



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

“DIABETES MELLITUS FELINA – PROPOSTA DE PROTOCOLO DE MONITORIZAÇÃO
DA GLICEMIA EM AMBULATÓRIO”

Paulo Jorge Frade Morouço

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Teresa Villa de Brito

Doutor Mário Quaresma

Dr. Rui Manuel do Sacramento Gonçalves

Doutora Anabela Santos Moreira

ORIENTADOR

Dr. Rui Manuel do Sacramento
Gonçalves

CO-ORIENTADORA

Doutora Anabela Santos Moreira

2008

LISBOA



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

“DIABETES MELLITUS FELINA – PROPOSTA DE PROTOCOLO DE MONITORIZAÇÃO
DA GLICEMIA EM AMBULATÓRIO”

Paulo Jorge Frade Morouço

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Teresa Villa de Brito

Doutor Mário Quaresma

Dr. Rui Manuel do Sacramento Gonçalves

Doutora Anabela Santos Moreira

ORIENTADOR

Dr. Rui Manuel do Sacramento
Gonçalves

CO-ORIENTADORA

Doutora Anabela Santos Moreira

2008

LISBOA

Agradecimentos

Tenho o dever de agradecer não só aos envolvidos directamente na elaboração deste trabalho, como também àqueles que ao longo da minha vida me ajudaram de alguma forma a chegar onde estou.

Gostaria de agradecer ao Coronel MedVet Dr. Rui Gonçalves, meu Orientador de estágio, e Director da Clínica de Animais de Companhia do Centro Militar de Medicina Veterinária do Exército, onde estagiei, pelo auxílio e transmissão de conhecimentos da área de clínica de pequenos animais, e pela elaboração desta dissertação. O meu também muito obrigado à Prof^a Dr^a. Anabela Moreira, pelos seus conhecimentos e ajuda enquanto minha professora universitária, e como co-Orientadora da presente dissertação. A sua ajuda foi realmente imprescindível.

Um grande agradecimento ao Cap MedVet Brites, ao Ten MedVet Fonseca, ao Ten MedVet Gonçalves e ao SCh Leal pelo acompanhamento e ensinamentos durante o estágio, e pela orientação na elaboração deste relatório.

Aos meus camaradas da Academia Militar, que me acompanharam nesta longa caminhada de sete anos, de desconhecidos a amigos para a vida, obrigado. Aos meus amigos e colegas universitários, que aqui não estão nomeados, mas que estão guardados no coração.

Por fim, mas não por último, o meu agradecimento mais especial e sentido, à minha família. Aos meus pais, que me educaram e formaram como pessoa, estou aqui graças a vocês. Ao meu irmão, cujo empenho, dedicação e dinamismo no seu trabalho muito admiro, um exemplo que devo seguir. Um obrigado enorme.

Resumo

“Diabetes Mellitus Felina – Proposta de protocolo de monitorização da glicemia em ambulatório”

A Diabetes Mellitus (DM) é definida como um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, que resultam de defeitos na secreção de insulina, acção da insulina, ou ambos. É uma das endocrinopatias mais comuns no gato, e a sua prevalência tem vindo a aumentar ao longo dos tempos.

A classificação actual divide a DM em Tipo 1, Tipo 2 e Outros Tipos Específicos. O gato é uma das poucas espécies que desenvolve uma forma de DM que é clínica e histologicamente análoga à DM Tipo 2 Humana, verificando-se essa analogia em 80-95% dos casos. Com base na necessidade de terapia com insulina para controlar a glicemia, evitar cetoacidose e sobreviver, podemos classificar a diabetes em DM Dependente de Insulina (DMDI) e DM Não Dependente de Insulina (DMNDI).

Para o seu diagnóstico podemos recorrer à história pregressa do animal, exame físico e alguns exames complementares, como o painel bioquímico sérico e a urianálise. Uma redução da hiperglicemia e da hiperlipidemia maximiza as hipóteses de preservação da função das células β pancreáticas, e obtenção da remissão diabética. As principais terapias para gatos com DM não complicada são a administração de insulina e/ou hipoglicemiantes orais, e modificação da dieta. O objectivo principal da terapia é alcançar um controlo adequado da glicemia, para eliminar a poliúria e polidipsia, não sendo pretendido alcançar a euglicemia.

As ferramentas mais importantes que os veterinários possuem para monitorizar diabéticos na clínica incluem sinais clínicos, concentração sanguínea de glicose ou curvas de glicose sanguínea, a concentração de fructosamina sérica, concentração de hemoglobina glicosilada sérica, e glicosúria quantitativa. Boa capacidade de observação do dono, e boa comunicação entre o dono e o veterinário são essenciais, particularmente durante os primeiros meses de terapia. As curvas seriadas de glicose sanguínea podem ser realizadas em ambiente hospitalar ou no próprio domicílio do dono, e executadas pelo mesmo. A propósito do controle ambulatório, julga-se importante fazer o controlo e verificar que realmente o "stress hospitalar" é um factor hiperglicemiante, no entanto o próprio procedimento mesmo que realizado em ambulatório, também pode comportar risco de desenvolvimento de stress. Na fase final do trabalho proponho as grandes linhas para realização de um protocolo experimental, que permita responder a algumas das questões surgidas durante a execução deste trabalho.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus, hiperglicemia, glicosúria, insulina, curvas seriadas de glicose sanguínea, ambulatório.

Abstract

"Feline Diabetes Mellitus - Draft protocol of monitoring ambulatory blood glucose"

The Diabetes Mellitus (DM) is defined as a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia, which may result from defects in insulin secretion, insulin action, or both. It is one of the commonest endocrine diseases in cats, and its prevalence has been increasing over time.

The current classification divides the DM in Type 1, Type 2 and Other Types of Diabetes. The cat is one of the few species that develops a form of DM that is clinically and histologically similar to Human Type 2 DM, this analogy is found in 80-95% of cases. Based on the need for therapy with insulin to control blood glucose, avoid ketoacidosis and survive, can be classified as Insulin-Dependent DM (IDDM) and Non-Insulin Dependent DM (NIDDM).

For its diagnosis, we can use the animal's history, physical examination and some additional tests, as the serum biochemical panel and urianalysis. A reduction of hyperglycemia and hyperlipidemia maximizes the chances of preserving the function of pancreatic β -cells, and the remission of diabetic condition. The main therapies for cats with non complicated DM are administration of insulin and/or oral hypoglycemic agents, and modifying the diet. The main objective of therapy is to achieve adequate control of blood glucose, to eliminate polyuria and polydipsia, but is not aimed to achieve euglycemia.

The most important tools for veterinarians to monitor patients include clinical signs, blood concentration of glucose or blood glucose curves, the serum concentration of fructosamine, concentration of serum glycosylated hemoglobin, and quantitative glycosuria. Good observation capacity of the owner, and good communication between the owner and veterinarian are essential, particularly during the first months of therapy. The performance of blood glucose serial curves can be performed in the hospital or in the owner's home, performed by him. About the ambulatory control, I think it's important to control and check if stress that results from the hospital environment is a hyperglycaemic factor. However, the ambulatory procedure also carries a certain amount of stress. In the final part of this work, I present a experimental protocol that could answer some of the questions that emerged during the elaboration of this paper.

Keywords: Diabetes Mellitus, hyperglycemia, glycosuria, insulin, ambulatory, serial blood glucose curves.

Índice Geral

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iii
Índice Geral	iv
Índice de Figuras	viii
Índice de Tabelas	ix
Lista de abreviaturas	x
1. DESCRIÇÃO DAS ACTIVIDADES DE ESTÁGIO	1
1.1. Introdução	1
1.2. Descrição das actividades de estágio	1
2. DIABETES MELLITUS FELINA	3
2.1. REGULAÇÃO ENDÓGENA DA GLICOSE	3
2.1.1. Pâncreas	3
2.1.2. Insulina	3
2.1.2.1. Breve apresentação histórica	3
2.1.2.2. Estrutura e síntese	4
2.1.2.3. Factores endógenos e exógenos de regulação da secreção da insulina	4
2.1.2.4. Efeitos Metabólicos	5
2.2. CLASSIFICAÇÃO E ETIOLOGIA	9
2.2.1. Classificação segundo o modelo humano	10
2.2.1.1. Diabetes Mellitus do Tipo 1	10
2.2.1.2. Diabetes Mellitus do Tipo 2	10
2.2.1.3. Outros Tipos Especificos de Diabetes Mellitus	11
2.2.2. Classificação segundo a necessidade de insulino terapia	12
2.2.2.1. Diabetes Mellitus dependentes de insulina	13
2.2.2.2. Diabetes Mellitus não dependentes de insulina	13
2.2.2.3. Diabetes transitórias (remissão diabética)	15
2.3. FISIOPATOLOGIA	16
2.3.1. Cetoacidose diabética	16
2.4. INCIDÊNCIA E EPIDEMIOLOGIA	17
2.4.1. Factores de Risco	18

2.4.1.1. Idade	18
2.4.1.2. Género.....	18
2.4.1.3. Obesidade	19
2.4.1.4. Esterilização	19
2.4.1.5. Raça	19
2.4.1.6. Prevalência sazonal.....	20
2.4.1.7. Uso de fármacos.....	20
2.4.1.8. Actividade física.....	20
2.4.1.9. Dieta	21
2.5. DIAGNÓSTICO	21
2.5.1. Anamnese	21
2.5.2. Exame físico.....	22
2.5.3. Estabelecer o diagnóstico de Diabetes Mellitus	23
2.5.4. Exames complementares	23
2.5.4.1. Hemograma	24
2.5.4.2. Painel bioquímico sérico	24
2.5.4.3. Ionograma	25
2.5.4.4. Urianálise.....	26
2.5.4.5. Concentração sérica de colesterol e triglicéridos	27
2.5.4.6. Enzimas pancreáticas.....	27
2.5.4.7. Corpos de Heinz	27
2.6. TERAPÊUTICA.....	28
2.6.1. Agentes hipoglicemiantes orais	28
2.6.1.1. Sulfonilureias	29
2.6.1.2. Inibidores da α -glucosidase	30
2.6.1.3. Metais de transição.....	30
2.6.1.4. Tiazolidinedionas	31
2.6.1.5. Biguanidinas	31
2.6.2. Terapia com insulina.....	31
2.6.2.1. As preparações de insulina.....	31
2.6.2.2. Dose de insulina	33
2.6.2.3. Educação do dono.....	34
2.6.3. Alterações da dieta (terapia dietética).....	34
2.6.3.1. Tipo de alimento	34
2.6.3.2. Quantidade de alimento.....	34

2.7. MONITORIZAÇÃO	35
2.7.1. História e exame físico.....	36
2.7.2. Proteínas glicosiladas circulantes	37
2.7.2.1. Hemoglobina glicosilada	37
2.7.2.2. Fructosamina	37
2.7.3. Monitorização da glicose urinária.....	39
2.7.4. Curvas de glicose sanguínea.....	39
2.7.4.1. Realização de curvas seriadas de glicose sanguínea no hospital	40
2.7.4.2. Realização de curvas seriadas de glicose sanguínea em casa.....	41
2.7.4.3. Interpretar as curvas seriadas de glicose sanguínea	42
2.7.4.4. Reprodutibilidade das curvas seriadas de glicose sanguínea	44
2.8. COMPLICAÇÕES DA TERAPIA COM INSULINA	45
2.8.1. Persistência/recorrência dos sinais clínicos	45
2.8.2. Hipoglicemia	45
2.9. COMPLICAÇÕES CRÓNICAS DA DIABETES MELLITUS	46
2.9.1. Retinopatia e formação de cataratas	46
2.9.2. Neuropatia diabética	47
2.9.3. Nefropatia diabética	48
3. DIABETES MELLITUS FELINA – PROPOSTA DE PROTOCOLO DE MONITORIZAÇÃO DA GLICEMIA EM AMBULATÓRIO	49
3.1. Introdução	49
3.2. Objectivos.....	50
3.3. Material e métodos.....	51
3.3.1. Material.....	51
3.3.1.1. Utilizado em ambulatório.....	51
3.3.1.2. Utilizado em hospital	51
3.3.2. Animais.....	52
3.3.2.1. Tipo.....	52
3.3.2.2. Número.....	52
3.3.3. Métodos.....	52
3.3.3.1. Cronograma de actividades	52
3.3.3.2. Procedimentos Pré-Experimentais	52
3.3.3.3. Procedimentos em meio Hospitalar.....	53
3.3.3.4. Procedimentos em Ambulatório (Semana 3, 6, 9, 12, 15)	53
3.3.3.5. Variáveis a utilizar e metodologia de análise de resultados	54

