

La chetoacidosi diabetica nel cane e nel gatto



La chetoacidosi diabetica (DKA) è una grave complicazione del diabete mellito. Nonostante le conoscenze inerenti la fisiopatologia della DKA siano in continua espansione e nonostante l'applicazione di nuove strategie di trattamento per le complicazioni ad essa connesse, la chetoacidosi diabetica rimane una malattia difficile da trattare. Ciò è dovuto, in parte, all'effetto deleterio che la DKA esercita su numerosi sistemi e apparati, oltre che alla frequente associazione a patologie concomitanti, spesso gravi, che sono responsabili dell'alta percentuale di mortalità. Tuttavia, attuando una strategia terapeutica adattata al singolo individuo e monitoraggi frequenti delle variabili cliniche e clinicopatologiche la probabilità di successo terapeutico è elevata.



Eleonora Malerba*,
Med Vet



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

INTRODUZIONE

La chetoacidosi diabetica (DKA) è una complicanza acuta e potenzialmente fatale del diabete mellito (DM), tipicamente caratterizzata dalla triade iperglicemia, chetosi e acidosi metabolica¹. Il meccanismo patogenetico che ne sta alla base è la carenza assoluta o relativa di insulina, responsabile della ridotta capacità dei tessuti periferici di utilizzare il glucosio². In condizioni di deficit energetico, infatti, si instaurano dei meccanismi ormonali che portano alla sintesi dei corpi chetonici (CC; acetoacetato, betaidrossibutirrato e acetone), molecole prodotte a livello epatico e derivanti dal metabolismo degli acidi grassi. I CC costituiscono una fonte di energia alternativa al glucosio quando questo non è prontamente disponibile. Il controllo sui meccanismi che regolano la chetogenesi è subordinato all'attività di ormoni quali insulina e glucagone, ma anche all'influenza dei cosiddetti "ormoni controregolatori del glucosio" (catecolamine, cortisolo e ormone della crescita), i quali, oltre ad esercitare un'azione diretta sulla sintesi dei CC, sono anche responsabili del fenomeno dell'insulinoresistenza. La produzione di questi ormoni aumenta in un'ampia varietà di patologie o in corso di situazioni stressanti per l'organismo e, sebbene il loro ruolo sia inizialmente difensivo, in corso di DKA questi contribuiscono a peggiorare

l'iperglicemia e la chetone-mia già indotte dalla carenza insulinica². Quando la concentrazione plasmatica di glucosio e CC supera la soglia di riassorbimento da parte dei tubuli renali, queste molecole rimangono nelle urine inducendo una grave diuresi osmotica. Essendo i CC degli anioni, la loro persistenza nelle urine induce l'escrezione di ioni positivi (sodio, potassio, calcio e magnesio) che si accumulano all'interno dei tubuli impedendo il riassorbimento di acqua. Le conseguenze sono un'ipovolemia e ipoperfusione tissutale associate ad un'ipertonicità del fluido del compartimento extracellulare².

La produzione di CC nel fegato è associata alla formazione di idrogenioni e quando la loro concentrazione è tale da saturare i sistemi tampone dell'organismo si instaura un'acidosi metabolica. Questa condizione comporta sintomi quali vomito, diarrea, anoressia e conseguente ulteriore perdita di liquidi. L'ipovolemia peggiora la perfusione tissutale, specialmente a livello renale dove riduce il tasso di filtrazione glomerulare e quindi anche la capacità di eliminare glucosio e idrogenioni. L'iperosmolarità secondaria all'iperglicemia si autoalimenta aggravando la diuresi osmotica e causa contestualmente una

disidratazione cellulare, conseguente al passaggio di acqua dall'interno all'esterno delle cellule, responsabile dell'ottundimento del sensorio dei pazienti chetoacidotici². Queste gravi conseguenze metaboliche della DKA, quali grave acidosi, diuresi osmotica, iperosmolarità, disidratazione e alterazioni elettrolitiche, possono risultare fatali per il paziente.

Queste gravi conseguenze metaboliche della DKA, quali grave acidosi, diuresi osmotica, iperosmolarità, disidratazione e alterazioni elettrolitiche, possono risultare fatali per il paziente.

ASPETTI CLINICI E DIAGNOSTICI DELLA CHETOACIDOSI DIABETICA

Segnalamento, anamnesi e reperti clinici

La DKA insorge più frequentemente in cani e gatti con DM non ancora diagnosticato, meno comunemente anche in soggetti già trattati con terapia insulinica per problematiche connesse al regime di trattamento (dosaggio inadeguato, errori nella procedura di somministrazione o di conservazione dell'insulina) oppure qualora sopraggiungano delle patologie concomitanti. In quest'ultimo caso, riconoscere e trattare tempestivamente tali patologie è di fondamentale importanza affinché il trattamento della DKA si concluda con successo. Le patologie più spesso associate alla DKA nella specie felina sono pancreatite acuta, lipidosi epatica, infezione delle vie urinarie, malattia renale cronica, altre infezioni batteriche o virali e neoplasie^{3,4}; nel cane sono pancreatite acuta, infezioni batteriche e neoplasie¹. Oltre a queste, vanno considerate altre condizioni in grado di determinare insulinoresistenza tra cui le più comuni sono la Sindrome di Cushing (cane) o la somministrazione di corticosteroidi (cane e gatto), l'ipertiroidismo (gatto) e il diestro (nelle cagne intere). L'iperprogesteronemia che caratterizza la fase diestrale determina una potente condizione di insulinoresistenza tramite la produzione di ormone della crescita (GH) da parte del tessuto mammario. Nel caso in cui questa condizione sia confermata, è consigliato ricorrere all'utilizzo dell'aglepristone, un antagonista del progesterone. Quest'ultimo deve essere somministrato alla dose di 10 mg/kg SC q24h per 2 somministrazioni; non appena risolta la DKA, è opportuno procedere con l'ovarioisterectomia⁵.

Il segnalamento dei pazienti chetoacidotici ricalca quello dei diabetici non chetoacidotici. In genere la DKA insorge in soggetti di media età o anziani, non presenta predisposizione di razza, mentre relativamente al sesso sem-

brerebbe essere più frequente nelle femmine per la specie canina e nei maschi per la specie felina².

I rilievi anamnestici possono spaziare dai comuni poliuria/polidipsia, polifagia e perdita di peso (spesso sottovalutati dai proprietari) ai più evidenti anoressia, vomito e letargia, la cui gravità è direttamente correlata all'entità dell'acidosi metabolica e al tipo di patologia concomitante.

Reperti clinici comunemente riscontrati includono letargia, disidratazione, tachipnea, tachicardia, debolezza, un forte odore di acetone del respiro, il quale spesso è lento e profondo (respiro di Kussmaul) in funzione della gravità dell'acidosi. Altre alterazioni possono variare in funzione della patologia concomitante. Una scrupolosa indagine anamnestica e un attento esame fisico sono necessari per svelare sintomi trascurabili per il proprietario e per riconoscere eventuali patologie concomitanti.

Una scrupolosa indagine anamnestica e un attento esame fisico sono necessari per svelare sintomi trascurabili per il proprietario e per riconoscere eventuali patologie concomitanti.

Alterazioni clinico-patologiche

La diagnosi di DM prevede la presenza di determinati segni clinici (poliuria/polidipsia, polifagia, perdita di peso) e la documentazione di uno stato di iperglicemia persistente associato a glicosuria. Il riscontro di chetone-mia/chetonuria riflette uno stato di chetosi e la valutazione dello stato acido-base consente la differenziazione tra chetosi diabetica (DK) e DKA.

