



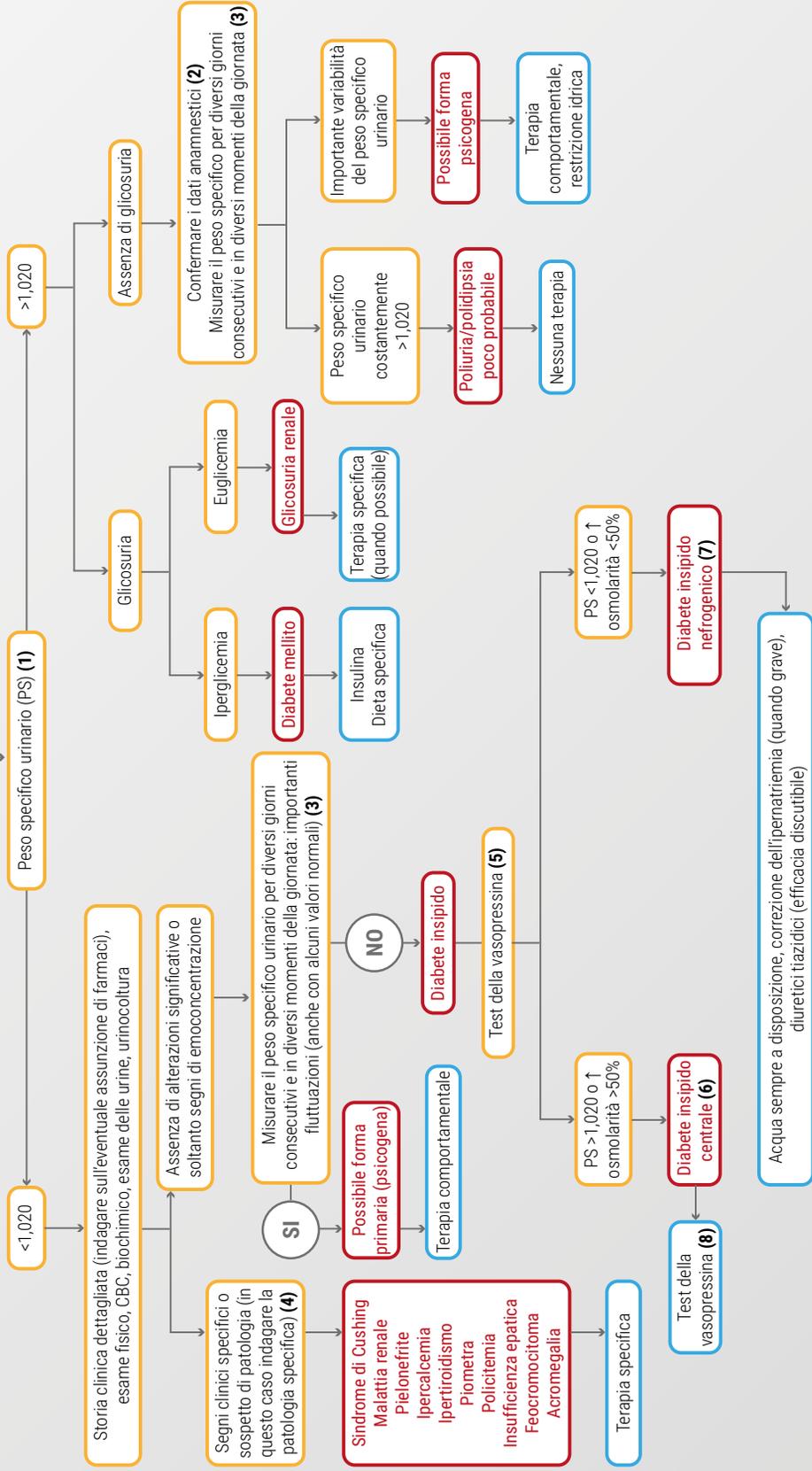
Federico Fracassi

La poliuria/polidipsia (PU/PD) è un segno clinico molto comune nei cani e nei gatti e richiede un approccio medico completo e sistematico. L'assunzione di acqua, in cani e gatti sani, è variabile e può aumentare a fronte di temperature elevate, a seguito di esercizio fisico o nel caso dell'assunzione di diete esclusivamente secche. La maggior parte degli autori definisce la polidipsia nel cane come un'assunzione di acqua >90-100 mL/kg/die, mentre nel gatto >45 mL/kg/die. Queste informazioni possono essere ottenute semplicemente chiedendo al proprietario di misurare l'acqua assunta dal proprio animale nelle 24 ore. Nei cani, la poliuria è definita come una produzione urinaria superiore a 50 mL/kg/die.