3.4. Resultados	55
3.5. Discussão.....	55
3.6. Conclusão	55
3.7. Comentários Gerais à presente proposta de protocolo.....	55
Anexo I. Colheita de sangue capilar e medição da concentração de glicose sanguínea	57
Anexo II. Técnica de leitura	59
Anexo III. Registo dos dados	60
4. BIBLIOGRAFIA.....	61

Índice de Figuras

Figura 1 – Gato com postura plantígrada, sinal de neuropatia periférica	21
Figura 2 – Aspecto típico das CSGS, em forma de sino invertido.....	42
Figura 3 – Exemplo de uma CSGS em que houve uma administração insuficiente de insulina, comprovado pelos valores elevados da glicemia.....	42
Figura 4 – Exemplo de um efeito Somogyi, com uma hipoglicemia após a administração da insulina, seguida repentinamente de uma hiperglicemia elevada	43
Figura 5 – Glucómetro.....	51
Figura 6 – Dispositivo de lanceta automático	51
Figura 7 – Pavilhão auricular com a localização dos pontos ótimos para a punção da veia auricular marginal.....	57
Figura 8 – O aquecimento local prévio aumenta a perfusão sanguínea, facilitando a formação de uma gota de sangue após a punção.....	57
Figura 9 – Dispositivo de lanceta automático	58
Figura 10 – Demonstração da técnica de fixação do pavilhão auricular e utilização do dispositivo de lanceta automático.....	58
Figura 11 – Aplicação da tira de teste de glicose sobre a gota de sangue obtida.....	58
Figura 12 – Absorção do sangue pela tira de teste de glicose.....	58
Figura 13 – Aplicar compressão sobre o local da punção, para estancar eventuais hemorragias	58
Figura 14 – Visualização do valor da glicemia no visor do glucómetro, em unidades mmol/L	59
Figura 15 – Visualização do valor da glicemia no visor do glucómetro, em unidades mg/dL	59
Figura 16 – Registo dos dados num formulário	60

Índice de Tabelas

Tabela 1. Classificação, mecanismo de acção e taxa de dose sugerida para agentes hipoglicemiantes orais utilizados no tratamento de DM no gato	29
Tabela 2 – Algoritmo para o uso da fructosamina na avaliação da diabetes em pequenos animais.	38
Tabela 3 – Cronograma de Actividades	52
Tabela 4 – Acções a efectuar durante a realização da CSGS.....	54
Tabela 5 – Conversão entre as diferentes unidades da glicemia.....	59
Tabela 6 – Exemplo de Formulário de registo dos dados das CSGS em ambulatório.....	60

Lista de abreviaturas

- Bid – duas vezes ao dia
BUN – nitrogénio ureico sanguíneo
CSGS – curva seriada de glicose sanguínea
DM – Diabetes Mellitus
DMDI – Diabetes Mellitus dependentes de insulina
DMNDI – Diabetes Mellitus não dependentes de insulina
DNA – ácido desoxirribonucleico
FS – fructosamina sérica
GH – hormona do crescimento
GHb – hemoglobina glicosilada
GIP - polipeptídeo inibitório gástrico (*gastric inhibitory polypeptide*)
GS – glicose sanguínea
IAPP – polipeptídeo associado aos ilhéus
IPE – insuficiência pancreática exócrina
NPH – neutral protamine Hagedorn ou insulina isofana
PZI – protamine zinc insulin
RNA – ácido ribonucleico
Sid – uma vez ao dia
TLI – Trypsin-Like Immunoreactivity
VLDL – lipoproteínas de densidade muito baixa

1. DESCRIÇÃO DAS ACTIVIDADES DE ESTÁGIO

1.1. Introdução

A vontade de querer ser Médico Veterinário fez-me chegar à Faculdade de Medicina Veterinária no ano de 2002, com a ajuda de Academia Militar e do Exército Português. A partir de 1999, com a publicação da Portaria n.º 162/99, de 10 de Março, os estabelecimentos militares de ensino superior universitário foram autorizados a conferir diplomas de formação militar complementar de licenciatura na área da saúde, passando a admitir alunos para os cursos de Medicina Veterinária (assim como para os cursos de Medicina, Medicina Dentária e Ciências Farmacêuticas). Através de um Protocolo com a Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa, os alunos de medicina veterinária frequentam o curso na respectiva faculdade, ao mesmo tempo que, na Academia Militar, adquirem a sua formação militar que, no final, lhes permite obter o referido diploma de formação militar complementar da respectiva licenciatura.

Terminada a formação militar pela Academia Militar, chega agora também a hora de terminar a formação médico-veterinária.

Na área da Clínica de Pequenos Animais, sinto especial interesse pela área da endocrinologia. Por esta razão decidi escolher como tema da dissertação a Diabetes Mellitus (DM) Felina.

1.2. Descrição das actividades de estágio

É comum ao militar, e ao médico veterinário, ter capacidade de trabalhar em várias áreas profissionais, sempre com a responsabilidade e rigor que lhes são exigidos. Como tal, durante o meu estágio de Medicina Veterinária, desempenhei funções nas três principais valências da Medicina Veterinária no Exército Português: Clínica de equinos, a Bromatologia e a Clínica de animais de companhia.

O estágio teve início em Outubro, no Hospital de Solípedes do Exército, sediado em Mafra, com a duração de sensivelmente dois meses. No Hospital de Solípedes obtive conhecimentos sobre clínica geral, medicina e cirurgia geral, imagiologia e siderotecnia. Os casos clínicos mais comuns foram cólicas, ou princípios de cólicas, e traumatismos vários. Particpei em três cirurgias como ajudante de cirurgia, duas orquiectomias (uma com o cavalo em estação, e outra em decúbito dorsal) e uma nevrectomia dos nervos palmar digitais. A imagiologia consistiu, principalmente, em exames radiológicos e ecográficos dos animais que apresentavam qualquer tipo de claudicação.

Seguiram-se dois meses no Laboratório de Bromatologia e Defesa Biológica (LBDB) do Exército, localizado nos Olivais, Lisboa. Aí, acompanhei de perto os processos de análise microbiológica de alimentos, desde a preparação das amostras, preparação dos meios,

técnicas de sementeira, contagens e avaliação final da qualidade. Integrei também a equipa do LBDB que procede às inspecções de acompanhamento das cozinhas das unidades militares a nível nacional. Realizei visitas a três unidades, cujo objectivo era avaliar a qualidade e cumprimento dos pré-requisitos nos processos de recepção, armazenamento, produção e distribuição dos alimentos. Estas acções têm uma função avaliadora, mas também formadora, dos intervenientes na área da alimentação das unidades militares. Durante este estágio realizei também uma monitorização do ambiente do LBDB relativamente a bactérias e fungos, através de amostragens por zaragatoas e placas de sedimentação, com a elaboração do relatório “Monitorização ambiental de microorganismos no LBDB”.

Por fim, realizei o estágio curricular de, aproximadamente, seis meses na Clínica de Animais de Companhia do Centro Militar de Medicina Veterinária do Exército. A minha opção, de realizar o estágio curricular na área da clínica de animais de companhia, foi devido à minha preferência pessoal por esta área da Medicina Veterinária, e consequente vontade de aprofundar os meus conhecimentos e experiência acerca da mesma. O estágio abrangeu as áreas de medicina interna, cirurgia geral, imagiologia e higiene oral. As consultas mais frequentes foram as de profilaxia, com as vacinações e desparasitações, interna e externa, de cães e gatos.

As cirurgias eram realizadas todas as semanas, principalmente de tecidos moles, sendo que as minhas funções alternaram entre primeiro ajudante de cirurgia, anestesista e circulante. Esta rotatividade de funções ajudou-me a ganhar confiança e conhecimentos, imprescindíveis na realização de todas elas. A imagiologia baseou-se principalmente no acompanhamento da realização de ecografias várias. Apesar de ser uma área de muita utilidade e relevância na clínica de pequenos animais, tornou-se evidente que é um meio de diagnóstico de difícil domínio.

A higiene oral consistiu na realização de algumas destartarizações, tanto em cães como em gatos, e na extracção de alguns dentes em mau estado.

2. DIABETES MELLITUS FELINA

2.1. Regulação endógena da glicose

2.1.1. Pâncreas

O pâncreas tem funções endócrinas e não-endócrinas importantes. As funções não-endócrinas resultam da actividade exócrina de parte do pâncreas e estão associadas à função gastrointestinal. A porção endócrina é composta por aglomerados de células conhecidas como ilhéus de Langerhans, e contêm quatro tipos de células que secretam cada uma um tipo de hormona. As células β são as mais numerosas e produzem insulina, as células α produzem glucagon, as células D produzem somatostatina, e as células F ou PP produzem polipéptido pancreático. Embora todas estas hormonas tenham funções diferentes, todas estão envolvidas no controle do metabolismo, mais particularmente na homeostase glicémica.

2.1.2. Insulina

2.1.2.1. Breve apresentação histórica

Em 1889, o médico Óscar Minkowsky, em colaboração com Joseph von Mehring, procedeu à remoção cirúrgica do pâncreas de um cão saudável a fim de demonstrar o papel do órgão na digestão de alimentos. Vários dias após a remoção do pâncreas, foram observadas moscas a alimentarem-se da urina do cão, onde foi detectado açúcar após análise. O animal apresentava ainda um quadro semelhante à Diabetes Mellitus (DM) humana grave. Este episódio, conjuntamente com as observações de Eugene Opie de que existiriam alterações degenerativas nos ilhéus de Langerhans do pâncreas, em alguns pacientes diabéticos, sugeria a possibilidade que a DM de origem natural fosse causada por um defeito no mecanismo dos ilhéus pancreáticos que normalmente produziriam uma suposta hormona antidiabética (Young, 1961).

Apesar das tentativas iniciais frustradas para isolar a suposta hormona, incluindo as do próprio Minkowski, em 1909 de Meyer estaria tão seguro da sua existência que a chamou “**insuline**” (*isletina*).

Quando, em 1921, Frederick Banting e Charles Best finalmente trouxeram a dúvida substância à luz do dia, a adequabilidade do já designado nome não levantou muitas dúvidas. A insulina foi obtida como uma proteína cristalina por Abel em 1926.

Como a química das proteínas era uma área de pesquisa particularmente complicada, apenas 20 anos depois foi iniciada uma pesquisa sistemática da estrutura química da insulina, tendo Frederick Sanger e colegas, em Cambridge entre 1945 a 1955, conseguido determinar a estrutura primária da insulina, a partir de pâncreas de touro.

Esta foi a primeira vez que uma proteína foi completamente sequenciada, o lhe valeu o Prémio Nobel da Química em 1958. Posteriormente, a mesma equipa, nomeadamente o Dr. L.F. Smith, determinaram a estrutura química da insulina de várias espécies animais (Young, 1961).

2.1.2.2. Estrutura e síntese

A insulina é uma proteína pequena que consiste em duas cadeias de aminoácidos, designadas A (21 aminoácidos) e B (30 aminoácidos), que são ligadas por duas pontes disulfureto. A porção terminal carboxílica da cadeia B e as extremidades amínicas e carboxílicas da cadeia A formam a porção da molécula que interage com o receptor. Estas cadeias da insulina quando separadas são inactivas.

A exemplo de outras hormonas produzidas nos ilhéus de Langerhans, a insulina é sintetizada como uma *pré-pró-insulina* no retículo endoplasmático rugoso das células β . Esta *pré-pró-hormona* inicial é então clivada no retículo endoplasmático rugoso para formar a *pró-insulina*. A maior parte desta *pró-insulina* é clivada no aparelho de Golgi para formar insulina e peptídeo C antes de ser acondicionada nos grânulos de secreção. A insulina e o peptídeo C são armazenados nos grânulos das células β e libertados em quantidades equimolares, juntamente com quantidades menores e variáveis de *pró-insulina* (Cunningham, 2004).

Quando a insulina é secretada e entra em circulação, encontra-se quase totalmente na sua forma livre. O tempo de semi-vida plasmático é de apenas 6 minutos, em termos médios, sendo metabolizada em 10 a 15 minutos. À excepção da quantidade da insulina que se combina com receptores nas células-alvo, a restante é degradada pela enzima insulinase, principalmente no fígado, em menor grau nos rins e nos músculos, e apenas ligeiramente na maioria dos outros tecidos.

Embora haja algumas diferenças na composição de aminoácidos entre as espécies, as diferenças são pequenas, o que significa que a actividade biológica da insulina não é altamente espécie-específica. Das espécies domésticas, a insulina felina é mais semelhante à insulina bovina (Cunningham, 2004).