Le strisce reattive urinarie forniscono una stima semi-quantitativa dell'acetoacetato (AcAc) e acetone urinari, ma non sono in grado di rilevare la presenza del betaidrossibutirrato (BHB). Quest'ultimo viene prodotto a partire dall'AcAc in presenza di idrogenioni, quindi più grave è lo stato di acidosi maggiore sarà la quantità di BHB circolante a scapito dell'AcAc. Ciò comporta che la chetonuria valutata mediante strisce reattive non riflette il reale stato acido-base del paziente e, inoltre, potrebbe dare esiti negativi in stadi precoci di DK o DKA². Inoltre, una volta iniziato il trattamento insulinico, si assiste ad una complessiva riduzione dei livelli di corpi chetonici circolanti e ad una contemporanea conversione del BHB in AcAc⁶. Per questi motivi le concentrazioni di AcAc urinario vengono considerate un parametro tardivo per valutare la risoluzione della chetosi; viceversa la concentrazione del BHB ematico risulta essere meglio correlata con la gravità dell'acidosi⁷.

In commercio sono disponibili dei glucometri/chetometri portatili (Precision Xtra, Abbott; Optium Xceed, Abbott; Belua, Wellion Vet) che misurano la concentrazione ematica di BHB (Video 1). Un valore di 3,8



Video_01
Procedura per la misurazione del BHB
mediante chetometro portatile Optium
Xceed, Abbott.
<http://cms.scivac.it/it/v/13657/1>

mmol/L nel cane (sensibilità 70%, specificità 92%) e di 2,55 mmol/L nel gatto (sensibilità 94%, specificità 68%) sono stati definiti come cutoff per diagnosticare uno stato di chetoacidemia^{8,9}.

La tipologia e la gravità degli squilibri metabolici che si

Un valore di 3,8 mmol/L nel cane (sensibilità 70%, specificità 92%) e di 2,55 mmol/L nel gatto (sensibilità 94%, specificità 68%) sono stati definiti come cutoff per diagnosticare uno stato di chetoacidemia.

instaurano in corso di DKA possono essere molto variabili da un caso all'altro in funzione del tempo intercorso da quando la patologia si è stabilita, dalla risposta soggettiva dell'organismo e dalla presenza di patologie concomitanti. Per confermare il sospetto diagnostico di DKA e per impostare un protocollo terapeutico mirato al singolo individuo, sono assolutamente indispensabili la misurazione della glicemia, la valutazione della chetonemia/chetonuria, l'esame emogasanalitico comprendente anche le concentrazioni elettrolitiche (sodio e potassio) e l'Anion Gap, l'esame chimico-fisico delle urine, l'azotemia (urea e creatinina), la fosfatemia e l'osmolarità sierica. L'Anion Gap rappresenta la concentrazione degli anioni plasmatici non misurati, quali lattati, acidi uremici (fosfati, solfati) e chetoacidi; pertanto la misurazione di questo parametro in corso di

DKA riflette, anche se in maniera poco precisa, la concentrazione circolante di corpi chetonici.

A completamento dell'iter diagnostico e al fine di identificare la presenza di eventuali patologie concomitanti, è sempre consigliato effettuare un esame emocromocitometrico, un profilo biochimico, un esame batteriologico delle urine prelevate per cistocentesi, un esame ecografico dell'addome e la lipasi pancreatica-specifica quando vi sia il sospetto di pancreatite. Nella Tabella 1 sono elencate le più comuni alterazioni clinicopatologiche di cani e gatti con DKA.

TERAPIA

L'approccio terapeutico è molto differente a seconda che il paziente si trovi in una condizione di chetoacidosi oppure di semplice chetosi diabetica.

La *chetosi diabetica* può essere individuata in pazienti con diabete mellito neodiagnostico ma anche in pazienti già diabetici e sottoposti a terapia insulinica. In quest'ultimo caso, lo sviluppo di una condizione di cheto-

Tabella 1 - Alterazioni clinicopatologiche generalmente riscontrate in cani e gatti con chetoacidosi diabetica

Alterazioni clinicopatologiche	Cane (Hume et al., 2006)	Gatto (Cooper et al., 2015)
Iperglicemia	98%	91%
Glicosuria	100%	-
Chetonemia/chetonuria	100%	100%
Acidosi metabolica	100%	100%
Riduzione dei bicarbonati	93%	96%
Riduzione della CO ₂	84%	84%
Aumento dell'Anion Gap	77%	99%
Aumento dell'osmolarità plasmatica calcolata	53%	51%
Leucocitosi neutrofilica	66%	54%
Left shift (neutrofilia immatura, in corso di setticemia)	62%	22%
Monocitosi	54%	38%
Anemia	52%	35%
Emoconcentrazione	1%	3%
Aumento dell'aspartato amino transferasi (AST)	65%	96%
Aumento dell'alanina amino transferasi (ALT)	57%	54%
Aumento della fosfatasi alcalina (SAP)	97%	25%
Aumento della gamma glutamil transferasi (GGT)	41%	7%
Aumento della bilirubina	20%	59%
Ipercolesterolemia	47%	61%
Iponatremia	54%	35%
Ipokaliemia	45%	58%
Ipocloremia	59%	87%
Ipocalcemia	86%	71%
Ipofosfatemia	29%	33%
Aumento della creatinina	18%	30%
Infezione del tratto urinario	20%	14%

si è da attribuire ad una inefficacia della terapia insulinica (a causa di problemi connessi al regime di trattamento), allo sviluppo di patologie concomitanti in grado di determinare insulinoresistenza, oppure ad entrambe le condizioni. La presentazione clinica di questi pazienti è caratterizzata dai segni clinici di un diabete mellito non controllato ma in assenza di malattia sistemica. I soggetti che mantengono un discreto appetito e non risultano estremamente depressi o disidratati possono essere gestiti direttamente con le insuline utilizzate per la gestione diabetica nel lungo periodo (NPH, insulina lenta, PZI, glargina, detemir). L'approccio terapeutico al paziente in chetosi maggiormente instabile (depressione, forte disappetenza/anoressia, marcata disidratazione) prevede la somministrazione per via sottocutanea di insulina cristallina regolare a breve durata d'azione al dosaggio iniziale di 0,1-0,2 U/kg ogni 8 ore. Per minimizzare il rischio di fenomeni ipoglicemici, il paziente deve essere alimentato con gli stessi intervalli di tempo somministrando un terzo della razione giornaliera della dieta². I monitoraggi di glicemia e chetonemia/chetonuria sono fondamentali per valutare la risposta clinica del paziente ed effettuare eventuali adeguamenti nel dosaggio insulinico. Generalmente questa gestione richiede dalle 48 alle 96 ore per la correzione dello stato di idratazione e della chetosi; tempistiche maggiori possono essere suggestive della presenza di una patologia concomitante (es. pancreatite cronica). Una volta risolta la chetosi, si attua il passaggio ad una terapia insulinica di mantenimento (NPH, insulina lenta, PZI, glargina, detemir).

Ben diversa è la presentazione clinica, e quindi l'approccio terapeutico, dei pazienti con *chetoacidosi diabetica*. Questi ultimi presentano segni clinici di malattia sistemica (es. letargia, anoressia e/o vomito), all'esame fisico si evidenziano disidratazione, depressione, astenia ed è presente una grave acidosi metabolica. L'obiettivo del trattamento del paziente in DKA consiste nel correggere l'acidosi metabolica ripristinando le perdite di acqua ed elettroliti, ed interrompendo i processi di lipolisi, chetogenesi e gluconeogenesi a livello epatico tramite la somministrazione di insulina e glucosio. Per garantire il successo terapeutico è fondamentale anche l'identificazione e il trattamento di eventuali fattori predisponenti o patologie concomitanti. Ciò potrebbe implicare delle modificazioni nel protocollo terapeutico o la somministrazione di terapie aggiuntive specifiche (Tabella 2); tuttavia, essendo il trattamento insulinico indispensabile per la risoluzione della DKA, esso non dovrebbe mai essere ritardato o interrotto a causa delle patologie concomitanti. Nei casi in cui non sia possibile ottenere rapidamente una diagnosi e, quindi, impostare l'opportuna terapia (ad esempio in caso di Sindrome di Cushing), il clinico dovrà considerare una minore efficacia del protocollo terapeutico e una risoluzione più lenta della DKA.

