttosamine sieriche permette di definire il controllo della patologia ed eventualmente di attuare gli opportuni aggiustamenti terapeutici.

Canine diabetes mellitus: treatment and monitoring

Summary

Diabetes mellitus is one of the most common endocrine diseases in the dog. After diagnosis, it is necessary to start an insulin treatment and an appropriate dietetic management, in order to control blood glucose levels and consequently the clinical signs. The insulin requirements are affected by several factors. It is recommended to start insulin therapy with a low dose that has to be subsequently gradually increased on the basis of frequent re-evaluations. In the present review we illustrate the main therapeutic aspects and monitoring methods of canine diabetes mellitus.

BIBLIOGRAFIA

1. Fracassi F. Canine Diabetes Mellitus. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Coté E, eds. Textbook of Veterinary Internal Medicine, 8th ed. St. Louis, MO: Elsevier, 2017, pp. 1767-1781.
2. Nelson, R. W. Canine Diabetes Mellitus. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC, Behrend E. Canine and Feline Endocrinology, 4^o ed. St. Louis: Elsevier Health Sciences, 2015, pp. 213-257.
3. Guptill L, Glickman L, Glickman N. Time trends and risk factors for diabetes mellitus in dogs: analysis of veterinary medical data base records (1970-1999). The Veterinary Journal 165:240-247, 2003.
4. Fracassi F, Pietra M, Boari A *et al.* Breed distribution of canine diabetes mellitus in Italy. Veterinary Research Communications 28: 339-342, 2004.
5. Davison LJ, Herrtage ME, Catchpole B. Study of 253 dogs in the United Kingdom with diabetes mellitus. Veterinary Record 156: 467-471, 2005.
6. Martin M, O'Neill D, Church D, *et al.* An epidemiological study of diabetes mellitus in dogs attending first opinion practice in the UK. Veterinary Record 174:349, 2014.
7. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, *et al.* Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. The New England Journal of Medicine 353: 2643-2653, 2005.
8. Genuth S. Insights from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study on the use of intensive glycaemic treatment to reduce the risk of complications of type 1 diabetes. Endocrine Practice 12: 34-41, 2006.
9. Akalin S, Berntorp K, Ceriello A, *et al.* Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control. International Journal of Clinical Practice 63: 1421-1425, 2009.
10. Gilor C, K. Graves T. Synthetic insulin analogs and their use in dogs and cats. The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice 40: 297-307, 2010.
11. Fall T, Hamlin HH, Hedhammar A, *et al.* Diabetes mellitus in a population of 180,000 insured dogs: incidence, survival, and breed distribution. Journal of Veterinary Internal Medicine 21: 1209-1216, 2007.
12. Graham PA, Nash AS. How long will my diabetic dog live? BSAVA Annual Congress 1995, Cheltenham, Birmingham, UK, p. 217.
13. Davidson JK, Anderson JHJr, Chance RE. Insulin therapy. In: Davidson JK. Clinical diabetes mellitus: a problem oriented approach, 3rd ed. New York, Thieme Medical Publishers, 1991, pp. 266-332.
14. Smith LF. Species variation in the amino acid sequence of insulin. The American Journal of Medicine 40: 662-666, 1966.
15. Horn B, Mitten RW. Evaluation of an insulin zinc suspension for control of naturally occurring diabetes mellitus in dogs. Australian Veterinary Journal 78: 831-834, 2000.
16. Reiner L, Lang EH, Irvine JW, *et al.* The absorption rates of insulin, globin insulin and protamine zinc insulin labeled with radioactive iodine. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 78:352-357, 1943.
17. Davis SN. Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed. McGraw-Hill, Illinois, 2006, pp 1613-1625.
18. Lawrence MD, Archer N. Zinc protamine insulin: a clinical trial of the new preparation. The British Medical Journal 6: 487-491, 1937.
19. Sheldon B, Russell-Jones D, Wright J. Insulin analogues: an example of applied medical science. Diabetes, Obesity & Metabolism 11: 5-19, 2009.
20. Gilor C, Graves TK. Synthetic insulin analogs and their use in dogs and cats. The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice 40: 297-307, 2010.
21. Fracassi F, Corradini S, Hafner M, *et al.* Detemir Insulin for the treatment of