2.1.2.3. Factores endógenos e exógenos de regulação da secreção da insulina

A insulina é libertada quer em condições basais uniformes quer em resposta a uma elevação da glicemia, pois as células β respondem tanto à concentração absoluta de glicose como às alterações sanguíneas dessa concentração. Esta resposta tem duas fases – uma fase inicial rápida, que reflecte a libertação da hormona armazenada, e uma fase tardia, mais lenta, que reflecte a libertação contínua da hormona armazenada e a síntese recente. A estimulação para a libertação da hormona contida nas vesículas pode ocorrer em resposta ao aumento dos níveis de cálcio intracelular ou estimulação de receptores de membrana,

que provocam o aumento de AMPc (adenosina monofosfato cíclica) com subsequente activação de proteínas cinases, que iniciam a secreção.

A glicose, oriunda da absorção intestinal, ao entrar na circulação sanguínea, leva ao aumento da glicemia que induz a secreção da insulina e a diminuição da libertação de glucagon. Na sequência da captação acelerada da glicose sanguínea, a glicemia diminui para níveis normais, diminuindo a taxa de libertação de insulina pelo pâncreas (Cunningham, 2004).

A estimulação da secreção de insulina tem ainda outras vias, nomeadamente a acção das hormonas gastrointestinais incluindo a gastrina, secretina, colescistocinina, polipeptídeo inibitório gástrico (GIP, *gastric inhibitory polypeptide*) e peptídeos relacionados ao enteroglucagon. Estas hormonas são libertadas com a ingestão de alimentos, o que explica a razão da glicose administrada por via oral provocar maior libertação de insulina do que a administrada por via intravenosa.

A regulação da secreção da insulina também pode ser efectuada através do sistema nervoso autónomo, uma vez que os ilhéus de Langerhans são abundantemente inervados, tanto pelo sistema nervoso simpático como pelo parassimpático. Estímulos dos receptores α_2 adrenérgicos inibem a secreção de insulina, enquanto β_2 adrenérgicos e vagal aumentam a secreção de insulina. Geralmente, qualquer situação que active o sistema nervoso autónomo (hipóxia, hipotermia, queimaduras extensas) suprime a secreção de insulina por estímulo α_2 adrenérgico. Como tal os antagonistas α -adrenérgicos aumentam a concentração de insulina e os β -bloqueadores diminuem (Feldman & Nelson, 2004).

A adrenalina, monoamina simpaticomimética do grupo das catecolaminas, aumenta a glicemia ao inibir a libertação de insulina dos ilhéus, através do seu efeito agonista α_2 adrenérgico. Além disso promove a glicogenólise através dos receptores β_2 no músculo estriado e no fígado.

A libertação de insulina pode ainda ser inibida por várias hormonas peptídicas, incluindo a somatostatina, a galanina (activador endógeno dos canais de K^+ sensíveis ao ATP) e a amilina (ou Polipeptídeo Associado aos Ilhéus – IAPP).

2.1.2.4. Efeitos Metabólicos

A insulina tem acção em diversas fases do metabolismo dos carboidratos, gorduras e proteínas. O efeito resultante da sua acção é baixar as concentrações sanguíneas da glicose, ácidos gordos e aminoácidos e promover a conversão intracelular destes compostos nas suas formas de armazenamento, respectivamente glicogénio, triglicéridos e proteínas (Feldman & Nelson, 2004).

2.1.2.4.1. Efeitos da Insulina sobre o Metabolismo dos Carboidratos

Os efeitos da insulina no metabolismo dos carboidratos incidem sobre: a glicólise, com a transformação da glicose em energia, via glicolítica (desdobrada até piruvato por oxidação da glicose-6-fosfato e depois oxidação do piruvato a acetil-Coenzima A); a indução da produção de glicogénio (glicogénese) no fígado, tecido adiposo e músculo-esquelético, aumentando a actividade da glicogénio-sintetase e concomitante diminuição da actividade da glicogénio-fosforilase; e a diminuição da gliconeogénese devido à promoção da síntese proteica nos tecidos periféricos, diminuindo portanto a quantidade de aminoácidos disponíveis para a neoglucogénese. Além disso, a insulina diminui a actividade das enzimas hepáticas (frutose 1,6-bifosfato-aldolase, piruvato-carboxilase, fosfoenolpiruvato-carboxilase e glicose-6-fosfatase) que estão envolvidas na conversão de aminoácidos a glicose (Cunningham, 2004).

Dos vários efeitos exercidos pela insulina, um dos mais importantes consiste na captação da glicose e no seu armazenamento quase imediato no fígado, sob a forma de glicogénio. O mecanismo pelo qual a insulina provoca a captação e o armazenamento da glicose no fígado inclui várias etapas, quase simultâneas:

1 - A insulina inactiva a fosforilase hepática, principal enzima responsável pela clivagem do glicogénio hepático em glicose. Essa inactivação impede a degradação do glicogénio que foi armazenado nas células hepáticas.

2 - A insulina provoca o aumento da captação da glicose nas células hepáticas. Para tal, aumenta a actividade da enzima glicocinase, uma das enzimas que produz a fosforilação inicial da glicose após a sua difusão nas células hepáticas. Uma vez fosforilada, a glicose é temporariamente retida no interior das células pois a forma fosforilada não se pode difundir novamente através da membrana celular.

3 - A insulina também aumenta a actividade das enzimas que promovem a síntese de glicogénio (glicogénese), particularmente a glicogénio-sintetase, que é responsável pela polimerização das unidades monossacarídicas para formar as moléculas de glicogénio, sendo o efeito final o aumento da quantidade de glicogénio no fígado (Cunningham, 2004).

Quando os valores da glicemia começam a descer, ocorrem diversos eventos que levam o fígado a libertar glicose para a circulação sanguínea:

1 - A redução da glicemia faz com que o pâncreas diminua a secreção de insulina.

2 - A redução da insulina reverte todos os efeitos que levam ao armazenamento de glicogénio no fígado e diminui a captação de glicose do sangue.

3 - A redução de insulina (juntamente com o aumento de glucagon) activa a enzima fosforilase, que provoca a clivagem do glicogénio em glicose-1-fosfato.

4 - A enzima glicose-6-fosfatase, que tinha sido inibida pela insulina, fica agora activada pela falta da hormona e causa a separação do radical fosfato da glicose, permitindo o regresso da glicose livre à circulação sanguínea.

A insulina aumenta o transporte e a utilização da glicose pela maioria das células do organismo, no entanto as fibras musculares não são muito permeáveis à glicose excepto se houver actividade muscular moderada a intensa, que por motivos desconhecidos, induz o aumento da permeabilidade destas células à glicose, ou então no período pós prandial, em que ao aumento da glicemia corresponde o natural aumento da insulina, que durante este período utilizará preferencialmente a glicose como fonte de energia. No entanto se a glicose for transportada em abundância para os miócitos, parte será armazenada sob a forma de glicogénio muscular, em vez de ser utilizada para energia. Posteriormente o glicogénio pode ser usado como fonte de energia pelo músculo, o que é particularmente útil em casos de uso extremo de energia, por curtos períodos de tempo, e até mesmo, para proporcionar surtos de energia anaeróbica, durante alguns minutos de cada vez, através da degradação glicolítica do glicogénio em ácido láctico, que pode ocorrer mesmo na ausência de oxigénio.

Também já referido é o contributo da insulina na inibição da gliconeogénese, que ocorre, principalmente, pela diminuição da quantidade e actividade das enzimas hepáticas necessárias à glicogenólise, através da diminuição da libertação e consequente disponibilidade de aminoácidos do músculo e de outros tecidos extra-hepáticos.

2.1.2.4.2. Efeitos da Insulina sobre o Metabolismo das Gorduras

Apesar de menos visíveis que os seus efeitos sobre o metabolismo dos carboidratos, os efeitos da insulina sobre o metabolismo das gorduras são, a longo prazo, igualmente importantes, nomeadamente o desenvolvimento de aterosclerose grave, resultando frequentemente em acidentes cardíacos ou vasculares em humanos.

Um dos efeitos da insulina é o aumento da utilização de glicose pela maioria dos tecidos, o que poderá diminuir a utilização das gorduras. No entanto a insulina também tem um efeito directo sobre o armazenamento de gorduras no tecido adiposo (Cunningham, 2004).

Os triglicéridos são a forma habitual de armazenamento de gordura, têm uma composição variável, mas formam-se a partir dos ácidos gordos e de glicerol. Os ácidos gordos provêm quer da dieta quer da utilização de grandes quantidades de glicose (formação de iões citrato e isocitrato em excesso, no ciclo de Krebs, que induzem a activação da acetil-CoenzimaA carboxilase responsável pela carboxilação da acetil-CoenzimaA e formação da malonil-CoenzimaA, primeira etapa para a síntese de ácidos gordos).

Os ácidos gordos são transportados pelo sangue, na forma de lipoproteínas plasmáticas de muito baixa densidade (Very Low Density Lipoproteins - VLDL). No entanto estas moléculas não são passíveis de atravessar a membrana celular dos adipócitos, necessitando portanto, de ser desdobrada nos ácidos gordos que a formam, para que estes cheguem ao seu local de armazenamento.

Quer a absorção dos ácidos gordos pelo adipócito, quer o seu armazenamento, depende da insulina, através:

1 – Da activação da lipoproteína-lipase, que desdobra a lipoproteína nos ácidos gordos que a formam, sendo estes passíveis de serem absorvidos pelos adipócitos

2 – Do seu efeito normal de indução da captação da glicose pelas células, que no caso dos adipócitos, é em parte utilizada para a formação de α -glicerofosfato, que fornece o glicerol necessário à formação dos triglicéridos.

3 – Da inibição da lipólise inibindo a acção da lipase, impedindo a hidrólise dos triglicéridos e consequente libertação dos ácidos gordos do tecido adiposo para a circulação sanguínea

2.1.2.4.3. Efeitos da Insulina sobre o Metabolismo das Proteínas e sobre o Crescimento

No período pós prandial, quando existe um excesso de nutrientes circulantes, não são apenas os carboidratos e as gorduras que são armazenados nos tecidos, mas também os aminoácidos, e para que isso ocorra é necessária a presença de insulina. O modo pelo qual a insulina induz o armazenamento dos aminoácidos não está bem esclarecido, ao contrário dos mecanismos envolvidos no armazenamento da glicose e das gorduras. Alguns dos factos constatados são os seguintes:

1 - A insulina estimula o transporte dos muitos aminoácidos para o interior das células, nomeadamente a valina, a leucina, a isoleucina, a tirosina e a fenilalanina. Por conseguinte, a insulina partilha com a hormona do crescimento a capacidade de aumentar a captação de aminoácidos para o interior das células, não sendo no entanto, necessariamente os mesmos.

2 - A insulina aumenta a tradução do RNA mensageiro, com o consequente aumento da síntese de novas proteínas. De modo ainda não explicado, a presença de insulina “liga” o mecanismo ribossómico, e na sua ausência, os ribossomas, interrompem a sua actividade, quase como se a insulina accionasse um mecanismo do tipo “interruptor”.

3 - No decorrer de um período de tempo mais prolongado, a insulina também aumenta a transcrição de sequências genéticas seleccionadas de DNA nos núcleos das células, formando assim quantidades aumentadas de RNA, resultando em síntese de mais proteínas

em particular, a síntese de muitas das enzimas necessárias para o armazenamento de carboidratos, gorduras e proteínas.

4 - A insulina também inibe o catabolismo das proteínas, diminuindo assim a libertação dos aminoácidos pelas células, especialmente as células musculares. Esse efeito resulta, presumivelmente, da capacidade da insulina de diminuir a degradação normal das proteínas pelos lisossomas celulares.

5 - No fígado, como já referido, a insulina diminui a gliconeogénese, diminuindo a actividade das enzimas que a promovem. Como os substratos mais utilizados para a síntese de glicose pela gliconeogénese são os aminoácidos do plasma, essa supressão da gliconeogénese conserva os aminoácidos nas reservas protéicas do organismo.

Dos mecanismos apontados, pode resumir-se que os efeitos da insulina no metabolismo proteico é promover a síntese de proteínas e impedir a sua degradação (Cunningham, 2004).

2.2. CLASSIFICAÇÃO E ETIOLOGIA

A Diabetes Mellitus (DM) é definida como um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, que resulta de defeitos na secreção de insulina, acção da insulina, ou ambos (Expert Committee, 1997). A DM é uma das endocrinopatias mais frequentemente diagnosticadas em cães e gatos (Rand, Fleeman, Farrow, Appleton & Lederer, 2003), e a sua prevalência entre os gatos varia conforme os estudos, mas aparentemente tem vindo a aumentar ao longo dos anos (Prahl, Guptill, Glickman, Tetrick & Glickman, 2007), presumivelmente devido ao aumento da consciencialização entre os médicos veterinários, mas também devido ao aumento da ocorrência de factores predisponentes em gatos, particularmente a obesidade e inactividade física (Rand & Marshall, 2004).