A causa delle importanti variazioni biochimiche e osmolari che subisce un organismo in chetoacidosi, una terapia troppo aggressiva può essere controproducente. Conoscere le alterazioni metaboliche (soprattutto pH, elettroliti e glicemia) presenti alla diagnosi e le loro modificazioni durante il corso della terapia permette al cli-

Tabella 2 - Principali patologie concomitanti/scatenanti riscontrate in pazienti con DKA e terapie associate

Patologia concomitante/scatenante	Terapie associate
Pancreatite	Fluidoterapia (soluzioni cristalloidi e/o colloidali) Terapia antibiotica Terapia analgesica Trattamento della CID (plasma o sangue intero) Terapia con antiemetici e gastroprotettori Dieta povera di grassi
Infezioni batteriche	Terapia antibiotica specifica
Insufficienza renale	Fluidoterapia Monitoraggio dell'output urinario mediante cateterismo Terapia con diuretici (furosemide, mannitolo, dopamina)
Lipidosi epatica, epatite o colangioepatite	Fluidoterapia Terapia antibiotica Epatoprotettori Lattulosio (in caso di encefalopatia epatica) Dieta specifica Applicazione di un sondino esofageo in caso di anoressia in assenza di vomito Nutrizione parenterale in caso di anoressia in presenza di vomito
Iperadrenocorticismo	La diagnosi deve essere posticipata a quando il paziente è stabile, non viene applicata alcuna terapia specifica

nico di scegliere il tipo di fluido più idoneo a sopperire alle carenze idriche ed elettrolitiche del soggetto, se e quanto supplementare gli elettroliti (potassio e fosforo) tenendo in considerazione che, una volta iniziata la terapia insulinica, le loro concentrazioni subiranno un ulteriore calo conseguentemente allo shift intracellulare, e infine quanto aggressivi essere con la terapia fluida ed insulinica senza correre il rischio di una brusca riduzione dell'osmolarità plasmatica e quindi di edema cerebrale. Una lenta ma progressiva normalizzazione dei parametri alterati in un periodo di 24-48 ore garantisce una maggiore percentuale di successo.

FLUIDOTERAPIA

La terapia fluida, sebbene non sia sufficiente a sopprimere i processi di chetogenesi^{10,11}, rappresenta comunque un tassello fondamentale della terapia del paziente chetoacidotico. Gli obiettivi sono: (1) ripristinare e mantenere un normale bilancio idrico necessario per garantire un adeguato output cardiaco, una pressione sanguigna idonea e per assicurare un'opportuna perfusione tissutale, specialmente a livello renale; (2) correggere il deficit di sodio e potassio; (3) prevenire e trattare le alterazioni elettrolitiche indotte dalla terapia insulinica; (4) ridurre la glicemia mediante una maggiore escrezione renale di glucosio e di ormoni diabetogeni².

L'inizio della fluidoterapia deve precedere di 2 o più ore l'inizio della terapia insulinica al fine di minimizzare le complicazioni connesse a quest'ultima. Infatti, una riduzione graduale della glicemia insieme all'apporto di sodio evitano il rischio di una riduzione troppo repentina dell'osmolarità del compartimento extracellulare, minimizzando il passaggio di acqua a livello intracellulare e quindi l'insorgenza di edema cerebrale¹².

Tipologia e quantità di fluidi

La scelta della tipologia di fluido dipende dallo stato elettrolitico e osmolare del paziente oltre che dalla concentrazione di glucosio nel sangue (Figura 1).

In caso di grave iponatremia (< 130 mEq/L) il fluido di prima scelta è la soluzione fisiologica 0,9%¹³ cui deve essere apportata un'adeguata integrazione di potassio² (Tabella 3). Tuttavia, tale soluzione non possiede proprietà tampone e, anzi, potrebbe causare un'acidosi metabolica ipercloremica¹³. Pertanto, per evitare tale complicazione e nei pazienti con iponatremia lieve (> 130 mEq/L) si può ricorrere a soluzioni cristalloidi isotoniche a debole azione tampone quali Ringer (lattato o acetato), Plasma-Lyte 148 e Normosol-R^{12,13}. Una controindicazione all'utilizzo di soluzioni contenenti lattato dipende dal fatto che questa molecola viene metabolizzata a livello epatico con un meccanismo simile a quello dei chetoni. Pertanto, in condizioni di iperchetonemia, il metabolismo del lattato sarà rallentato mentre la sua concentrazione ematica crescerà determinando una maggiore escrezione renale di sodio e potassio¹⁴. Tuttavia questa controindicazione sembra esclusivamente teorica e nella esperienza degli autori non sono state rilevate com-

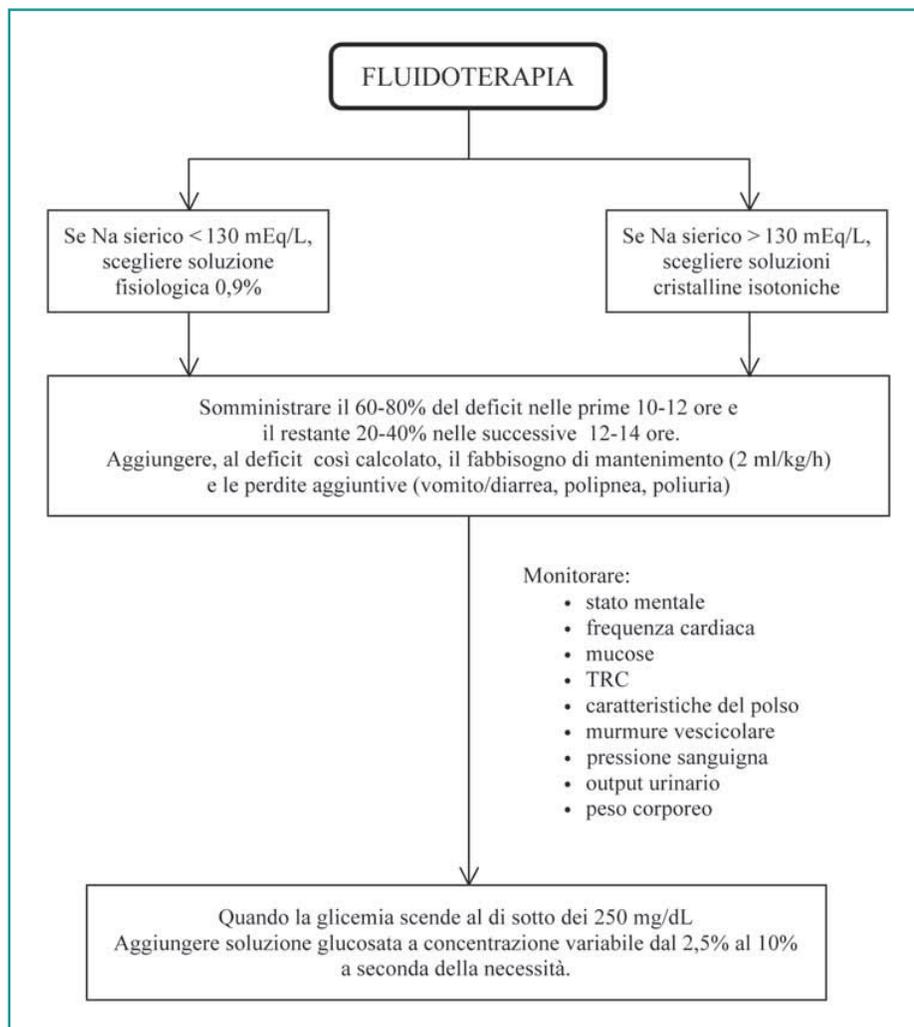


Figura 1 - Schema esemplificativo per la fluidoterapia endovenosa da seguire in corso di trattamento della DKA nel cane e nel gatto.