Per ovvie ragioni, è difficile oggettivare l'esatta quantità di urine prodotte. La produzione e la concentrazione urinaria sono determinate dall'interazione tra i reni, la ghiandola ipofisi e l'ipotalamo. La produzione di urine è, inoltre, influenzata dai barocettori presenti a livello atriale e di arco aortico. L'ormone antidiuretico (ADH) è il principale regolatore dell'omeostasi dell'acqua e viene prodotto dall'ipotalamo (a livello di nucleo supraottico e paraventricolare) e rilasciato dalla neuroipofisi a seguito di determinati stimoli. La sua azione avviene a livello tubulare renale, andando ad aprire i canali dell'acqua, consentendo il riassorbimento di acqua tramite gradiente osmotico e determinando la normale concentrazione delle urine. Al fine di ottenere urine adeguatamente concentrate è necessario che vi sia un'appropriata secrezione e azione dell'ADH, che almeno 1/3 dei nefroni sia funzionante e che vi sia un'elevata osmolarità a livello midollare renale.

Da un punto di vista della classificazione, è possibile definire una polidipsia primaria (con poliuria secondaria/compensatoria) o una poliuria primaria (con polidipsia secondaria/compensatoria). Le cause possono essere di derivazione centrale (encefalica/ipofisaria) o periferica (renale). Le cause di poliuria e polidipsia includono il diabete insipido centrale, il diabete insipido nefrogenico primario, il diabete insipido nefrogenico secondario, la diuresi osmotica, cause che determinano una diminuzione dell'ipertonicità della midollare renale e altre cause con un meccanismo non del tutto noto.

POLIURIA E POLIDIPSIA



PROTOCOLLO DIAGNOSTICO

1. Il peso specifico urinario è un parametro comunemente utilizzato dai veterinari nella pratica clinica. Idealmente, in associazione al peso specifico, dovrebbe essere valutata anche l'osmolarità urinaria. L'osmolarità urinaria fornisce un'indicazione più precisa della concentrazione urinaria; tuttavia, la sua correlazione con il peso specifico è molto buona.
2. Qualora il proprietario riporti la presenza di PU/PD ma il peso specifico urinario, nonostante l'assenza di glicosuria, è elevato, risulta molto importante confermare l'eccessiva assunzione di acqua (>90-100 mL/kg/die nel cane e >45 mL/kg/die nel gatto).
3. Può essere utile chiedere ai proprietari di cani (generalmente questo test non viene effettuato nel gatto) di raccogliere campioni di urine in momenti differenti della giornata (da 6-8 campioni in su) e, possibilmente, anche in giorni diversi. Il proprietario deve annotare cosa stava facendo il cane al momento della raccolta delle urine; questo può consentire l'associazione tra un eccessivo consumo di acqua e qualsiasi evento potenzialmente stressante per l'animale. Il veterinario può valutare il peso specifico urinario e l'osmolarità urinaria sui campioni di urine raccolti che il proprietario ha conservato refrigerati. Una spiccata fluttuazione dei valori (es., da 1,004 a 1,025) è fortemente suggestiva di una polidipsia primaria (psicogena), mentre in corso di patologie associate a un'insufficienza assoluta o relativa di ADH il peso specifico urinario rimane basso (generalmente ipostenurico, es., peso specifico <1,008).
4. Sulla base dei segni clinici e dei reperti clinicopatologici, dovrebbe essere impostato il protocollo diagnostico più appropriato: diagnostica per immagini a livello toracico e addominale, tramite radiografie ed ecografia (tumori, piometra, sindrome di Cushing, feocromocitoma, pielonefriti, malattie renali, patologie epatiche); calcio ionizzato (tumori, iperparatiroidismo primario, patologie granulomatose); test di stimolazione con ACTH, test di soppressione con desametasone a basse dosi, rapporto cortisolo/creatinina urinaria (sindrome di Cushing); T₄ sierico (ipertiroidismo); normetanefrina sierica o urinaria, ago-aspirato surrenalico (feocromocitoma); IGF-1 (acromegalia); acidi biliari pre- e postprandiali, ammoniemia (insufficienza epatica); TC (tumori, sindrome di Cushing).
5. In passato era molto utilizzato il test di privazione dell'acqua; questo test consiste nella rimozione di acqua all'animale, al fine di valutare se le urine si concentrano (consentendo la diagnosi di polidipsia psicogena) o meno (diabete insipido). Questo test presenta un elevato rischio di disidratazione e può indurre una grave ipernatriemia, in alcuni casi causando il collasso dell'animale; pertanto, a oggi, esso viene utilizzato soltanto a scopo di ricerca. A questo punto dell'iter diagnostico, qualora non sia stata identificata una possibile causa di PU/PD, è possibile valutare la risposta alla somministrazione di vasopressina. Devono essere somministrate una o due gocce di vasopressina sintetica (DDAVP) (generalmente sotto forma di gocce nasali a uso umano o di prodotti oftalmici) a livello di sacco congiuntivale. In alternativa, possono essere utilizzate le compresse (vedi punto 8). Le gocce dovrebbero essere somministrate ogni 8 ore e il peso specifico urinario e/o l'osmolarità urinaria dovrebbero essere valutati dopo 5-7 giorni. In corso di diabete insipido centrale (neurogenico) le urine si concentrano, mentre nella forma nefrogenica rimangono diluite.