- diabetes mellitus in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 247: 73-78, 2015.
22. Pieber TR, Eugène-Jolchène I, Derobert E. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. The Group of HOE 901 in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 23: 157-162, 2000.
 23. Kohn WD, Micanovic R, Myers SL, *et al.* pI-shifted insulin analogs with extended in vivo time action and favorable receptor selectivity. *Peptides* 28: 935-948, 2007.
 24. Graff MR, McClanahan MA. Assessment by patients with diabetes mellitus of two insulin pen delivery system versus a vial and syringe. *Clinical Therapeutics* 20: 486-496, 1998.
 25. Davison LJ. Canine diabetes mellitus. In: Mooney CT, Peterson ME: *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*, 4th ed., British Small Animal Veterinary Association Woodrow House, 1 Telford Way, Waterwells Business Park, Queadgey, Gloucester GL2 2AB, 2012, pp. 116-132.
 26. Fracassi F, Linari G, Del Baldo F, *et al.* Comparison of lente insulin and NPH insulin therapy for the treatment of newly diagnosed diabetic dogs. Presented in abstract form at the 26th Annual European Society of Veterinary Internal Medicine Companion Animals Congress, Goteborg, Sweden, September 2016.
 27. Monroe WE, Laxton D, Fallin EA, *et al.* Efficacy and safety of a purified porcine insulin zinc suspension for managing diabetes mellitus in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19: 675-682, 2005.
 28. Reusch CE, Robben JH, Kooistra HS. *Endocrine Pancreas*. In: Rijnberk A, Kooistra HS: *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats*, 2nd ed., Schlutersche Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG, Hans-Bockler-Allee 7, 30173 Hannover, pp. 155-185, 2010.
 29. Della Maggiore AD, Nelson RW, Dennis J, *et al.* Efficacy of protamine zinc recombinant human insulin for controlling hyperglycemia in dogs with diabetes mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 26: 109-115, 2012.
 30. Fracassi F, Boretti FS, Sieber-Ruckstuhl NS, *et al.* Use of insulin glargine in dogs with diabetes mellitus. *Veterinary Record* 170: 52-55, 2012.
 31. Hess RS, Drobatz KJ. Glargine insulin for treatment of naturally occurring diabetes mellitus in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 243: 1154-1161, 2013.
 32. Gayet C, Bailhache E, Dumon H, *et al.* Insulin resistance and changes in plasma concentration of TNF α , IGF1, and NEFA in dogs during weight gain and obesity. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 88: 157-165, 2004.
 33. Yamka RM, Friesen KG, Frantz NZ. Identification of canine markers related to obesity and the effects of weight loss on the markers of interest. *The Journal of Applied Research in Veterinary Medicine* 4: 282-292, 2006.
 34. Phillips SM, Han XX, Green HJ, *et al.* Increments in skeletal muscle GLUT-1 and GLUT-4 after endurance training in humans. *American Journal of Physiology* 270 (3 Pt1): E456-462, 1996.
 35. Nishida Y, Higaki Y, Tokuyama K, *et al.* Effect of mild exercise training on glucose effectiveness in healthy men. *Diabetes Care* 24: 1008-1013, 2001.
 36. Bigliardi E, Bresciani C, Callegari D, *et al.* Use of aglepristone for the treatment of P4 induced insulin resistance in dogs. *Journal of Veterinary Science* 15: 267-271, 2014.
 37. Bennet N. Monitoring techniques for diabetes mellitus in the dog and the cat. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 17: 65-69, 2002.
 38. Briggs CE, Nelson RW, Feldman EC, *et al.* Reliability of history and physical examination findings for assessing control of glycemia in dogs with diabetes mellitus: 53 cases (1995-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 217: 48-53, 2000.
 39. Reusch CE, Leihns MR, Hoyer M, *et al.* Fructosamine. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 7: 177-182, 1993.
 40. 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.
 41. Elliott D A, 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.
 42. Kawamoto M, Kaneko JJ, Heusner AA, *et al.* Relation of fructosamine to serum protein, albumin, and glucose concentrations in healthy and diabetic dogs. *American Journal of Veterinary Research* 53: 851-855, 1992.
 43. Jensen AL. Serum fructosamine in canine diabetes mellitus. An initial study. *Veterinary Research Communications* 16: 1-9, 1992.