Tabella 3 - Supplementazione di potassio secondo le linee guida classiche e secondo le linee guida della chetoacidosi diabetica

Potassiemia sierica (mEq/L)	Supplementazione di potassio secondo le linee guida classiche (mEq/L)	Supplementazione di potassio secondo le linee guida della chetoacidosi diabetica* (mEq/L)
>5.0	Attendere	Attendere
4.0-5.0	10	Da 20 a 30
3.5-4.0	20	Da 30 a 40
3.0-3.5	30	Da 40 a 50
2.5-3.0	40	Da 50 a 60
2.0-2.5	60	Da 60 a 80
<2.0	80	80

*La supplementazione di potassio non deve superare gli 0,5 mEq/kg/h.

plicazioni conseguenti all'utilizzo di tali soluzioni. L'utilizzo di fluidi ipotonici (es. soluzione salina 0,45%), non è quasi mai indicato, nemmeno quando presente uno stato di grave iperosmolarità, in quanto, oltre a non apportare un'adeguata quantità di sodio e non essere capaci di ristabilire un corretto bilancio idrico, riducono troppo rapidamente l'osmolarità ematica con maggiore probabilità di sviluppare edema cerebrale¹².

Il calcolo del volume di fluidi da infondere e la velocità di somministrazione devono tenere conto dello stato di disidratazione/ipovolemia, la concentrazione proteica plasmatica e la presenza o meno di malattie cardiache. Poco comuni sono i casi di pazienti in shock al momento della presentazione; questi richiedono una fluidoterapia più aggressiva fino a quando l'equilibrio emodinamico non viene ristabilito.

Ad eccezione di questi rari casi, il criterio generale prevede il ripristino graduale nelle 24 ore del deficit idrico, calcolato secondo la formula:

$$\text{deficit (ml)} = \% \text{ di disidratazione} \times \text{peso corporeo (kg)} \times 10$$

Circa un 60-80% di tale deficit deve essere integrato nel giro delle prime 10-12 ore; successivamente una fluidoterapia pari a 1,5-2 volte il fabbisogno di mantenimento dovrebbe garantire un apporto sufficiente al paziente, da modificare in funzione dello stato di idratazione, output urinario, iperazotemia, persistenza di vomito/diarrea. La fluidoterapia richiede un monitoraggio molto stretto per evitare le complicazioni connesse ad una sovraidratazione (es. edema polmonare, perdite liquide nel "terzo-spazio") tramite parametri soggettivi e oggettivi ogni 4 ore almeno. L'esame emogasanalitico deve essere ripetuto a intervalli di 4-8 ore almeno nelle pri-

me 24 ore in quanto le variazioni delle concentrazioni elettrolitiche e dei gas ematici sono comuni e non

L'esame emogasanalitico deve essere ripetuto a intervalli di 4-8 ore almeno nelle prime 24 ore in quanto le variazioni delle concentrazioni elettrolitiche e dei gas ematici sono comuni e non prevedibili, richiedendo frequenti adeguamenti della terapia fluida.

prevedibili, richiedendo frequenti adeguamenti della terapia fluida.

La glicemia deve essere valutata ogni ora nelle prime 24 ore di terapia. Quando essa scende al di sotto dei 250 mg/dL oppure quando il suo decremento risulti maggiore a 75 mg/dL/h (evenienze che si verificano, in genere, una volta iniziata la terapia insulinica) e la chetosi sia ancora marcata, è necessario supplementare la fluidoterapia con soluzione glucosata alla percentuale di 2,5-5%, a volte arrivando fino al 10%, in funzione delle esigenze del singolo paziente^{12,13,15}. L'importanza di questa strategia terapeutica, spesso sottovalutata, oltre che per evitare fenomeni ipoglicemici e shock osmotici, risulta di fondamentale importanza per garantire all'organismo un sub-

L'importanza di questa strategia terapeutica, spesso sottovalutata, oltre che per evitare fenomeni ipoglicemici e shock osmotici, risulta di fondamentale importanza per garantire all'organismo un substrato glucidico che, insieme alla terapia insulinica, sia sufficiente ad interrompere i processi di chetogenesi.

strato glucidico che, insieme alla terapia insulinica, sia sufficiente ad interrompere i processi di chetogenesi.

Nella maggior parte dei casi di DKA la terapia fluida e insulinica sono sufficienti per risolvere l'acidosi meta-

bolica¹⁵, pertanto la somministrazione di soluzioni a base di bicarbonato risulta superflua o addirittura controproducente se si considerano i rischi connessi al loro utilizzo. Questi ultimi sono: l'esacerbazione dell'ipokaliemia secondaria all'ingresso del potassio dentro le cellule, l'ipossia tissutale conseguente alla ridotta dissociazione dell'ossigeno dall'emoglobina quando l'acidosi viene risolta troppo rapidamente, e un peggioramento delle funzioni nervose derivante da una repentina riduzione del pH del liquido cerebrospinale (acidosi paradossa). Per questi motivi il trattamento con bicarbonato è sconsigliato e va considerato solo in quelle condizioni di grave acidosi metabolica (bicarbonati <12 mEq/L). Il deficit di bicarbonato viene calcolato secondo la formula:

$$\text{deficit di bicarbonato} = \text{peso corporeo (kg)} \times 0,4 \times (12 - \text{bicarbonati del paziente})$$

Per evitare gli effetti avversi della terapia con bicarbonato, solo la metà di questo deficit deve essere somministrata in un periodo di 6 ore. Allo scadere di questo tempo, lo stato acido-base dovrà essere rivalutato e il deficit ricalcolato finché non si raggiunga una concentrazione di bicarbonati maggiore a 12 mEq/L.

TERAPIA INSULINICA

Il ruolo dell'insulina è di importanza cruciale per la risoluzione della DKA. Le sue funzioni sono quelle di inibire la lipolisi e, indirettamente, la chetogenesi; agire sul metabolismo epatico favorendo il processo di lipodeposizione e sopprimendo la gluconeogenesi; promuovere

Il ruolo dell'insulina è di importanza cruciale per la risoluzione della DKA. Le sue funzioni sono quelle di inibire la lipolisi e, indirettamente, la chetogenesi; agire sul metabolismo epatico favorendo il processo di lipodeposizione e sopprimendo la gluconeogenesi; promuovere l'utilizzo del glucosio e dei CC da parte dei tessuti.

l'utilizzo del glucosio e dei CC da parte dei tessuti^{2,16,17}. Tutto ciò determina un calo della glicemia e della chetonemia che si riflette a livello renale con una riduzione della diuresi osmotica e delle perdite elettrolitiche, e a livello organico con la correzione dell'acidosi metabolica. Possibili rischi connessi alla terapia insulinica sono gravi ipokaliemia, ipofosfatemia e ipoglicemia. Tali conseguenze possono essere evitate mediante la scelta di una opportuna fluidoterapia, monitoraggi frequenti delle concentrazioni sieriche di elettroliti e glucosio, e ritardando l'inizio del trattamento insulinico in funzione di questi parametri. Nelson² consiglia di somministrare insulina solo dopo aver instaurato la fluidoterapia da un minimo di 2 ad un massimo di 4 ore; diversamente O'Brien¹³

suggerisce di aspettare 4-8 ore. DiFazio et al.¹⁸ hanno dimostrato che iniziare precocemente, entro le 6 ore, la terapia insulinica si associa ad una più rapida risoluzione della DK/DKA senza maggiori rischi di complicazioni. Gli autori della presente review solitamente iniziano la terapia insulinica dopo 3-4 ore di fluidoterapia.