Os gatos aparentam ser menos previsíveis na sua resposta ao tratamento do que os cães. Em alguns gatos, o controlo glicémico é facilmente alcançado, enquanto noutros o controlo glicémico consistente é difícil. Os gatos são propensos a hiperglicemia induzida por stress, tornando difícil a interpretação das concentrações de glicose sanguínea. Isto pode levar a ajustes inapropriados da dose de insulina, confundindo ainda mais a situação (Rand & Marshall, 2004).

Também importante é o facto de a patogenia da DM felina e canina ser diferente. Uma compreensão destas diferenças é importante para ajudar na escolha do tratamento mais apropriado, e para prever a razão do aparecimento de certas complicações. Apesar da maioria dos gatos serem inicialmente insulino-dependentes, uma proporção substancial

entra em remissão por períodos variáveis de tempo, se for conseguido um bom controlo glicémico e os factores predisponentes forem resolvidos (Rand & Marshall, 2004).

2.2.1. Classificação segundo o modelo humano

A classificação actual divide a DM em Tipo 1, Tipo 2 e Outros Tipos Específicos (Expert Committee, 1997).

2.2.1.1. Diabetes Mellitus do Tipo 1

Este tipo de diabetes era denominada, nos seres humanos, de DM dependentes de insulina (DMDI) ou diabetes de aparecimento em juvenis (Expert Committee, 1997; Rand *et al.*, 2003; Galloway, 2004; Rand e Marshall, 2004).

Resulta da destruição autoimune das células β pancreáticas produtoras de insulina (Atkinson & Maclaren, 1994), o que significa que estes indivíduos são dependentes de insulina para sobreviver (Galloway, 2004). O seu aparecimento pode ser súbito ou gradual, podendo apresentar inicialmente uma crise cetoacidótica (Galloway, 2004).

Os processos imunomediados não causam diabetes no gato, daí a sua baixa incidência nesta espécie. Por outro lado, é o tipo de DM mais frequente no cão (Hoenig, Reusch & Peterson, 2000).

2.2.1.2. Diabetes Mellitus do Tipo 2

Este tipo de diabetes era referido nos seres humanos como DM não dependente de insulina (DMNDI) ou diabetes de aparecimento em adultos (Expert Committee, 1997; Rand *et al.*, 2003). Esta designação apareceu uma vez que aproximadamente 70% dos pacientes não necessitam de insulina para controlar a hiperglicemia. No entanto, a percentagem restante é insulino-dependente. No caso dos gatos diabéticos, aproximadamente 5 a 40% dos animais que presumivelmente padecem de DM do Tipo 2 conseguem ser controlados sem insulina (Rand & Marshall, 2004).

O gato é uma das poucas espécies que desenvolve uma forma de DM que é clínica e histologicamente análoga à DM Tipo 2 Humana (Lutz & Rand, 1995), verificando-se essa analogia em 80-95% dos casos (Rand & Marshall, 2004). As características metabólicas principais da DM Tipo 2 são secreção prejudicada de insulina e resistência à acção da insulina nos seus tecidos alvo (Lutz & Rand, 1995; Rand & Marshall, 2004).

O achado histológico característico em gatos com DM do Tipo 2 é o aparecimento de depósitos amilóides nos ilhéus pancreáticos, que ocorrem antes do aparecimento dos sinais clínicos (Lutz & Rand, 1995). A substância amilóide pancreática é derivada da hormona pancreática amilina. Esta é sintetizada nas células β pancreáticas, e é co-armazenada e co-secretada com a insulina. A amilina tem sido postulada como estando envolvida na

patogénese da DM felina, tanto pelos seus efeitos metabólicos, que incluem inibição da secreção de insulina e indução de resistência à insulina; como pela progressiva deposição amilóide e conseqüente degeneração das células β (Lutz & Rand, 1995). A amilina é o principal constituinte da amiloidose dos ilhéus nos seres humanos, gatos e macacos (O'Brien, Butler, Westermark & Johnson, 1993).

Concentrações elevadas de amilina têm sido documentadas intracelularmente em gatos com tolerância à glicose alterada, e no plasma de gatos diabéticos, e apoia a hipótese que a amilina está envolvida na patogénese da DM do Tipo 2 (Lutz & Rand, 1995).

A disfunção das células β é geralmente progressiva, e em alguns gatos e humanos, resulta na perda completa de produção de insulina (Rand, 2004).

2.2.1.3. Outros Tipos Específicos de Diabetes Mellitus

Uma minoria substancial dos gatos diabéticos tem outro tipo específico de diabetes, previamente chamados nos humanos de DM Secundários ou Tipo 3 (Expert Committee, 1997).

Neste tipo de diabetes há uma intolerância aos carboidratos, secundária a medicação ou doença antagónica da insulina concomitante. Inicialmente, pode haver hiperinsulinemia, mas com a persistência da doença antagónica da insulina, a função das células β fica prejudicada, diminuindo a secreção de insulina, ou os seus efeitos nos tecidos periféricos. Desta forma podem-se desenvolver DM permanentes, tipicamente DMDI (Feldman & Nelson, 2004; Galloway, 2004).

Estes tipos podem ser induzidos por:

Fármacos: Progesteronas (e.g., acetato de megestrol) ou corticosteróides podem ambos induzir diabetes em gatos, principalmente por induzirem resistência à insulina (Galloway, 2004).

Doenças: A mais frequente é o adenocarcinoma pancreático, contabilizando até 19% da diabetes felinas. A pancreatite é um achado histológico comum em gatos diabéticos, mas se é a causa ou uma consequência da diabetes é ainda enigmático (Rand, 2004). Na maioria dos casos, as lesões não parecem ser suficientemente graves para causar diabetes por si mesmas, mas podem contribuir para a perda de células β (Rand, 1999).

Causas raras de ocorrência natural de resistência à insulina em gatos incluem neoplasias produtoras de hormona do crescimento (GH), resultando em acromegália, e hiperadrenocorticismismo (Rand, 2004). Tanto o adenocarcinoma pancreático como a pancreatite causam uma diminuição do número de células β (Rand & Marshall, 2004).

A GH, nos gatos, realiza uma poderosa actividade diabetogénica, e parece provocar hiperglicemia, sobretudo por induzir uma insulinoresistência periférica severa. Foi demonstrado que GH em excesso reduz o número de receptores de insulina e a afinidade

de ligação aos receptores, assim como um defeito de insulina pós-receptor semelhante ao observado em pacientes com antagonismo de insulina induzido por cortisol. Este defeito pós-receptor da acção da insulina pode levar a hiperinsulinémia e subsequente *down-regulation* de receptores de insulina. Estas anormalidades na ligação e acção da insulina resultam em hiperglicemia e glicosúria e os sinais clínicos acompanhantes de poliúria, polidipsia e polifagia. Frequentemente são necessárias elevadas doses de insulina para controlar a hiperglicemia elevada (Peterson, 2004).

Hormonas: Os canídeos fêmeas de idade mais avançada desenvolvem, ocasionalmente, diabetes durante o diestro ou a gestação, presumivelmente devido à acção antagonista de progesterona sobre a insulina (também denominada DM gestacional). A condição diabética pode desaparecer assim que a concentração de progesterona desce para níveis de anestro, ou pode persistir e requerer terapia de longa duração com insulina (Feldman & Nelson, 2004).

2.2.2. Classificação segundo a necessidade de insulinoterapia

Com base na necessidade de terapia com insulina para controlar a glicemia, evitar cetoacidose e sobreviver, podemos classificar a diabetes em DM Dependente de Insulina (DMDI) e DM Não Dependente de Insulina (DMNDI). Indivíduos com DMDI têm de receber insulina para evitar a cetoacidose, enquanto que nos indivíduos com DMNDI, o controlo da glicemia e prevenção da cetoacidose podem ser conseguidas através da dieta, exercício, e agentes hipoglicemiantes orais (Feldman & Nelson, 2004).

O grau de destruição dos ilhéus pancreáticos e a presença, gravidade, e reversibilidade de perturbações concomitantes que afectam negativamente a sensibilidade à insulina, são talvez os dois factores mais importantes na predisposição ao desenvolvimento de DM e a dependência de insulina. Uma melhoria da sensibilidade à insulina pode promover um estado diabético não dependente de insulina, ou transitório, em gatos que apresentem apenas perda parcial de células β pancreáticas.

Assim, é clinicamente mais relevante, e talvez mais exacto, classificar a diabetes nos gatos em DMDI e DMNDI em vez de Tipo 1 ou Tipo 2. No entanto, esta classificação pode gerar confusão, porque os gatos diabéticos podem, inicialmente, parecer ter DMNDI, que progride para DMDI, ou alternar entre DMDI e DMNDI consoante a gravidade da resistência à insulina e a perda de função das células β progride ou regride (Feldman & Nelson, 2004).

A aparente alteração entre estados diabéticos no gato (i.e., DMDI e DMNDI) é compreensível se tivermos em conta alguns factores:

- A patologia dos ilhéus pancreáticos pode ser ligeira a severa, e estática ou progressiva;

- A capacidade do pâncreas de secretar insulina depende da gravidade da patologia dos ilhéus, e pode diminuir com o tempo;
- A capacidade de resposta dos tecidos à insulina varia, por vezes, em conjugação com a presença ou ausência de doenças concomitantes de origem inflamatória, infecciosa, neoplásica e hormonal;
- Todas estas variáveis afectam a necessidade e a dose de insulina do gato, assim como a facilidade de regulação da diabetes (Feldman & Nelson, 2004).

2.2.2.1. Diabetes Mellitus dependentes de insulina

A forma de DM em gatos mais frequentemente reconhecida clinicamente é a DMDI, sendo a forma presente em cerca de 70% dos gatos, aquando do diagnóstico de DM. Os gatos com DMDI não respondem à dieta e aos agentes hipoglicemiantes orais, e têm de ser tratados com insulina, de forma a controlar a glicemia e prevenir a cetoacidose (Feldman & Nelson, 2004).

As alterações histológicas mais comuns incluem atrofia e degeneração vacuolar das células dos ilhéus, pancreatite crónica e amiloidose dos ilhéus (Goossens, Nelson, Feldman & Griffey, 1998).

No momento do diagnóstico de hiperglicemia e dos sinais clínicos de diabetes pode existir dependência de insulina, presumivelmente devido a uma destruição rápida das células β pancreáticas. Alternativamente, a destruição das células β pode ser lenta, levando a uma perda gradual da secreção de insulina. Estes animais podem atravessar um período inicial em que a hiperglicemia e os sinais clínicos de diabetes podem ser controlados com tratamentos que não a insulina (i.e., DMNDI). No entanto, se o processo patológico subjacente, que causa a destruição de células β , for progressivo, a secreção de insulina é eventualmente perdida, desenvolvendo-se DMDI. O período de tempo entre o diagnóstico de DMNDI e o desenvolvimento de DMDI é imprevisível, e em parte depende do tipo de lesão dos ilhéus, assim como da sua progressão, e da reversibilidade da patologia concomitante insulino-resistente (Feldman & Nelson, 2004).

2.2.2.2. Diabetes Mellitus não dependentes de insulina

Segundo Feldman e Nelson (2004), o reconhecimento clínico de DMNDI é mais frequente no gato que no cão, contabilizando cerca de 30% dos gatos diabéticos observados.

A diferenciação entre DMDI e DMNDI baseia-se, primariamente, na gravidade e extensão da destruição de células β pancreáticas, e na gravidade e reversibilidade da resistência à insulina concomitante. Quanto mais grave a patologia dos ilhéus, mais provável é o desenvolvimento de DMDI, independentemente da insulinoresistência coexistente.