DIAGNOSI

6. Il diabete insipido centrale (neurogenico) è causato da una carenza di ADH. Esso può essere congenito o acquisito. Nel secondo caso la causa può essere un tumore cerebrale, un trauma cranico, una patologia granulomatosa o un processo di natura immuno-mediata.
7. Il diabete insipido nefrogenico può essere: 1) congenito, causato dall'agenesia di recettori per l'ADH o di acquaporine; 2) acquisito, per esempio, come risultato di un danno tubulare di natura tossica o infettiva (es., conseguenza di pielonefriti).

TERAPIA

8. DDAVP è un analogo sintetico dell'ADH. La terapia iniziale è costituita da una dose di 0,05 mg PO q12h per cani <5 kg e gatti, 0,1 mg PO q12h per cani con peso compreso tra 5 e 20 kg, 0,2 mg PO q12h per cani >20 kg, fino a un massimo di 0,4 mg/kg q8h. Qualora queste dosi non siano sufficienti a controllare la PU/PD, è possibile valutare la somministrazione q8h. Se necessario, può essere anche utilizzata la via congiuntivale o sottocutanea.

LETTURE CONSIGLIATE

- Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncrieff JCR, Behrend E (editors). Canine and Feline Endocrinology 4th edition. St. Louis, Elsevier, 2015.
- Rijnberk A, Kooistra HS. Protocols and function tests. In Rijnberk A, Kooistra HS (editors). Clinical Endocrinology of Dogs and Cats. Hannover, Schlütersche, 2010, pp 305-314.



Federico Fracassi e Lucy Davison

L'ipoglicemia viene definita come una concentrazione di glucosio ematico inferiore a 60 mg/dL (3,5 mmol/L). In cani e gatti sani, la glicemia viene mantenuta all'interno dei range di normalità grazie a complessi meccanismi neuroendocrini e cellulari collegati tra loro. L'omeostasi dei carboidrati è mantenuta tramite l'interazione tra l'assorbimento dell'alimento, il deposito e il rilascio a livello epatico e l'effetto dei principali ormoni che controllano la glicemia (insulina e glucagone). Il fegato ha un ruolo di deposito per il glucosio, che è immagazzinato sotto forma di glicogeno e può essere liberato a seguito della glicogenolisi o tramite mobilizzazione degli acidi grassi o degli aminoacidi (gluconeogenesi). Oltre all'insulina e al glucagone sono coinvolti nel controllo glicemico anche altri ormoni, tra cui glucocorticoidi, ormoni tiroidei, catecolamine e progesterone, i quali aumentano il rilascio del glucosio dal fegato o agiscono sulla risposta cellulare all'insulina. Il glucosio è la prima fonte di energia dell'organismo; in particolare, il sistema nervoso centrale non è in grado di sintetizzare e immagazzinare glucosio e, pertanto, è completamente dipendente dalle concentrazioni di glucosio plasmatico.