La risposta del paziente al trattamento insulinico è estremamente individuale e difficile da prevedere, rendendo necessaria la scelta di una preparazione insulinica caratterizzata da un rapido inizio dell'effetto e una breve durata d'azione, quale l'insulina cristallina regolare¹⁹. Negli ultimi anni, gli analoghi insulinici a rapida azione (Lispro, Aspart) hanno preso piede in medicina umana, e due studi hanno dimostrato risultati promettenti anche nella specie canina^{20,21}.

Protocollo intramuscolare

La somministrazione per via intramuscolare piuttosto che sottocutanea trova giustificazione nel fatto che, in pazienti fortemente disidratati, l'assorbimento dell'insulina dal sottocute è fortemente compromesso. Questo protocollo insulinico prevede la somministrazione di una

Questo protocollo insulinico prevede la somministrazione di una dose iniziale di insulina cristallina regolare a 0,1-0,2 U/kg, seguita da successive somministrazioni a 0,1 U/kg ogni 1-2 ore, monitorando la glicemia ogni ora.

dose iniziale di insulina cristallina regolare a 0,1-0,2 U/kg, seguita da successive somministrazioni a 0,1 U/kg ogni 1-2 ore, monitorando la glicemia ogni ora (Figura 2). Nel caso in cui sia presente ipokaliemia, il dosaggio insulinico deve essere ridotto di un 25-50% nelle prime ore di terapia. L'obiettivo della terapia insulinica è quello di ridurre gradualmente la glicemia fino a raggiungere valori di 200-250 mg/dL nel giro di circa 6-10 ore. L'entità di riduzione della glicemia dovrebbe essere idealmente di 50-75 mg/dL/h²²; diversamente risulta necessario modificare il dosaggio insulinico. Quando la glicemia raggiunge valori inferiori a 250 mg/dL, l'insulina deve essere somministrata alla dose di 0,1-0,3 U/kg per via intramuscolare ogni 4-6 ore se lo stato di idratazione del paziente non è ancora stato ripristinato, oppure allo stesso dosaggio ma per via sottocutanea ogni 6-8 ore se il paziente si presenta normoidratato. In questa fase, è opportuno alimentare il paziente e/o supportarlo con soluzione glucosata al 5% al fine di mantenere la glicemia in valori compresi tra 150 e 300 mg/dL.

Marshall et al.²³ hanno dimostrato l'efficacia, nella specie felina, di un protocollo che prevede l'utilizzo di insulina lenta glargina somministrata per via intramusco-

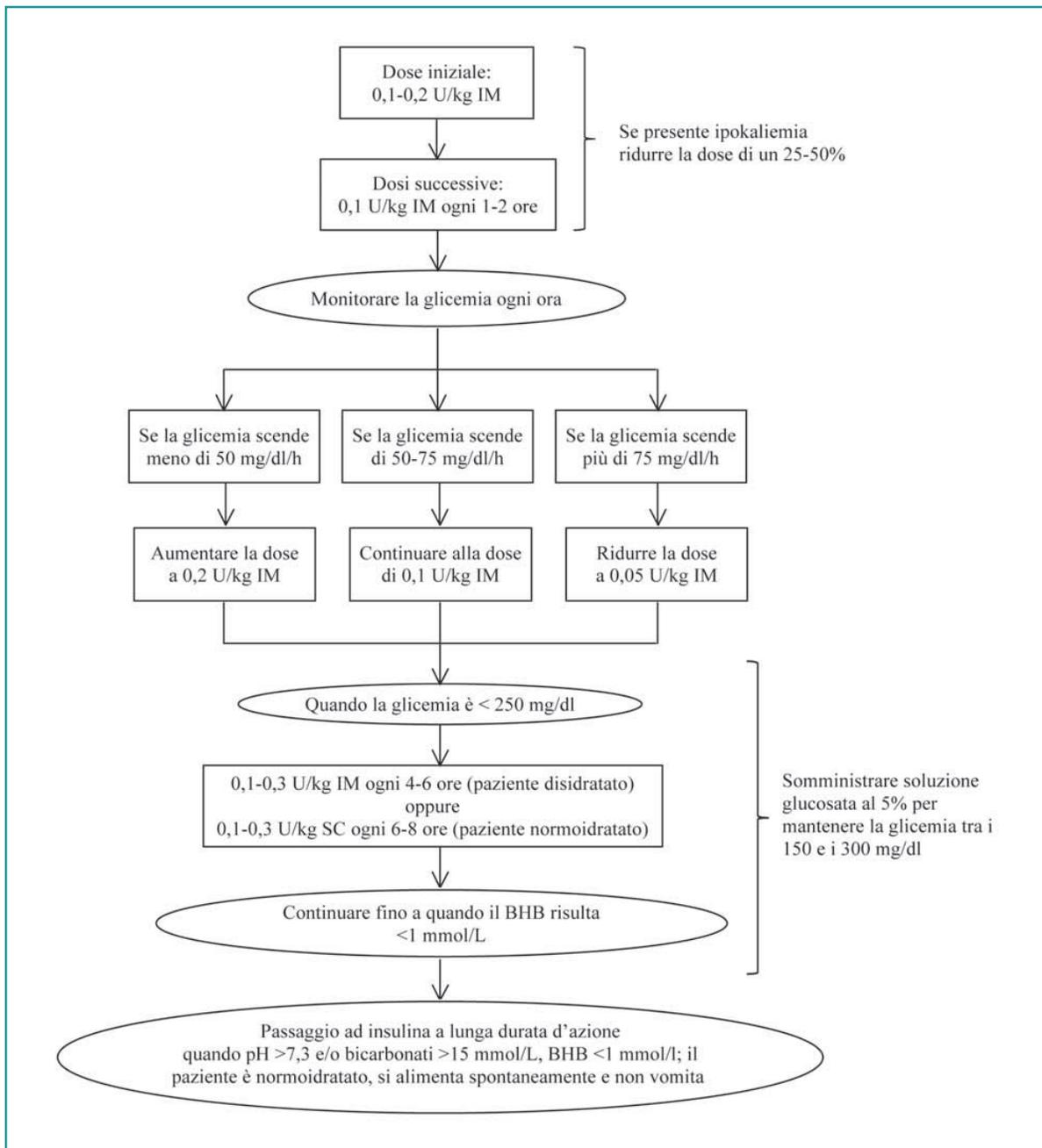


Figura 2 - Schema esemplificativo del protocollo per la somministrazione intramuscolare intermittente di insulina cristallina regolare in cani e gatti affetti da DKA.

lare alla dose di 1-2 U/gatto, poi ripetuta ad intervalli di 2-22 ore, associata o meno alla somministrazione per via sottocutanea della stessa insulina al dosaggio di 1-3 U/gatto ogni 12 ore.

Gallagher et al.²⁴, infine, hanno confrontato un protocollo che prevede la somministrazione di insulina glargina SC associata a insulina regolare IM, con la gestione classica in infusione continua endovenosa lenta di insulina regolare, concludendo che tale protocollo offre un'alternativa efficace per il trattamento della DKA nel gatto.

Protocollo in infusione continua endovenosa lenta

Questo protocollo richiede il posizionamento di un secondo catetere endovenoso, utilizzato esclusivamente per l'infusione insulinica, e la disponibilità di una pompa da infusione^{25,26}. Per ottenere la soluzione insulinica, 2,2 U/kg per il cane e 1,1 U/kg per il gatto di insulina regolare vengono aggiunte a 48 ml di soluzione fisiologica 0,9%^{2,25} o di Ringer^{13,15} (Figura 3). Dal momento che l'insulina aderisce al vetro e alla plastica, per saturare la linea, la soluzione insulinica così ottenuta deve essere lasciata al

C'È DIETA... E DIETA!

EXCLUSION DIET FORMULA... MONO È MEGLIO!