Por outro lado, quanto menor a gravidade da patologia dos ilhéus, maior é a influência da insulinoresistência em ditar se o animal tem DMDI ou DMNDI. Quanto mais grave e menos reversível for a causa de insulinoresistência, maior é a probabilidade do gato com patologia ligeira dos ilhéus ser dependente de insulina, e vice-versa. Flutuações na gravidade da resistência à insulina, como acontece na pancreatite crónica, podem causar oscilações entre DMDI e DMNDI em gatos com patologia ligeira dos ilhéus, consoante a inflamação pancreática progride ou regride (Feldman & Nelson, 2004)

Os estimulantes da secreção da insulina também estimulam a secreção de amilina. A amilina actua como uma hormona neuroendócrina, e tem vários efeitos reguladores da glicose que, colectivamente, complementam as acções da insulina no controlo pós-prandial da glicose (Feldman & Nelson, 2004). A amiloidose dos ilhéus pancreáticos é a principal lesão no pâncreas endócrino dos seres humanos com DM do Tipo 2, assim como nas formas similares de DM no gato doméstico e no macaco (O'Brien *et al.*, 1993), e está associada com perda significativa de células β nos ilhéus pancreáticos (O'Brien, 2002). Os depósitos amilóides podem ser encontrados nos ilhéus pancreáticos em 80% dos gatos com DM espontânea (Johnson, O'Brien, Jordan & Westermarkt, 1989), e em 100% dos macacos *Cynomolgus* com DM espontânea (O'Brien *et al.*, 1996). O IAPP é o principal constituinte da substância amilóide isolada dos ilhéus pancreáticos de gatos diabéticos, assim como a amilóide dos ilhéus nos humanos. Evidências de estudos *in vitro* demonstraram que as formas fibrilares do IAPP são citotóxicas, e podem desencadear apoptose, fornecendo assim uma potencial ligação patogénica entre a amilóide dos ilhéus e a destruição de células β na DM felina (O'Brien, 2002).

A presença de amiloidose nos ilhéus (mesmo em quantidades muito pequenas) significa que existe uma probabilidade muito elevada (92%) que um animal tenha uma tolerância deficiente à glicose ou DM evidente (Johnson *et al.*, 1989). Apesar de gatos e cães terem uma sequência de deposição de amilóide similar, nos cães, esta deposição apenas ocorre em associação com neoplasia das células β (i.e. insulinomas) (Jordan *et al.*, 1990).

O aumento da secreção de IAPP está associado com a obesidade, um importante factor predisponente para o desenvolvimento de DM do Tipo 2 (O'Brien, 2002). O aumento crónico da secreção de insulina e amilina, que é observado na obesidade e outras condições insulinoresistentes, resulta na agregação e deposição de amilina nos ilhéus, na forma de amilóide. Se a deposição amilóide for progressiva, a destruição das células dos ilhéus prossegue, e eventualmente conduz a DM. A gravidade da amiloidose dos ilhéus irá determinar, em parte, se o gato diabético apresenta DMDI ou DMNDI. A destruição total dos ilhéus resulta em DMDI, e a consequente necessidade de insulinoterapia para toda a vida do gato. A destruição parcial dos ilhéus pode, ou não, resultar em diabetes clinicamente

evidentes, com necessidade ou não de insulina para controlar a glicemia. Há também a possibilidade do desenvolvimento de diabetes transitórias uma vez iniciado o tratamento (Feldman & Nelson, 2004).

Se a deposição de amilóide for progressiva, o gato irá progredir de uma condição diabética subclínica para DMNDI, e em última instância, DMDI (Feldman & Nelson, 2004)

2.2.2.3. Diabetes transitórias (remissão diabética)

Os gatos diabéticos podem entrar em remissão diabética após tratamento com insulina e/ou agentes hipoglicemiantes orais. A remissão diabética geralmente ocorre dentro de 1-4 meses em cerca de 20% dos gatos diabéticos (Feldman & Nelson, 2004) após estabelecimento do diagnóstico de diabetes e iniciação do tratamento, e se mantido um bom controlo glicémico (Feldman & Nelson, 2004; Rand & Marshall, 2004).

Nestes gatos, a hiperglicemia, glicosúria e sinais clínicos de diabetes resolvem-se, e o tratamento com insulina pode ser descontinuado (Feldman & Nelson, 2004).

A remissão é mais provável se houver resolução de factores de risco, como a obesidade ou administração de drogas diabetogénicas (esteróides e progestagénios) que diminuem a sensibilidade à insulina, ou se houver resolução de uma doença subjacente (Rand & Marshall, 2004).

Comparativamente com gatos saudáveis, aqueles com diabetes transitórias têm algumas alterações dos ilhéus (e.g., amiloidose, degeneração vascular) e uma redução significativa da quantidade de células β (Nelson, Griffey, Feldman & Ford, 1999; Feldman & Nelson, 2004), o que prejudica a sua capacidade para compensar a insulinoresistência concomitante. A secreção de insulina pelas células β torna-se reversivelmente suprimida, provavelmente decorrente dum agravamento da intolerância aos carboidratos (Feldman & Nelson, 2004). Foi recentemente demonstrado que, dietas baixas em carboidratos e elevada proteína reduzem as necessidades de insulina, e potencialmente aumentam as hipóteses de ocorrer remissão diabética (Rand & Marshall, 2004).

Alguns gatos em remissão têm uma recaída após semanas, meses ou anos e, por isso, é também importante monitorizar a ingestão de água ou a glicosúria nestes animais, numa base regular. Diminuição da ingestão de água e débito negativo de glicose urinária são habitualmente bons indicadores de remissão iminente. Estes devem ser medidos semanalmente, particularmente durante os primeiros 4 meses de terapia. Gatos com uma recaída podem entrar em remissão diabética novamente com instituição rápida de terapia (Rand & Marshall, 2004).

2.3. FISIOPATOLOGIA

A DM resulta de uma deficiência relativa ou absoluta da secreção de insulina pelas células β pancreáticas. Por sua vez, a deficiência de insulina causa uma diminuição da utilização de glicose, aminoácidos e ácidos gordos pelos tecidos, e uma aceleração da glicogenólise e gliconeogénese hepáticas. Estas alterações metabólicas levam ao aumento de glicose na circulação sanguínea, à qual se soma ainda a glicose proveniente da dieta, causando hiperglicemia. Com o aumento da concentração sanguínea de glicose, a capacidade de reabsorção de glicose pelas células tubulares renais é, eventualmente, excedida, resultando em glicosúria. Em gatos saudáveis, o limiar tubular renal para a excreção de glicose na urina é de 290 mg/dL. Em gatos diabéticos, esse limiar varia entre 200 e 300 mg/dL, intervalo mais amplo do que aquele encontrado nos cães (180 a 220 mg/dL). Assim, a correlação entre a glicemia e o aparecimento de sinais clínicos de diabetes é mais variável nos gatos do que em cães (alguns gatos são assintomáticos com determinados valores de glicemia que no cão causariam sinais clínicos). A glicosúria, por sua vez, causa uma diurese osmótica, levando à poliúria. A resposta compensatória a esta poliúria é a polidipsia, por forma a prevenir a desidratação (Feldman & Nelson, 2004).

A diminuição da utilização da glicose ingerida, pelos tecidos periféricos, é entendida pelo organismo como “fome”, desencadeando mecanismos compensatórios que conduzem a perda de peso (Feldman & Nelson, 2004).

A capacidade da glicose de entrar nas células do centro da saciedade é mediada pela insulina. Nos animais diabéticos, com carência relativa ou absoluta de insulina, a glicose não consegue entrar nas células do centro da saciedade, não ocorrendo inibição do centro da fome. Assim, estes animais tornam-se polifágicos, apesar da hiperglicemia (Feldman & Nelson, 2004).

Os quatro sinais clássicos da DM são a poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso, e a gravidade dos mesmos está directamente relacionada com a gravidade da hiperglicemia. A falta de capacidade de alguns donos em identificar estes sinais clínicos leva a que muitos animais não tratados acabem, em última instância, por desenvolver cetoacidose diabética (Feldman & Nelson, 2004).

2.3.1. Cetoacidose diabética

A acetil-CoenzimaA formada no fígado durante a oxidação de ácidos gordos pode entrar no ciclo do ácido cítrico, ou pode ser convertido nos corpos cetónicos acetona, acetoacetato e d- β -hidroxibutirato para serem exportados para outros tecidos.

A acetona, produzida em menores quantidades que os restantes corpos cetónicos, é exalada. O acetoacetato e d- β -hidroxibutirato são transportados pelo sangue para tecidos

extra-hepáticos, onde são oxidados para produzir muita da energia necessária aos músculos esquelético e cardíaco, e ao córtex renal. O cérebro, que preferencialmente utiliza a glicose como combustível, pode-se adaptar ao uso de acetoacetato ou d-β-hidroxiacetato em condições de inanição, quando não há glicose disponível.

Em organismos saudáveis, a acetona é formada em quantidades muito pequenas a partir do acetoacetato, pela perda de um grupo carboxil. Como os indivíduos diabéticos produzem grandes quantidades de acetoacetato, o seu sangue contém quantidades significativas de acetona, que ultrapassando os limites fisiologicamente permitidos, induz efeitos tóxicos. A acetona é volátil e transmite um odor característico ao hálito, que por vezes é útil no diagnóstico de diabetes.

Em DM não tratados, quando o nível de insulina é insuficiente, os tecidos extra-hepáticos não conseguem absorver eficientemente a glicose do sangue, para utilizar como energia ou para converter em gorduras para armazenamento. Nestas estas condições, a malonil-CoenzimaA (o material inicial indispensável para a produção de ácidos gordos) não é formado e os ácidos gordos entram na mitocôndria para serem degradados a acetil-CoenzimaA, que no entanto não pode passar pelo ciclo do ácido cítrico pois os intermediários do ciclo foram desviados para uso como substrato na gliconeogénese.

A acumulação de acetil-CoenzimaA acelera a formação de corpos cetónicos para lá da capacidade dos tecidos extra-hepáticos de os oxidarem. O aumento do nível sanguíneo de acetoacetato e d-β-hidroxiacetato baixam o pH, causando acidose. A acidose extrema pode levar ao coma, e em alguns casos, à morte. Os corpos cetónicos no sangue e urina de diabéticos não tratados podem atingir níveis extraordinários, condição chamada de cetose. Numa situação de alimentação com dietas de baixa calorias, o uso das gorduras armazenadas no tecido adiposo como fonte principal de energia pode desencadear cetose e acidose (cetoacidose).

2.4. INCIDÊNCIA E EPIDEMIOLOGIA

A DM é uma endocrinopatia comum em gatos, apesar de haver poucos estudos que definam a sua prevalência (Baral, Rand, Catt & Farrow, 2003). O estudo de Prahel e colaboradores (2007) demonstrou um aumento da prevalência de diabetes felinos ao longo dos 30 anos do estudo, de 1 em 1250 no ano de 1970, para 1 em 80 no ano de 1999, mas uma diminuição da mortalidade de casos à primeira visita nesse mesmo período de tempo (de 40% para 10%). Estudos mais recentes na Austrália (Lederer, Rand, Jonsson, Hughes & Morton, 2007) e no Reino Unido (McCann, Simpson, Shaw, Butt & Gunn-Moore, 2007) estabeleceram prevalências de 1 em 135 gatos e 1 em 230 gatos, respectivamente, que

espelham o referido aumento da prevalência. Outros estudos determinaram uma incidência da doença de 1 em 408 (Panciera, Thomas, Eicker & Atkins, 1990) e 1 em 179 (Baral *et al.*, 2003). Enquanto uma subida da incidência da doença pode ser parcialmente responsável pelo aumento da prevalência da DM na população felina ao longo dos anos, é também provável que os gatos diabéticos vivam mais tempo do que no passado. A redução da taxa de mortalidade de casos à apresentação inicial dos gatos para tratamento reflecte, provavelmente, uma mudança nos donos da disponibilidade para efectuarem o tratamento (i. e., menos gatos são eutanasiados ao diagnóstico) assim como uma melhoria dos métodos de tratamento (menos gatos diabéticos morrem de diabetes) (Schermerhorn, 2008).

2.4.1. Factores de Risco

2.4.1.1. Idade

Segundo Panciera *et al* (1990), a idade é o factor de risco isolado mais importante para o desenvolvimento da doença em gatos. Os gatos com sete ou mais anos têm um risco mais elevado de desenvolver DM, e a o aumento do risco cresce com o aumento da idade (Prahl *et al.*, 2007). Um estudo epidemiológico de 333 gatos diabéticos refere que gatos com idade superior a dez anos tinham um risco significativamente maior para desenvolver DM, comparativamente com gatos com idade inferior a sete anos (Panciera *et al.*, 1990). Outros estudos também demonstraram as idades mais avançadas como predominantes no diagnóstico de DM, como 11.9 anos (Lederer *et al.*, 2007) e 11 anos (Crenshaw & Peterson, 1996).

Gatos mais idosos com estas patologias podem estar mais predispostos a desenvolver DM, uma vez que não conseguem responder adequadamente ao aumento das necessidades de insulina e manter a homeostasia da glicose (Prahl *et al.*, 2007).