Per questo motivo, una condizione di neuroglicopenia conduce all'insorgenza di sintomi neurologici di origine centrale, tipicamente caratterizzati da letargia, tremori, depressione, atassia o, nei casi più gravi, crisi convulsive e coma. Nonostante ciò, le manifestazioni cliniche dipendono dalla durata e dall'intensità dell'evento ipoglicemico; i segni clinici sono generalmente evidenti quando la glicemia scende sotto i 45 mg/dL (2,5 mmol/L). I cani possono rimanere comunque asintomatici con valori di glicemia inferiori a 45 mg/dL (2,5 mmol/L); solitamente, più rapido è il calo della glicemia, più è probabile che si sviluppino segni clinici. I sintomi dell'ipoglicemia variano da lievi tremori, alterazioni del comportamento e letargia, ad atassia, collasso, convulsioni e morte dell'animale. I segni clinici possono essere acuti o progredire nel tempo. Una condizione di ipoglicemia può originare a partire da diversi meccanismi, quali un eccessivo consumo di glucosio da cellule sane o neoplastiche (insulinoma o neoplasie secernenti fattori di crescita insulino-simili [IGF-2]), anomalie della gluconeogenesi epatica e/o glicogenolisi, carenza di ormoni controregolatori (es., ipoadrenocorticismo), insufficiente apporto di glucosio tramite la dieta (soprattutto negli animali giovani) oppure una combinazione di più meccanismi. Inoltre, l'ipoglicemia può derivare dalla somministrazione o dall'ingestione di farmaci o tossine quali insulina, sulfonilurea e xilitolo. La miglior terapia per l'ipoglicemia è sempre quella volta a risolvere la causa scatenante.

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO

2. Il rilievo di un valore basso di glicemia può essere anche di natura artefattuale e può derivare da un intervallo di tempo troppo lungo tra il prelievo di sangue e la separazione del plasma o del siero; gli eritrociti, infatti, sono in grado di consumare glucosio e la sua diminuzione nel sangue è di 7-10 mg/dL/h (0,4-0,5 mmol/L/h). Molti glucometri a uso umano tendono a sottostimare il reale valore di glicemia del cane e del gatto.
6. Se non viene identificata alcuna causa di ipoglicemia, può essere utile eseguire un test di stimolazione con ACTH, anche in cani normokaliemici e normonatriemici. Può essere altresì utile la misurazione del cortisolo basale. Un valore di cortisolo basale >2 µg/dL esclude l'ipoadrenocorticismo. Se il cortisolo basale è <2 µg/dL è necessario eseguire sempre un test di stimolazione con ACTH per confermare o escludere questa patologia.
7. Le fruttosamine sono albumine glicosilate che riflettono il valore medio di glucosio ematico nelle 1-2 settimane precedenti. Una condizione di ipoglicemia persistente può portare a una diminuzione della concentrazione di fruttosamine. A volte i pazienti ipoglicemici cronici possono tuttavia avere fruttosamine nella norma.

DIAGNOSI

3. Un paziente diabetico che riceve insulina è a rischio di sviluppo di ipoglicemia in corso di tre scenari. Il primo, per un accidentale sovradosaggio di insulina; il secondo, in corso di somministrazione insulinica in un paziente che non ha assunto calorie sufficienti (es., inappetenza, vomito); e il terzo, quando ricomincia ad aumentare la concentrazione di insulina endogena o la sensibilità a essa (remissione diabetica o risoluzione della causa di insulino-resistenza) e il trattamento con insulina esogena non è più necessario. La remissione dal diabete è molto più probabile nei gatti e rara nel cane. In caso di massivo sovradosaggio insulinico l'ipoglicemia può durare anche diversi giorni e può richiedere un trattamento intensivo con un'infusione continua di glucosio e un attento monitoraggio elettrolitico.
4. I farmaci ipoglicemizanti orali, quali metformina, sulfonilurea e glipizide, utilizzati nel trattamento del diabete di tipo 2 nell'uomo e, in alcuni casi, nei gatti diabetici, possono essere causa di ipoglicemia qualora ingeriti. I dolcificanti artificiali quali lo xilitolo, comunemente presenti nei prodotti "sugar-free" come i chewing gum, possono causare sintomi di ipoglicemia, andando a stimolare il rilascio di insulina dalle cellule beta.
5. Gli animali giovani o neonati sono a elevato rischio di sviluppo di ipoglicemia durante le ore di digiuno. Ciò è dovuto al limitato stoccaggio di glicogeno a livello epatico, alla scarsa massa muscolare e alla mancanza di tessuto adiposo e al ridotto utilizzo di acidi grassi liberi come risorsa alternativa. Una condizione simile può essere riscontrata nei cani di taglia toy.
8. I tumori funzionali originanti dalle cellule beta delle isole pancreatiche sono generalmente tumori maligni che secernono insulina e vengono chiamati insulinomi. È comune il riscontro di metastasi al momento della diagnosi. I siti più comuni di diffusione tumorale sono i vasi linfatici e i linfonodi regionali (duodenali, mesenterici, epatici e splenici), il fegato e l'omento peripancreatico. Le metastasi polmonari sono poco comuni.