EXCLUSION DIET FORMULA È LA SOLUZIONE NUTRIZIONALE MONOPROTEICA A DISPOSIZIONE DEL VETERINARIO. LE NOSTRE DIETE SONO SPECIFICHE PER CANI E GATTI CON INTOLLERANZE ALIMENTARI, DISTURBI GASTROINTESTINALI, PROBLEMI ARTICOLARI E SOVRAPPESO CON PROBLEMI ARTICOLARI. EXCLUSION DIET È UNA GAMMA DI ALIMENTI COMPLETI E BILANCIATI OLTRE AD AVERE UN'ALTA APPETIBILITÀ GRAZIE ALL'UTILIZZO ESCLUSIVO DI CARNE DISIDRATATA.



Exclusion
Diet Formula



Get Social

www.exclusion.it



EXCLUSION DIET FORMULA HYPOALLERGENIC INSECT AND PEA
UTILIZZA COME FONTE PROTEICA INNOVATIVA GLI INSETTI DISIDRATATI
E I PISELLI COME UNICA FONTE DI CARBOIDRATI

HYPOALLERGENIC
INSECT AND PEA
fonte proteica innovativa

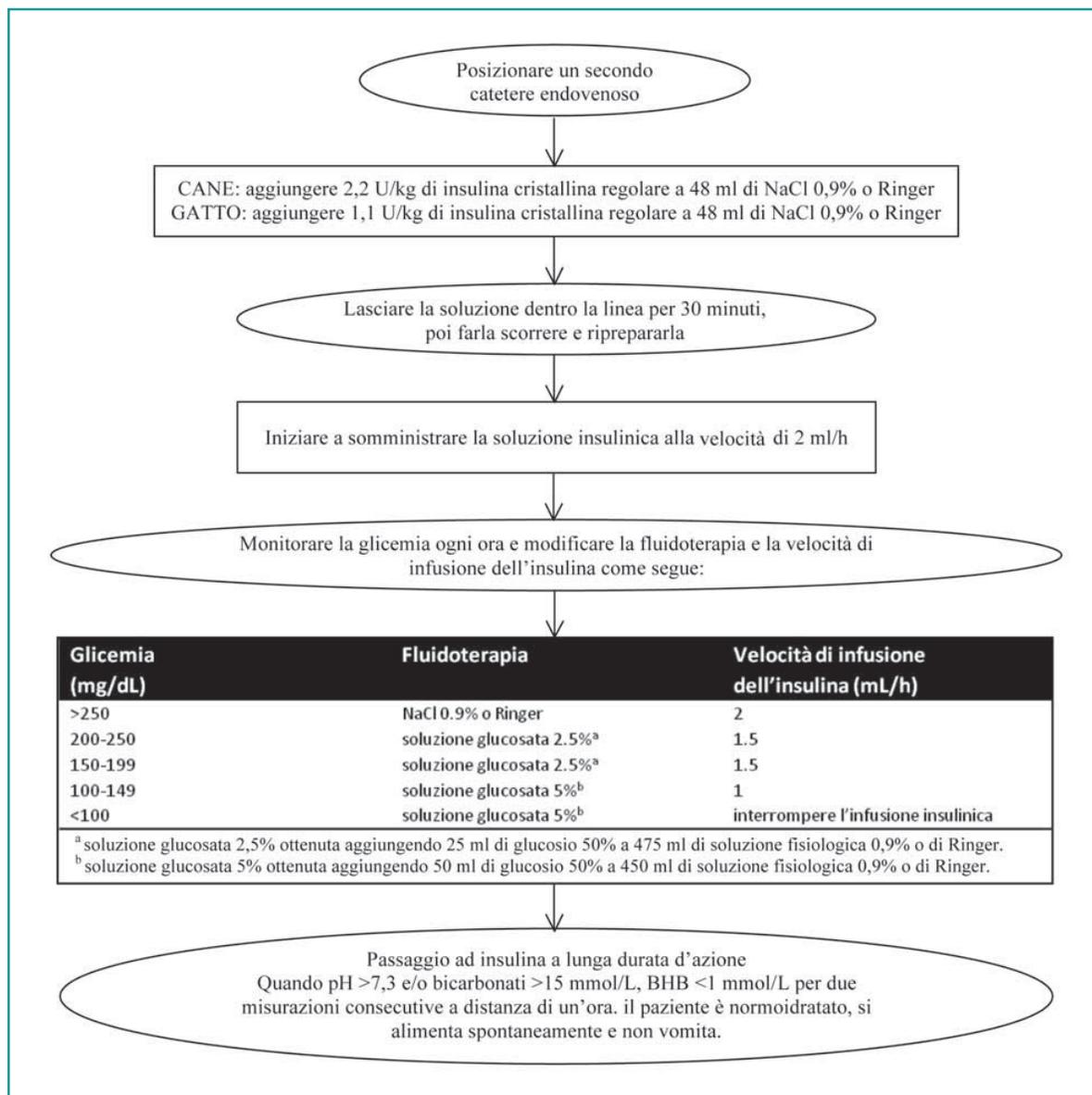


Figura 3 - Schema esemplificativo del protocollo per la somministrazione endovenosa lenta e continua di insulina cristallina regolare in cani e gatti affetti da DKA.

suo interno per 30 minuti e poi fatta scorrere²⁷. A questo punto la soluzione va ripreparata e può essere somministrata al paziente ad una velocità iniziale di 2 ml/h; la velocità deve essere inferiore nel caso in cui sia presente ipokaliemia. L'obiettivo, anche in questo caso, è quello di apportare una quota di insulina sufficiente a garantire un decremento lento della glicemia che andrà monitorata ogni ora. Quando questa raggiunge valori inferiori ai 250 mg/dL, la velocità di infusione dell'insulina dovrà essere modificata e aggiunta una integrazione variabile di glucosio alla fluidoterapia in funzione della risposta del paziente (Figura 3). Nell'esperienza degli autori, il momento migliore per interrompere l'infusione continua di

Quando la glicemia raggiunge valori inferiori ai 250 mg/dL, la velocità di infusione dell'insulina dovrà essere modificata e aggiunta una integrazione variabile di glucosio alla fluidoterapia in funzione della risposta del paziente.

insulina è quando la chetoacidosi è risolta (pH >7,3 e/o bicarbonati >15 mmol/L, BHB <1 mmol/L per due misurazioni consecutive a distanza di un'ora l'una dall'altra), il paziente è normoidratato, si alimenta spontaneamente e non vomita.

In uno studio condotto su 29 gatti con DKA, Claus et al.²⁸ hanno confrontato l'efficacia di 3 diversi dosaggi in-

Tabella 4 - Complicazioni comuni che possono insorgere a seguito della terapia della chetoacidosi diabetica canina e felina

Complicazione	Meccanismi responsabili
Ipoglicemia	Eccessivo dosaggio insulinico Inadeguata somministrazione di glucosio Monitoraggi glicemici non sufficientemente ravvicinati
Ipokaliemia	Inadeguata supplementazione di potassio
Ipfosfatemia (e anemia emolitica)	Inadeguata supplementazione di fosforo
Ipernatremia	Somministrazione di volumi eccessivi di soluzione fisiologica 0,9% Insufficiente apporto di fluidi
Oliguria persistente	Inadeguato o insufficiente apporto di fluidi
Ipotensione persistente	Inadeguato o insufficiente apporto di fluidi
Edema cerebrale e sintomi neurologici	Decremento repentino della glicemia e/o dell'osmolarità sierica
Acidosi cerebrale paradossa e sintomi neurologici	Somministrazione di bicarbonati troppo rapida

sulinici (1,1 U/kg/giorno, 2,2 U/kg/giorno e dosi crescenti da 1,1 a 2,2 U/kg/giorno) e non hanno ottenuto differenze statisticamente significative relativamente al tempo necessario per ottenere glicemie inferiori a 250 mg/dL, tempo di risoluzione della chetonuria, tempo di ospedalizzazione e complicazioni quali ipopotassiemia e ipofosfatemia. Due studi sulla DKA canina, hanno valutato l'efficacia di due analoghi insulinici a breve durata d'azione, la lispro e l'aspart^{20,21}. I risultati ottenuti hanno dimostrato che entrambe queste insuline costituiscono una alternativa efficace e sicura per il trattamento della DKA, qualora la produzione dell'insulina regolare venisse interrotta.