2.4.1.2. Género

Um estudo efectuado por Prahl *et al* (2007) refere que os gatos machos têm um risco acrescido de desenvolver DM quando comparado com as fêmeas. As diferenças entre os géneros relativamente ao ganho de peso e à sensibilidade à insulina podem explicar a razão de os gatos machos aparentarem um maior risco de desenvolverem DM relativamente às fêmeas. O mesmo estudo aponta o ganho de peso como um factor de risco apenas para gatos machos, apesar de o ganho de peso ter sido indicado como um factor de risco para DM em ambos os géneros (Panciera *et al*, 1990). Os gatos machos de qualquer peso têm uma concentração basal de insulina mais elevada e sensibilidade à insulina mais baixa comparativamente às fêmeas, sugerindo que os machos podem ser, naturalmente, mais insulinoresistentes do que as fêmeas. Os gatos machos acumulam maiores quantidades de gordura do que as fêmeas, devido à acrescida oxidação de glicose, glicogénese e

lipogénese em resposta à insulina, comparativamente às fêmeas (Hoenig *et al.*, 2006). Estas diferenças no metabolismo podem, em parte, explicar o risco mais elevado dos gatos machos para desenvolver DM quando comparado com as fêmeas (Prahl *et al.*, 2007).

O estudo de Baral, Rand *et al.* (2003) determinou que 71% dos diabéticos eram gatos machos. Outros estudos partilharam também da conclusão que gatos machos têm maior frequência de DM do que as fêmeas (Crenshaw & Peterson, 1996; McCann *et al.*, 2007).

2.4.1.3. Obesidade

Gatos obesos têm um risco mais elevado de desenvolver DM (Panciera *et al.*, 1990), e desenvolvem resistência à insulina independentemente do género (Prahl *et al.*, 2007). Como referido anteriormente, os gatos machos têm maior propensão para ganhar peso, relativamente às fêmeas. A obesidade não é apenas dependente do peso, mas também do tamanho corporal e deposição da gordura (Prahl *et al.*, 2007). É possível que os gatos machos tenham maior probabilidade do que as fêmeas de desenvolver a forma de DM semelhante à DM Tipo 2 humana, que foi relacionada com a obesidade (Prahl *et al.*, 2007). Foi demonstrado que a obesidade produz acumulação intra e extra-miocelular de lípidos que provavelmente modulam a sensibilidade à insulina e aumentam a demanda de insulina (Wilkins, Long, Waldron, Ferguson & Hoenig, 2004).

2.4.1.4. Esterilização

O estudo de MacCann *et al.* (2007) concluiu que os animais esterilizados têm maior tendência para desenvolver DM. Gatos machos esterilizados têm uma possível diminuição da sensibilidade à insulina (Hoenig & Ferguson, 2002). A esterilização é um importante factor potencial de risco, não havendo, no entanto, uma interacção estatística significativa entre a esterilização e o sexo do gato. Aparentemente, é o risco aumentado de obesidade após esterilização, ao invés da esterilização *per se*, o factor importante de contribuição para a ocorrência de DM nos animais esterilizados (McCann *et al.*, 2007).

2.4.1.5. Raça

A raça não tem um efeito detectável no risco da DM (Panciera *et al.*, 1990). No entanto, vários estudos têm apontado uma associação significativa entre raça e incidência de DM para raça Sagrado da Birmânia, principalmente na Austrália e Nova Zelândia, onde esta raça está sobrerrepresentada (Baral *et al.*, 2003; Lederer *et al.*, 2007; McCann *et al.*, 2007). Dentro desta raça, os machos têm maior predisposição para desenvolver a doença do que as fêmeas (Lederer *et al.*, 2007).

2.4.1.6. Prevalência sazonal

Não foi detectado um padrão de prevalência sazonal de DM em gatos, em contraste com os casos de DM em humanos, em que são diagnosticados mais casos nos meses frios (Prahl *et al.*, 2007).

2.4.1.7. Uso de fármacos

A frequência de DM aumenta em gatos tratados com corticosteróides (McCann *et al.*, 2007). Segundo estes autores, o uso de acetato de megestrol é um factor de risco de ocorrência de DM apenas nos gatos machos. No seu estudo, muitas das fêmeas tratadas com acetato de megestrol eram reprodutoras, em que o fármaco era, presumivelmente, administrado por curtos períodos para prevenir o cio. Nos gatos machos, este fármaco é habitualmente usado para modificações do comportamento, e portanto, o seu uso a longo prazo é mais provável. A hipótese colocada neste estudo foi que a duração do tratamento, e não o género, determinou o risco aumentado de DM em gatos machos tratados com acetato de megestrol.

A administração, a longo prazo, de doses terapêuticas altas de acetato de megestrol a gatos, produz uma deterioração progressiva na tolerância à glicose, com um aumento significativo nas concentrações médias de glicose plasmática em jejum e diminuição na taxa média de depuração da glicose plasmática (Peterson, 1987). As mesmas observações foram feitas com o uso a curto prazo de acetato de megestrol e prednisolona (Middleton & Watson, 1985). A administração de acetato de megestrol a gatos pode induzir um estado moderado a severo de intolerância à glicose, que normalmente é reversível após final do tratamento (Peterson, 1987).

2.4.1.8. Actividade física

A frequência de DM aumenta em gatos inactivos comparados com gatos activos (McCann *et al.*, 2007). O estilo de vida de muitos gatos domésticos tem-se modificado, de forma semelhante à dos humanos, com a inactividade e obesidade a aumentarem nos gatos urbanos, factores predisponentes para o desenvolvimento de DM (Rand, 1999; Rand & Marshall, 2004). Gatos exclusivamente de interior são geralmente menos activos que gatos domésticos de exterior, que caçam e defendem territórios, e significativamente menos activos que os gatos selvagens, que têm de caçar para obter toda a sua nutrição (Rand, 1999).

2.4.1.9. Dieta

Sobrealimentar gatos, que têm uma actividade física reduzida, com dietas altamente palatáveis e densamente calóricas, provavelmente contribui para a obesidade e consequentes diabetes (Rand, 1999)

A frequência de DM aumenta em gatos alimentados com dietas secas ou com dietas húmidas, comparativamente aos alimentados com dietas mistas (McCann *et al.*, 2007).

2.5. DIAGNÓSTICO

2.5.1. Anamnese

A história de praticamente todos os gatos diabéticos inclui os sinais clássicos de poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso. Estes sinais desenvolvem-se inicialmente, mas ou passam despercebidos, ou são considerados insignificantes pelo dono (Feldman & Nelson, 2004; Rand & Marshall, 2004). A poliúria e polidipsia não se desenvolvem até que a hiperglicemia resulte em glicosúria (Feldman & Nelson, 2004).

Uma queixa comum dos donos é a necessidade constante de trocar a areia (ou sílica) da caixa das necessidades do gato, assim como o aumento do tamanho dos aglomerados na caixa, problemas derivados da poliúria existente (Feldman & Nelson, 2004). Outros sinais clínicos observados pelos donos incluem letargia; diminuição da interacção com os membros da família; diminuição da higiene cutânea diária com desenvolvimento dum pêlo descuidado, seco e sem brilho; e alterações locomotoras como diminuição da capacidade para saltar, fraqueza dos posteriores, ou adopção da postura plantígrada (i.e., o gato apoia os tarsos no solo quando anda – Figura 1) (Feldman & Nelson, 2004; Rand & Marshall, 2004).

Muitas vezes os donos vêm a polifagia como “saudável”, o que pode atrasar a consulta até que observem uma perda de peso significativa (Rand & Marshall, 2004). Gatos com DM não diagnosticada, ou não tratada, estão em risco de desenvolver doença sistémica como resultado de cetonemia e acidose metabólica progressivas (Feldman & Nelson, 2004; Rand & Marshall, 2004). Gatos com cetoacidose podem ter uma história de doença não-complicada, mas com o desenvolvimento progressivo da cetonemia e acidose metabólica surgem sinais sistémicos de doença, como: depressão, letargia, desidratação, anorexia, vômito, taquipneia e hálito cetónico (Crenshaw & Peterson,



Figura 1 – Gato com postura plantígrada, sinal de neuropatia periférica
(<http://www.bddiabetes.com/US/main.aspx?cat=1&id=365>)

1996; Feldman & Nelson, 2004; Rand & Marshall, 2004). A severidade dos sinais sistémicos está directamente relacionada com a gravidade da acidose metabólica, e com a natureza de doenças concomitantes, que estão frequentemente presentes (e.g., pancreatite) (Feldman & Nelson, 2004).

O tempo decorrido desde o aparecimento da DM simples ou DM não-complicada até ao desenvolvimento de sinais sistémicos devido a cetoacidose é imprevisível, e pode variar desde semanas a vários meses (Rand & Marshall, 2004). No entanto, uma vez iniciado o desenvolvimento da cetonemia, cetonúria e acidose metabólica, geralmente no prazo de uma semana surgem sinais de doença grave (Feldman & Nelson, 2004).

As cataratas devido a diabetes afectam principalmente a espécie canina, e raramente são observadas no gato (Salgado, Reusch & Spiess, 2000).

2.5.2. Exame físico

Os achados ao exame físico dependem da presença de cetoacidose, da sua gravidade, e da natureza de qualquer outra doença concomitante (Feldman & Nelson, 2004). Os sinais clínicos de diabetes desenvolvem-se assim que a secreção total de insulina diminui para 20 a 25% do nível normal (Lutz & Rand, 1995).

O gato diabético não complicada não tem achados clássicos ao exame físico. Muitos gatos diabéticos estão obesos, mas de resto em boa condição física. Gatos com DM não tratada prolongada podem ter perdido peso, mas raramente estão emaciados, excepto na presença de doença concomitante (e.g., hipertiroidismo). Pode-se verificar hepatomegália, no caso de haver lipidose hepática induzida pela diabetes (Feldman & Nelson, 2004). No caso de diabetes diagnosticadas recentemente, ou mal controladas, o animal geralmente cessa a higiene diária com o pêlo, adquirindo um pêlo seco e sem brilho. No caso do gato ter desenvolvido neuropatia diabética, pode apresentar diminuição da capacidade para saltar, fraqueza nos membros posteriores, ataxia ou postura plantígrada (Feldman & Nelson, 2004; Rand & Marshall, 2004). À palpação pode ser evidente o aumento da consistência dos músculos distais dos membros posteriores, e os gatos podem mostrar desconforto à palpação e manipulação dos membros e dígitos posteriores, presumivelmente devido a dor associada à neuropatia (Feldman & Nelson, 2004).

No caso de um animal com cetoacidose é fundamental um exame físico inicial cuidadoso, devendo-se focar na avaliação do estado de hidratação, na extensão da depressão do sistema nervoso central (SNC) e na pesquisa de qualquer causa desencadeante da descompensação diabética e culminante cetoacidose (Feldman & Nelson, 2004). Os achados físicos comuns incluem: desidratação, depressão, fraqueza, taquipneia, vômito e, por vezes, halitose. No caso de acidose metabólica grave pode ser observada a respiração de Kussmaul (respiração decomposta em quatro tempos: uma

inspiração profunda, mas bastante rápida, seguida de uma pausa; uma inspiração súbita, seguida igualmente por nova pausa - trata-se de uma hiperventilação alveolar que tende a compensar a acidose diabética (Manuila, Manuila, Lewalle & Nicoulin, 2004)). São também encontrados sinais gastrointestinais, como vômito, dor e distensão abdominais, que devem ser diferenciados de sinais semelhantes associados a pancreatite, peritonite, ou outras desordens intra-abdominais (Feldman & Nelson, 2004).

2.5.3. Estabelecer o diagnóstico de Diabetes Mellitus

O diagnóstico de DM requer a presença de sinais clínicos apropriados (poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso), hiperglicemia persistente em jejum (glicose sanguínea >14-16 mmol/L) e glicosúria (Feldman & Nelson, 2004; Rand & Marshall, 2004). A confirmação da DM pode ser realizada de uma forma rápida, medindo a concentração sanguínea de glicose utilizando um aparelho portátil de monitorização de glicose sanguínea, e testando a presença de glicosúria utilizando tiras reagentes para análise de urina. A comprovação de cetonúria coexistente estabelece o diagnóstico de cetose ou cetoacidose diabética (Feldman & Nelson, 2004). A confirmação da hiperglicemia persistente e da glicosúria é importante para estabelecer o diagnóstico de DM, uma vez que a hiperglicemia diferencia a DM de glicosúria renal primária, enquanto a glicosúria diferencia DM de outras causas de hiperglicemia. A hiperglicemia induzida por stress, que é transitória, é um problema comum nos gatos, podendo elevar a glicemia acima de 16 mmol/L (288 mg/dL) (Opitz, 1990; Feldman & Nelson, 2004; Rand & Marshall, 2004). O stress é um estado dificilmente mensurável, e que por vezes passa despercebido ao clínico, podendo levar a conclusões incoerentes em determinados animais. Geralmente, em situações de hiperglicemia induzida por stress, não se desenvolve glicosúria, porque o aumento da concentração sanguínea de glicose é efêmero e previne que a glicose se acumule na urina a uma concentração detectável (Feldman & Nelson, 2004; Rand & Marshall, 2004). No caso do clínico estar em dúvida, o animal em causa deveria poder ser enviado para casa, onde o ambiente não deverá induzir o mesmo grau de stress, e ser pedido ao dono para monitorizar a concentração urinária de glicose. Alternativamente, pode ser medida a concentração de fructosamina sérica, cujo aumento sustenta a presença de hiperglicemia persistente (Feldman & Nelson, 2004).