 44. Loste 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.
 45. Reusch CE, Tomsa K. Serum fructosamine concentration in cats with overt hyperthyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 215: 1297-1300, 1999.
 46. Reusch CE, Haberer B. Evaluation of fructosamine in dogs and cats with hypo- or hyperproteinaemia, azotaemia, hyperlipidaemia and hyperbilirubinaemia. *Veterinary Record* 148: 370-376, 2001.
 47. Reusch CE, Gerber B, Boretti FS. Serum fructosamine concentrations in dogs with hypothyroidism. *Veterinary Research Communications* 26: 531-536, 2002.
 48. 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.
 49. Reusch CE. Diabetic monitoring. In Bonagura JD, Twedt DC: *Kirk's current veterinary therapy*, ed 15, St. Louis: Elsevier, 2014: 193-199.
 50. Cook AK. Monitoring methods for dogs and cats with diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Science and Technology* 6: 491-495, 2012.
 51. 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.
 52. 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.
 53. Cohn LA, McCaw DL, Tate DJ, *et al.* Assessment of five portable blood glucose meters, a point-of-care analyzer, and color test strips for measuring blood glucose concentration in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 216: 198-202, 2000.
 54. Wess G, Reusch C. Evaluation of five portable blood glucose meters for use in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 216: 203-209, 2000.
 55. Cohen TA, Nelson RW, Kass PH, *et al.* Evaluation of six portable blood glucose meters for measuring blood glucose concentrations in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 235: 276-280, 2009.
 56. Brito-Casillas Y, Figueirinhas P, Wiebe JC, *et al.* ISO-Based Assessment of Accuracy and Precision of Glucose Meters in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28: 1405-13, 2014.
 57. Paul AE, Shiel RE, Juvet F, *et al.* Effect of hematocrit on accuracy of two point-of-care glucometers for use in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 72: 1204-1208, 2011.
 58. Casella M, Wess G, Hässig M, *et al.* Home monitoring of blood glucose concentration by owners of diabetic dogs. *Journal of Small Animal Practice* 44: 298-305, 2003.
 59. 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.
 60. Wiedmeyer CE, DeClue AE. Continuous Glucose Monitoring in Dogs and Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine* 22: 2-8, 2008.
 61. Davison LJ, Slater LA, Herrtage ME, *et al.* Evaluation of a continuous glucose monitoring system in diabetic dogs. *Journal of Small Animal Practice* 44: 435-442, 2003.
 62. 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.
 63. 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.
 64. Wiedmeyer CE, Johnson PJ, Cohn LA, *et al.* Evaluation of a continuous glucose monitoring system for use in dogs, cats, and horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 223: 987-992, 2003.
 65. Ristic JME, Herrtage ME, Walti-Lauger SMM *et al.* Evaluation of a continuous glucose monitoring system in cats with diabetes mellitus. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 7: 153-162, 2005.
 66. Affenzeller N, Benesch T, Thalhammer JG *et al.* A pilot study to evaluate a novel subcutaneous continuous glucose monitoring system in healthy Beagle dogs. *The Veterinary Journal* 184: 105-110, 2010.
 67. Affenzeller N, Thalhammer JG, Willmann M. Home-Based Subcutaneous Continuous Glucose Monitoring in 10 Diabetic Dogs. *Veterinary Record* 169: 206, 2011.
 68. Dietiker-Moretti S, Müller C, Sieber-Ruckstuhl N, *et al.* Comparison of a Continuous Glucose Monitoring System with a Portable Blood Glucose Meter to Determine Insulin Dose in Cats with Diabetes Mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25: 1084-1088, 2011.
 69. 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 Science* 75: 113-117, 2013.
 70. Surman S, Fleeman L. Continuous glucose monitoring in small animals. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice* 43: 381-406, 2013.
 71. Corradini S, Pilosio B, Dondi F *et al.* Accuracy of a flash glucose monitoring system in diabetic dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30: 983-988, 2016.