Passaggio all'insulina a lunga durata d'azione

Il passaggio alla terapia definitiva di mantenimento con insulina a lunga durata d'azione (NPH, insulina lenta, PZI, glargina, detemir) deve avvenire secondo i criteri stabiliti dal relativo protocollo insulinico adottato. La regola generale prevede che la dose iniziale debba essere analoga alla dose di insulina regolare somministrata prima del passaggio, con successivi adeguamenti effettuati sulla base della risposta clinica del paziente.

MONITORAGGIO DEL PAZIENTE

Per la complessità che caratterizza questa patologia, quando non oculatamente gestita, la DKA può associarsi ad un elevato rischio di mortalità per l'intervenire di complicazioni in genere conseguenti ad una terapia troppo aggressiva, ad un monitoraggio clinico inadeguato, oppure all'impossibilità di rivalutare sistematicamente alcuni parametri laboratoristici. Il rischio è maggiore durante le prime 24-48 ore di ricovero poiché in queste fasi i livelli glicemici, le concentrazioni elettrolitiche e l'osmolarità

sierica possono subire delle fluttuazioni imponenti. L'obiettivo del clinico deve essere quello di normalizzare i parametri alterati in maniera lenta ma continua. Le

L'obiettivo del clinico deve essere quello di normalizzare i parametri alterati in maniera lenta ma continua. Le complicazioni più frequenti sono l'ipoglicemia, l'ipokaliemia, l'edema cerebrale, l'ipofosfatemia (e anemia emolitica), l'ipernatremia e l'ipercloromia.

complicazioni più frequenti sono l'ipoglicemia, l'ipokaliemia, l'edema cerebrale, l'ipofosfatemia (e anemia emolitica), l'ipernatremia e l'ipercloromia (Tabella 4).

I pazienti con DKA possono subire rapide escursioni delle concentrazioni di glucosio plasmatico a causa della compromissione dei normali meccanismi omeostatici oltre che per gli interventi terapeutici, quali la somministrazione di insulina e di soluzioni contenenti glucosio. Il monitoraggio glicemico viene effettuato, mediante glucometri portatili, da una goccia di sangue ottenuta generalmente dal padiglione auricolare. Questa tecnica presenta sicuramente dei vantaggi in termini di semplicità di esecuzione e rischi di complicazioni (infezioni e flebiti) rispetto al classico prelievo di sangue, tuttavia comporta comunque uno stress non indifferente per il paziente. Per questa ragione, negli ultimi anni, è aumentato l'interesse nei confronti di dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio (CGMS, Continuous interstitial Glucose Monitoring System) (Foto 1), già testati su soggetti diabetici non chetoacidotici^{29,30}. Uno studio del 2010 ha dimostrato che questi sistemi di monitoraggio costituiscono uno strumento utile e affidabile anche per cani e gatti in DKA, e che il margine di errore di lettura che può



Foto 1 - A) Posizionamento del sensore FreeStyle Libre sulla regione dorsale del collo e fissaggio tramite scotch di rinforzo; **B)** Scansione tramite il lettore; **C)** Visualizzazione del risultato sullo schermo; **D)** Bendaggio protettivo del collo.

derivare dallo stato di idratazione e di perfusione del paziente o dalla gravità della chetosi impatta in maniera solo trascurabile sull'accuratezza del dispositivo³¹.

Elettroliti quali potassio, fosforo e magnesio possono andare incontro a deplezione durante la terapia fluida e insulinica a seguito di diversi meccanismi (es. effetto di diluizione, passaggio dal compartimento extracellulare a

quello intracellulare, perdite renali e gastroenteriche e correzione dell'acidosi) determinando conseguenze che possono compromettere la vita del paziente. Per questo motivo il loro monitoraggio ogni 4-12 ore ed eventuale supplementazione, soprattutto nelle prime 24-48 ore di terapia, risulta indispensabile per il successo del trattamento (Tabella 5).

Tabella 5 - Carenze elettrolitiche: segni clinici comunemente riscontrati in corso delle principali carenze elettrolitiche, modalità, controindicazioni e potenziali effetti avversi della supplementazione

Elettrolita	Segni clinici conseguenti alla deplezione elettrolitica	Supplementazione	Controindicazioni della supplementazione	Effetti avversi potenziali conseguenti alla supplementazione
Potassio	Astenia Ventroflexione del collo	Vedi Tabella 2	Oliguria	Iperkaliemia
Fosforo	Anemia emolitica e problemi neuromuscolari per valori <1,5 mg/dL	0,01-0,12 mmol/kg/h (fosfato di sodio o potassio), incompatibile con soluzioni contenenti calcio	Ipercalcemia Iperfosfatemia Oliguria Necrosi tissutale	Ipocalcemia iatrogena Ipernatremia Ipotensione Calcificazioni metastatiche
Magnesio	Letargia Anoressia Debolezza Ipokaliemia o ipocalcemia refrattarie per valori di Magnesio sierico totale <1,0 mg/dL o Magnesio ionico <0,4 mg/dL	Rapida: 0,5-1 mEq/kg/giorno Lenta: 0,3-0,5 mEq/kg/giorno Incompatibile con Bicarbonato di sodio o soluzioni contenenti calcio	Terapia con glicosidi digitalici	Ipocalcemia Ipotensione Blocchi cardiaci atrioventricolari o di branca Depressione respiratoria Arresto cardiaco (L'overdose va trattata con gluconato di calcio)

PROGNOSI

La DKA rappresenta ancora oggi una tra le patologie metaboliche di più difficile gestione medica. I punti chiave per il successo terapeutico sono rappresentati dalla fluidoterapia e l'integrazione di glucosio, dalla terapia insulinica e dalla supplementazione di potassio. Affinché il clinico possa attuare delle scelte non controproducenti per il paziente, sono necessari uno stretto monitoraggio clinico e clinico-patologico, oltre che una

tempestiva identificazione e trattamento delle patologie concomitanti. Questi accorgimenti hanno reso possibile una riduzione della percentuale di mortalità dal 26-30% di qualche anno fa^{1,3,26} fino al 5%² dei giorni nostri. Nel gatto, infine, va ricordato che è possibile una remissione del DM dopo risoluzione della DKA, soprattutto in soggetti che, al momento della diagnosi, presentano una patologia pancreatica o hanno subito trattamenti con corticosteroidi^{23,32}.

PUNTI CHIAVE

- La DKA è una complicanza acuta e potenzialmente fatale del DM, caratterizzata da iperglicemia, chetosi e acidosi metabolica. Il meccanismo patogenetico che ne sta alla base è la carenza assoluta o relativa di insulina, responsabile della ridotta capacità dei tessuti periferici di utilizzare il glucosio.
- La diagnosi di DKA prevede la presenza di determinati segni clinici (poliuria/polidipsia, polifagia, perdita di peso), la documentazione di un'iperglicemia persistente associata a glicosuria, il riscontro di chetonemia/chetonuria e uno stato di acidosi metabolica.
- L'obiettivo del trattamento della DKA consiste nel correggere l'acidosi metabolica ripristinando le perdite di acqua ed elettroliti, ed interrompendo i processi di lipolisi, chetogenesi e gluconeogenesi a livello epatico tramite la somministrazione di insulina e glucosio.
- A causa delle importanti variazioni biochimiche e osmolari, una terapia troppo aggressiva può essere controproducente; pertanto, una lenta ma progressiva normalizzazione dei parametri alterati (soprattutto pH, elettroliti e glicemia) in un periodo di 24-48 ore garantisce una maggiore percentuale di successo.
- Affinché il trattamento della DKA si concluda con successo è necessario individuare, se presenti, eventuali patologie concomitanti e iniziare una terapia mirata verso queste nel più breve tempo possibile.
- I punti chiave per il successo terapeutico sono rappresentati dalla fluidoterapia e l'integrazione di glucosio, dalla terapia insulinica e dalla supplementazione di potassio. Sono inoltre necessari uno stretto monitoraggio clinico e clinico-patologico, oltre che una tempestiva identificazione e trattamento delle patologie concomitanti.