2.5.4. Exames complementares

A informação utilizada para estabelecer o diagnóstico de DM não fornece detalhes sobre o estado de saúde das células dos ilhéus pancreáticos, a presença de toxicidade por glicose, a capacidade do gato secretar insulina, ou a gravidade e reversibilidade da insulinoresistência coexistente. Por isso, uma vez estabelecido o diagnóstico de DM, é

recomendada um exame clínico adequado para identificar qualquer doença que: possa estar a causar, ou contribuir para, a intolerância aos carboidratos (e.g., hiperadrenocorticism), resulte da intolerância aos carboidratos (e.g., cistite bacteriana) ou possa requerer uma alteração da terapêutica (e.g., pancreatite) (Feldman & Nelson, 2004).

A avaliação laboratorial de qualquer gato diabético deve incluir um hemograma, painel bioquímico sérico, concentração sérica de tiroxina e urianálise com cultura bacteriana. Se disponível, deve ser realizada uma ecografia abdominal, devido à alta prevalência de pancreatite crónica nos gatos diabéticos. A medição da concentração basal sérica de insulina ou o teste de resposta à insulina não são realizados de forma rotineira no gato, devido aos problemas deparados com a toxicidade por glicose (Feldman & Nelson, 2004).

2.5.4.1. Hemograma

No gato diabético não complicado, o hemograma encontra-se geralmente normal, podendo apresentar uma ligeira policitemia em caso de desidratação. A nível das células brancas, podemos encontrar leucocitose, causada por um processo infeccioso ou inflamação grave, especialmente na presença de uma pancreatite subjacente (Ettinger & Feldman, 2004; Feldman & Nelson, 2004). A presença de neutrófilos degenerativos, ou um desvio à esquerda, sustenta a presença de um processo infeccioso como a causa da leucocitose (Feldman & Nelson, 2004).

2.5.4.2. Painel bioquímico sérico

A prevalência e gravidade das alterações detectadas no painel bioquímico sérico são dependentes da duração da DM não tratada, e da presença de patologias coexistentes, principalmente pancreatite (Feldman & Nelson, 2004). O painel bioquímico sérico de gatos diabéticos “saudáveis”, sem doenças concomitantes significativas, é geralmente normal, excepto a presença de hiperglicemia e hipercolesterolemia (Feldman & Nelson, 2004).

O limite máximo para a glicose sanguínea em jejum foi estipulado como sendo igual a 9.5 mmol/L ou 171 mg/dL em gatos normais (Link & Rand, 1998). Todos os animais diabéticos apresentam hiperglicemia (Crenshaw & Peterson, 1996). A DM é geralmente associada a uma hiperglicemia persistente, visto poder ocorrer uma situação habitual em gatos, a hiperglicemia induzida por stress. Numa hiperglicemia de stress, a glicemia pode ocasionalmente estar acima de 16 mmol/L (288 mg/dL) (Opitz, 1990; Rand & Marshall, 2004). Em casos avançados, os níveis de glicose estão habitualmente acima do limiar renal, com resultante glicosúria (Rebar, Boon & Christian, 1999). Uma situação de hiperglicemia associada a glicosúria é diagnóstico de DM. Gatos com concentrações sanguíneas de glicose inferior 20 mmol/L (360 mg/dL) devem fazer repetidas medições de glicose

sanguínea durante as 24 horas seguintes, seja no hospital ou, preferencialmente, em casa (Rand, 1999; Rand & Marshall, 2004).

Com o aumento da mobilização de gordura das reservas corporais, uma das principais lesões da DM é a lipidose hepática, que provavelmente causa lesão hepatocelular generalizada e colestase secundária à tumefacção dos hepatócitos (Rebar *et al.*, 1999).

As alterações habitualmente mais observadas são um aumento da actividade das enzimas hepáticas e hipercolesterolemia. O aumento da actividade das enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ou alanina transaminase) e fosfatase alcalina é geralmente ligeiro (<500 UI/L), e resultante de lipidose hepática (Ettinger & Feldman, 2004; Feldman & Nelson, 2004). No entanto, apesar das anomalias marcadas nas enzimas do fígado, as alterações hepáticas podem ser totalmente reversíveis com a insulinoaterapia (Rebar *et al.*, 1999). Um aumento da actividade sérica da alanina aminotransferase superior a 500 UI/L deve levantar a suspeita de hepatopatia, que não a lipidose hepática, especialmente se forem detectadas alterações adicionais nos testes da função endógena do fígado (e.g., nitrogénio ureico baixo, hipoalbuminemia, ácidos biliares séricos aumentados). Por outro lado, um aumento da actividade sérica da fosfatase alcalina superior a 500 UI/L pode ser indicador de hiperadrenocorticismismo concomitante. Valores aumentados da concentração sérica de bilirrubina total levam à suspeita de obstrução biliar extra-hepática, causada por pancreatite coexistente. Se apropriado, pode ser realizada uma ecografia hepática ou análise citológica de um fragmento de biopsia hepática, a fim de determinar qualquer doença hepática simultânea (Feldman & Nelson, 2004).

Na DM não complicada, os valores das concentrações do nitrogénio ureico sanguíneo (BUN) e da creatinina sérica estão geralmente normais. Uma elevação destes parâmetros pode-se dever a falência renal primária, ou a uremia pré-renal secundária a desidratação. A falência renal primária resultante de glomeruloesclerose está descrita na nefropatia diabética, e está directamente relacionada com a hiperglicemia. A avaliação da gravidade específica da urina permite diferenciar a falência renal primária da uremia pré-renal (Feldman & Nelson, 2004).

2.5.4.3. Ionograma

Os pacientes com DM podem apresentar graves alterações nos parâmetros ácido-base e electrolíticos. A falha do diagnóstico de padrões chave e instituição de protocolos restabelecedores apropriados, antes da terapia com insulina, podem levar a crises potencialmente ameaçadoras à vida (Rebar *et al.*, 1999).

Com o hipoinsulinismo, há uma diminuição da capacidade de movimentar o potássio e fósforo do sangue para o compartimento intracelular. Ademais, com o desenvolvimento de acidémia (secundária à cetoacidose) há um deslocamento transcelular de potássio das

células para o sangue por troca com iões hidrogénio. Estes mecanismos levam a que os níveis de potássio e fósforo possam estar aumentados. No entanto, a diurese osmótica e poliúria associadas à hiperglicemia, levam a que estes electrólitos no soro (e outros) sejam perdidos na urina. A longo prazo esta situação pode levar a uma depleção potencialmente grave dos electrólitos totais corporais, que é facilmente dissimulada pela hemoconcentração e acidose. A depleção total corporal pode estar presente mesmo quando os electrólitos no soro estão elevados. Deste modo, níveis de potássio ou fósforo eventualmente diminuídos num animal diabético, especialmente quando acompanhados por acidemia, são achados críticos. A administração de insulina irá conduzir ambos os electrólitos para os compartimentos intracelulares, o que poderá desencadear uma situação potencialmente fatal de hipocalémia e/ou hipofosfatémia devido a disfunção neuromuscular e cardíaca, ou anemia hemolítica devido a depleção de ATP, respectivamente (Rebar *et al.*, 1999).

2.5.4.4. Urianálise

As alterações encontradas na análise urinária que são consistentes com DM incluem glicosúria, cetonúria, proteinúria e bacteriúria, associada ou não a piúria e hematúria (Ettinger & Feldman, 2004; Feldman & Nelson, 2004).

Corpos cetónicos na urina significam um aumento do metabolismo da gordura e apenas são encontrados em casos avançados de DM, em que o aumento da utilização de gordura para energia ocorre devido à indisponibilidade da glicose para o metabolismo celular, com a resultante mobilização de gordura dos depósitos corporais (Rebar *et al.*, 1999). O gato com DM não complicada geralmente apresenta glicosúria sem cetonúria, apesar de um animal diabético relativamente saudável poder apresentar vestígios a pequenas quantidades de cetonas na urina (Feldman & Nelson, 2004). Excepto raras excepções, a combinação de cetonúria e glicosúria com hiperglicemia é diagnóstico para DM (Rebar *et al.*, 1999).

Todos os gatos com DM apresentam glicosúria (Crenshaw & Peterson, 1996). A glicosúria está presente em casos de DM em que o limiar renal para a glicose foi excedido (>14-16 mmol/L). Acima deste limiar, a glicose não é totalmente reabsorvida nos tubos proximais, e ocorre diurese osmótica (Rand & Marshall, 2004). Se houver suspeita de hiperglicemia de stress, a urina recolhida na altura da consulta inicial habitualmente contém glicose mínima, e portanto, auxilia o diagnóstico (Rand & Marshall, 2004).

A densidade urinária é variável, e pode ser afectada pela presença de glicose como um soluto (aumenta a densidade) e pela diurese osmótica, induzida pela glicosúria (diminui a densidade). Apesar da poliúria e polidipsia, a maioria dos gatos diabéticos não tratados apresenta valores de densidade urinária entre 1.026-1.035 (Feldman & Nelson, 2004; Rand & Marshall, 2004).

As infecções do tracto urinário são comuns nos gatos diabéticos, independentemente do estado do controlo diabético, sugerindo que é justificável a monitorização de rotina com exames de sedimentação urinária e cultura de urina (Bailiff *et al.*, 2006). Bailiff *et al.* (2008) determinaram uroculturas positivas em 13.2% dos gatos com DM, e piúria, bacteriúria e hematúria foram associadas com resultado positivo das mesmas. Foram ainda indentificadas infecções do tracto urinário em cerca de 13%, sendo que a *E. coli* foi o isolado mais comum (67%) (Bailiff *et al.*, 2006).

2.5.4.5. Concentração sérica de colesterol e triglicéridos

No geral, a concentração sanguínea de colesterol está aumentada nos gatos diabéticos, mas em muito menor grau do que a hipertrigliceridemia (Feldman & Nelson, 2004)

A mobilização da gordura na DM significa um potencial aumento dos triglicéridos circulantes. O colesterol pode também aumentar (Rebar *et al.*, 1999).

2.5.4.6. Enzimas pancreáticas

A pancreatite aguda, e especialmente a crónica, são doenças concomitantes comuns em gatos diabéticos. Assim, no gato recentemente diagnosticado com diabetes, devem ser sempre considerados exames sanguíneos para avaliar a presença de pancreatite, especialmente na ausência de ultrasonografia abdominal. Geralmente é recomendado a medição da concentração sérica da lipase e o TLI (Trypsin-Like Immunoreactivity). Teoricamente, gatos com pancreatite activa pancreática concomitante deverão ter valores da lipase sérica e TLI aumentados. A avaliação dos resultados da lipase sérica e do TLI devem ser sempre feitos em contexto com a história do animal, achados do exame físico, e achados laboratoriais (Feldman & Nelson, 2004).

A identificação da pancreatite crónica tem grande importância no prognóstico do gato diabético, relativamente ao sucesso da instituição e manutenção do controlo glicémico e da sobrevivência a longo prazo (Feldman & Nelson, 2004). Goossens *et al* (1998) identificaram pancreatite crónica à necrópsia em cerca de 46% dos gatos diabéticos.

O teste de TLI é um teste específico para diagnosticar insuficiência pancreática exócrina (IPE) nos gatos, uma complicação pouco comum da DM. A suspeita de IPE deve ser colocada em animais com difícil regulação da glicemia com insulina, e que se apresentam magros ou emaciados, apesar da polifagia (Feldman & Nelson, 2004).

2.5.4.7. Corpos de Heinz

Os corpos de Heinz formam-se quando ocorre uma lesão oxidativa da hemoglobina, formando-se inclusões intra-eritrocitárias, resultantes da precipitação de hemoglobina

desnaturada. Existe uma forte correlação entre DM, hipertiroidismo, e linfoma no gato e a formação de Corpos de Heinz. Os gatos diabéticos, principalmente, apresentam consistentemente uma formação notável de Corpos de Heinz (Christopher, 1989; Forsyth, 2008). Nos gatos que sofrem de DM, os que apresentam cetoacidose exibem significativamente mais Corpos de Heinz do que os que não apresentam cetoacidose. Estes dados indicam que as cetonas estão associadas com danos oxidativos da hemoglobina dos gatos (Christopher, Broussard & Peterson, 1995).