9. La nesidioblastosi (sindrome ipoglicemica di origine pancreatica non secondaria a insulinoma) è una sindrome congenita o acquisita che sempre più frequentemente viene diagnosticata nelle persone. È secondaria a ipertrofia non neoplastica delle cellule beta e/o un'iperplasia pancreatica focale o diffusa. Questa condizione è stata descritta anche nel cane e nel gatto e la diagnosi viene ottenuta basandosi sull'esame istopatologico del pancreas. La pancreatectomia parziale rappresenta il trattamento di scelta.

TERAPIA

1. Nel trattamento d'urgenza dell'ipoglicemia nei pazienti affetti da insulinoma (o sospetto insulinoma) è preferibile evitare l'infusione di glucosio per via endovenosa, poiché può indurre un ulteriore rilascio di insulina da parte del tumore e condurre a un rebound dell'iperglicemia. In presenza di insulina, il glucosio e il potassio sono co-trasportati all'interno delle cellule; negli animali ipoglicemici che ricevono glucosio è pertanto importante monitorare la possibile ipokaliemia che, se presente, va prontamente trattata.
10. Nel caso di ipoadrenocorticismo senza inversione elettrolitica è possibile somministrare glucocorticoidi senza supplementare anche i mineralcorticoidi. La quota fisiologica di glucocorticoidi può essere rimpiazzata mediante la somministrazione di prednisolone a 0,1-0,5 mg/kg/die.
11. La rimozione chirurgica tempestiva rappresenta il punto cardine della terapia. Qualora l'approccio chirurgico venga rifiutato e si opti per una terapia medica sono raccomandati pasti piccoli e frequenti, ridotta attività fisica e la somministrazione di prednisolone a 0,5 mg/kg PO q24h.
12. Il diazossido è un derivato della benzotiadiazina, la cui funzione è quella di inibire la secrezione di insulina. Esso promuove la glicogenolisi e la gluconeogenesi inibendo la captazione di glucosio da parte dei tessuti. Circa il 70% dei cani risponde a una dose di diazossido tra 10 e 40 mg/kg/die PO q12h o q8h. È opportuno cominciare con il dosaggio minimo, per poi aumentarlo gradualmente.
13. L'inibitore multi-target della tirosinchinasi (toceranib) è stato recentemente valutato in 30 cani affetti da insulinoma. L'intervallo di tempo mediano libero da progressione di malattia e il tempo di sopravvivenza complessivo erano rispettivamente di 561 giorni (intervallo di confidenza del 95%: 246-727 giorni) e di 656 giorni (intervallo di confidenza del 95%: 310-1045 giorni).

LETTURE CONSIGLiate

- Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncrieff JCR, Behrend E (editors). *Canine and Feline Endocrinology* 4th edition. St. Louis, Elsevier, 2015.
- Schoeman JP. Hypoglycemia. In Feldman EC, Fracassi F, Peterson ME (editors). *Feline Endocrinology*. Milan, Edra, 2019, pp 579-591.
- Sheppard-Olivares S, Bello NM, Johannes CM, et. al. Toceranib phosphate in the management of canine insulinoma: A retrospective multicentre study of 30 cases (2009-2019). *Vet Rec Open*. 20; e27, 2022