Canine and feline diabetic ketoacidosis

Summary

Diabetic ketoacidosis (DKA) is a serious complication of diabetes mellitus. Despite the expanding knowledge regarding the pathophysiology of DKA and the application of new treatment techniques for the complications, it remains a challenging disorder to treat. It is, in part, due to the deleterious impact that diabetic ketoacidosis has on multiple organ system and the frequent occurrence of concurrent often serious disorders that are responsible for the high mortality rate. Nevertheless, with logical therapy adapted to the individual and careful monitoring of clinical and clinicopathological parameters, the rate of therapeutic goal is high.

BIBLIOGRAFIA

- Hume DZ, Drobatz KJ e Hess RS. Outcome of dogs with diabetic ketoacidosis: 127 cases (1993-2003). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20(3):547-555, 2006.
- Nelson RW. Diabetic ketoacidosis. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC, Behrend EN (eds) *Canine and Feline Endocrinology*. 4th ed. St. Louis: Elsevier Inc, 2015, pp. 315-347.
- Bruskiewicz KA, Nelson RW, Feldman EC *et al.* Diabetic ketosis and ketoacidosis in cats: 42 cases (1980-1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 211(2): 188-192, 1997.
- Cooper RL, Drobatz KJ, Lennon EM, *et al.* Retrospective evaluation of risk factors and outcome predictors in cats with diabetic ketoacidosis (1997-2007): 93 cases. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 25(2): 263-272, 2015.
- 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(2): 267-271, 2014.
- Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 15(6): 412-426, 1999.
- Duarte R, Simoes DM, Franchini ML, *et al.* Accuracy of serum β -hydroxybutyrate measurements for the diagnosis of diabetic ketoacidosis in 116 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16(4): 411-417, 2002.
- Bresciani F, Pietra M, Corradini S, *et al.* Accuracy of capillary blood 3- β -hydroxybutyrate determination for the detection and treatment of canine diabetic ketoacidosis. *Journal of Veterinary Science* 15(2): 309-316, 2014.
- Zeugschwetter FK e Rebuzzi L. Point-of-care β -hydroxybutyrate measurement for the diagnosis of feline diabetic ketoacidemia. *The Journal of Small Animal Practice* 53(6): 328-331, 2012.
- Foster DW e McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *The New England Journal of Medicine* 309(3): 159-169, 1983.
- Lebovitz HE. Diabetic ketoacidosis. *The Lancet* 345(8952):767-772, 1995.
- Feldman EC e Nelson RW. Diabetic ketoacidosis. In: Feldman EC e Nelson RW (eds) *Canine and feline endocrinology and reproduction*. 3rd ed. St. Louis, Missouri: Saunders, 2004, pp. 580-615.
- O'Brien MA. Diabetic emergencies in small animals. *The Veterinary clinics of North America: Small Animal Practice* 40(2): 317-333, 2010.
- Macintire DK. Emergency therapy of diabetic crises: insulin overdose, diabetic ketoacidosis, and hyperosmolar coma. *The Veterinary clinics of North America: Small Animal Practice* 25(3): 639-650, 1995.
- Boysen SR. Fluid and electrolyte therapy in endocrine disorders: diabetes mellitus and hypoadrenocorticism. *Veterinary clinics of North America: Small Animal Practice* 38(3): 699-717, 2008.
- Hood VL e Tannen RL. Maintenance of acid-base homeostasis during ketoacidosis and lactic acidosis: implication for therapy. *Diabetes Reviews* 2: 177, 1994.
- DeFronzo RA, Matzuda M e Barret E. Diabetic ketoacidosis: a combined metabolic-nephrologic approach to therapy. *Diabetes Reviews* 2: 209, 1994.
- DiFazio J e Fletcher DJ. Retrospective comparison of early- versus late-insulin therapy regarding effect on time to resolution of diabetic ketoacidosis and ketoacidosis in dogs and cats: 60 cases (2003-2013). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 26(1): 108-115, 2016.
- Nelson RW, Brown SA, Jones RJ, *et al.* Absorption kinetics of regular insulin in dogs with alloxan-induced diabetes mellitus. *American Journal of Veterinary Research* 51(10): 1671-1674, 1990.
- Sears KW, Drobatz KJ e Hess RS. Use of lispro insulin for treatment of diabetic ketoacidosis in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 22(2): 211-218, 2012.
- Walsh ES, Drobatz KJ e Hess RS. Use of intravenous insulin aspart for treatment of naturally occurring diabetic ketoacidosis in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 26(1): 101-107, 2016.
- Wagner A, Risse A, Brill HL, *et al.* Therapy of severe diabetic ketoacidosis: zero-mortality under very-low-dose insulin application. *Diabetes Care* 22(5): 674-677, 1999.
- Marshall RD, Rand JS, Gunew MN, *et al.* Intramuscular glargine with or without concurrent subcutaneous administration for treatment of feline diabetic ketoacidosis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 23(3): 286-290, 2013.
- Gallagher BR, Mahony OM, Rozanski EA, *et al.* A pilot study comparing a protocol using intermittent administration of glargine and regular insulin to a continuous rate infusion of regular insulin in cats with naturally occurring diabetic ketoacidosis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 25(2): 234-239, 2015.
- Church DB. Diabetes mellitus. In: Kirk RW (eds) *Current veterinary therapy VIII*. Philadelphia: WB Saunders, 1983, pp 838.
- Macintire DK. Treatment of diabetic ketoacidosis in dogs by continuous low-dose intravenous infusion of insulin. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 202(8): 1266-1272, 1993.
- Peterson L, Caldwell J e Hoffman J. Insulin adsorbance to polyvinylchloride surfaces with implications for constant-infusion therapy. *Diabetes* 25(1): 72-74, 1976.
- Claus MA, Silverstein DC, Shofer FS, *et al.* Comparison of regular insulin infusion doses in critically ill diabetic cats: 29 cases (1999-2007). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 20(5): 509-517, 2010.
- Wiedmeyer CE e DeClue AE. Continuous glucose monitoring in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22(1):2-8, 2008.
- Surman S e Fleeman L. Continuous glucose monitoring in small animals. *The Veterinary clinics of North America: Small Animal Practice* 43(2): 381-406, 2013.
- Reineke EL, Fletcher DJ, King LG, *et al.* Accuracy of a continuous glucose monitoring system in dogs and cats with diabetic ketoacidosis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 20(3): 303-312, 2010.
- Sieber-Ruckstuhl NS, Kley S, Tschuor F, *et al.* Remission of diabetes mellitus in cats with diabetic ketoacidosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22(6): 1326-1332, 2008.



CASA EDITRICE E SOCIETÀ DI DISTRIBUZIONE

Editoria Scientifica



FOX

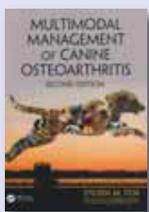
Multimodal management of canine osteoarthritis

2ª ed., 157 pagg., 300 ill., CRC Press, Aprile 2017

Codice Articolo: FISIOTER15 ISBN: 9781498749350

Listino euro 63,00

Scontato Soci ass. fed. ANMVI euro 54,00



Per ordinare: www.evsnrl.it/distribuzione - Fax 0372-457091 - E-mail: editoria@evsnrl.it