2.6. TERAPÉUTICA

Uma vez diagnosticada a DM, é de importância vital instituir uma terapia o mais rápido possível. Uma redução da hiperglicemia e da hiperlipidemia maximiza as hipóteses de preservação da função das células β pancreáticas, e obtenção da remissão diabética. As principais terapias para gatos com DM não complicada são administração de insulina e/ou hipoglicemiantes orais, e modificação da dieta (Rand & Marshall, 2004).

Um gato que se apresente alerta e alegre, a comer e não desidratado, pode ser tratado com insulina subcutânea ou drogas hipoglicemiantes orais. No entanto, alguns destes animais poderão beneficiar de uma fluidoterapia limitada durante a hospitalização, especialmente se a ingestão de água diminuir e se se tornarem incapazes de manter a hidratação (Rand & Marshall, 2004).

O objectivo principal da terapia é alcançar um controlo adequado da glicemia, para eliminar a poliúria e polidipsia causadas pela hiperglicemia. Alcançar a euglicemia seria o ideal, mas é preciso atenção para não provocar hipoglicemia, daí ser evitado visar um controlo glicémico perfeito (Rand & Marshall, 2004).

2.6.1. Agentes hipoglicemiantes orais

Os agentes hipoglicemiantes orais têm uma variedade de acções, como aumentarem a secreção de insulina pelas células β ; reduzirem a insulinoresistência periférica; diminuir a absorção de glicose do tracto gastrointestinal; e inibirem a produção hepática de glicose (Rand & Marshall, 2004), Tabela 1.

Tabela 1. Classificação, mecanismo de acção e taxa de dose sugerida para agentes hipoglicemiantes orais utilizados no tratamento de DM no gato (adaptado de Rand e Marshall, 2004)

Agente e classificação	Mecanismo de acção	Posologia sugerida
Sulfonilureias: Glipizida	Estimula predominantemente a secreção de insulina; algum efeito sobre a sensibilidade à insulina	2.5-5 mg/gato bid
Inibidores da α-glucosidase: Acarbose	Reduz a absorção intestinal de glicose	12.5-25 mg/gato bid
Metais de transição: Crómio Vanádio	Melhora a sensibilidade à insulina, mecanismo exacto desconhecido	200 mg/gato sid 0.2 mg/kg/dia (na comida ou água)
Tiazolidinedionas: Darglitazona	Aumenta a sensibilidade à insulina	2 mg/kg sid
Biguanidinas: Metformina	Inibe a produção hepática de glicose e aumenta a sensibilidade periférica à insulina	5 mg/kg bid

Como agentes únicos, estas drogas apenas são efectivas em gatos que ainda possuam algumas células β funcionais remanescentes. Infelizmente, não há testes que identifiquem com exactidão gatos com função residual das células β . Assim, é aconselhada precaução ao utilizar estas drogas isoladamente. Apesar da injeção de insulina poder ser mais fácil que a administração de medicamentos orais, alguns donos não estão dispostos a administrar injeções e, portanto, os agentes hipoglicemiantes orais podem salvar a vida do animal. No entanto, se no espaço de 4-6 semanas não for alcançado um bom controlo glicémico com os agentes hipoglicemiantes orais, ou se se desenvolver cetonúria, deve ser instituída a terapia com insulina (Rand & Marshall, 2004).

2.6.1.1. Sulfonilureias

As sulfonilureias estimulam a secreção de insulina pelas células β pancreáticas, pelo que deve haver uma função residual das células β adequada para que devam ser utilizadas (Rand & Marshall, 2004).

A glipizida é a sulfonilureia mais utilizada em gatos diabéticos, e a dose inicial recomendada é de 2.5 mg/gato bid. Esta dose pode ser aumentada para 5 mg bid após 2 semanas, se não tiver surgido nenhuma reacção adversa e a hiperglicemia persistir (Rand & Marshall, 2004). A concentração sérica de glicose diminui 15 minutos após a administração da glipizida (pico da concentração sérica de insulina), e o nadir de glicose ocorre cerca de 60 minutos após a administração (Miller, Nelson, Kirk, Neal & Feldman, 1992). Os candidatos ideais para terapia com glipizida são gatos razoavelmente saudáveis, não cetósicos, sem perda de peso, que mostrem sinais clínicos mínimos e sem doenças concomitantes. Animais emaciados, desidratados, cetósicos e com alterações não atribuíveis a diabetes simples não tratada não são bons candidatos e devem ser primeiro

estabilizados com insulina (Rand & Marshall, 2004). Os principais efeitos secundários do uso da glipizida são vômito e anorexia, que geralmente surgem uma hora após a administração. No caso de surgirem vômitos, a medicação deve ser descontinuada até à sua resolução, e depois restituída novamente numa dose mais baixa, que pode ser posteriormente aumentada gradualmente. Em cerca de 10% dos gatos tratados com glipizida, foi observada icterícia e aumento das enzimas hepáticas, que desaparecem com a suspensão da medicação. Apesar de poderem não reaparecer se for utilizada uma dose mais baixa, é aconselhada a mudança para insulina ou outro fármaco hipoglicemiante oral (Rand & Marshall, 2004). A terapêutica de gatos diabéticos com glipizida poderá apresentar alguns problemas: se houver uma resposta demorada ou inadequada, a hiperglicemia persistente pode levar a perda continuada de células β através da toxicidade por glicose ou lípidos; e como a glipizida estimula a secreção tanto da insulina como da amilina, tem o potencial de aumentar os depósitos amilóides no ilhéus, reduzindo mais a funcionalidade das células β . Adicionalmente, a estimulação crónica de secreção de insulina exacerba a situação pela promoção da exaustão das células β (Rand & Marshall, 2004).

2.6.1.2. Inibidores da α -glucosidase

Os inibidores da α -glucosidase, como a acarbose (inibidor da α -amilase pancreática e da α -glucosidase intestinal), reduzem a absorção intestinal de glicose pela deterioração da actividade da dissacaridase na bordadura em escova. Isto diminui a digestão de amido e subsequente produção de glicose através da fonte alimentar (Rand & Marshall, 2004).

O uso da acarbose isoladamente não é eficaz no tratamento da DM felina, mas pode ser usada em conjunto com a insulina e/ou outro agente hipoglicemiante oral para uma controlo glicémico satisfatório (Rand & Marshall, 2004). Apesar de alguns animais tratados com acarbose e com uma dieta de baixos carboidratos apresentarem diminuição da necessidade de insulina e melhoria no controlo glicémio, foram alcançados resultados semelhantes com a administração de dieta baixa em carboidratos isoladamente (Mazzaferro, Greco, Turner & Fettman, 2003).

A dose recomendada é de 12.5-25 mg/gato bid *per os*, juntamente com a comida. Os efeitos secundários incluem flatulência, fezes moles e diarreia. A acarbose não deve ser utilizada em gatos com baixo peso, devido aos seus efeitos na absorção de nutrientes (Rand & Marshall, 2004)

2.6.1.3. Metais de transição

O crómio e o vanádio potenciam a acção da insulina, apesar de não ser conhecido o mecanismo exacto (Rand & Marshall, 2004).

2.6.1.4. Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas são drogas sensibilizadoras da insulina, que aumentam a resposta do músculo, fígado e células gordas à insulina. Os principais efeitos são a diminuição da insulinoresistência e aumento da captação de glicose periféricas, por estimulação da insulina no músculo. O seu efeito sobre a produção de glicose hepática é menor (Rand & Marshall, 2004).

A troglitazona para uso humano foi retirada do mercado em alguns países devido a uma prevalência elevada de necrose hepática fatal. Com base na farmacocinética da troglitazona em gatos saudáveis, assim como com base na farmacodinâmica da droga em humanos e outros animais, considera-se que um protocolo com doses de 20 a 40 mg/kg *per os* ou *bid* em gatos irá produzir os mesmos efeitos sensibilizadores da insulina documentados em humanos (Michels, Boudinot, Ferguson & Hoenig, 2000).

A darglitazona melhora a sensibilidade à insulina e aumenta o metabolismo da glicose e lípidos em gatos obesos (Hoenig & Ferguson, 2003).

2.6.1.5. Biguanidinas

A metformina é a biguanidina mais frequentemente utilizada. Exerce o seu efeito aumentando a sensibilidade periférica à insulina, e inibindo a neoglicogénese e glicogenólise hepáticas (Rand & Marshall, 2004). A metformina é benéfica apenas nos gatos diabéticos com concentrações de insulina detectáveis no momento em que o tratamento com metformina é iniciado (Nelson, Spann, Elliott, Brondos & Vulliet, 2004).

2.6.2. Terapia com insulina

A terapia com insulina continua a ser o tratamento de eleição no tratamento de gatos diabéticos, quer inicialmente, quer a longo prazo. A sua eficácia e segurança podem ser reforçadas quando combinada com agentes hipoglicemiantes orais e terapia dietética (Rand & Marshall, 2004).

2.6.2.1. As preparações de insulina

A principal característica que distingue os diferentes tipos de insulinas disponíveis no mercado é a sua farmacocinética. Ou seja, variam consoante o seu início de acção, a sua duração de acção e o tempo necessário para atingir a sua concentração máxima. Assim, e de um modo geral as insulinas dividem-se em 4 tipos, de acordo com a sua duração de acção: insulinas de acção ultra-curta; insulinas de curta duração de acção; insulinas de acção intermédia; e insulinas de longa duração de acção (Dinis, 2006):

- **Insulinas de acção ultra-curta:** são análogos da insulina humana, obtidas por tecnologia DNA recombinante (e.g., insulina Lispro e insulina Aspart);

- **Insulinas de curta duração de acção:** também designadas por insulinas solúveis, regulares ou cristalinas, contêm a molécula de insulina não modificada em solução. Apresentam um aspecto cristalino e caracterizam-se por possuírem uma absorção rápida e uma duração de acção curta, sendo a Regular um exemplo deste tipo de insulinas;

- **Insulinas de acção intermédia:** este tipo de insulinas podem ser obtidas pela mistura da insulina regular com protamina (formando-se um complexo insulina-protamina pouco solúvel) ou com zinco. Após a administração subcutânea, as enzimas proteolíticas degradam a protamina permitindo a absorção da insulina. Como exemplos deste tipo de formulações, temos a insulina Isofano (Neutral Protamine Hagedorn - NPH), a insulina PZI (protamine zinc insulin) e a insulina Lenta;

- **Insulinas de longa duração de acção:** estas insulinas são obtidas através da adição de um excesso de zinco à insulina solúvel na presença de um tampão acetato, obtendo-se então um complexo insulina-zinco sob a forma de suspensão relativamente insolúvel. É um tipo de insulina utilizada para mimetizar a insulinemia basal e deve ser administrada por via subcutânea (e.g., Ultralenta e Glargina).

Outros tipos de insulinas são as pré-misturadas ou bifásicas. Estas insulinas resultam da mistura em proporções variáveis, da insulina de curta duração de acção (e.g., regular) com insulinas de acção intermédia (e.g., NPH). Apresentam-se como suspensões, destinadas à administração subcutânea.

Independentemente da insulina utilizada, o ideal será a administração cada 12 horas, mas variações de 1-2 horas raramente causam problemas significativos (Rand & Marshall, 2004).

As insulinas de acção intermédia são as mais habitualmente utilizadas no tratamento de animais diabéticos a longo prazo. Elas contêm substâncias que retardam a sua absorção, prolongando, assim, a duração da acção, devendo ser administradas exclusivamente pela via subcutânea. Em termos gerais, o efeito de diminuição da glicemia, é mais previsível com as insulinas NPH e lentas, do que com ultralentas ou PZI. O maior factor que contribui para a falha no controlo glicémico com as insulinas ultralentas e PZI é, possivelmente, a sua fraca absorção a partir dos tecidos subcutâneos, que ocorre em aproximadamente 20% dos gatos (Rand & Marshall, 2004).

Espécies de origem: as preparações de insulina são do tipo suína, bovina e recombinante humana. A origem da insulina pode afectar a duração da sua acção, sendo a insulina de origem bovina de acção mais longa que a suína, e a recombinante humana a de menor duração de acção. As insulinas preferencialmente utilizadas em gatos são as bovina e suína (Rand & Marshall, 2004).

Concentração da insulina: Uma vez que no tratamento da DM felina são utilizadas pequenas doses, a concentração da insulina é um factor bastante importante (40 UI/mL e

100 UI/mL). As preparações disponíveis a 40 UI/mL são mais facilmente doseáveis de forma precisa do que as de 100 UI/mL.

As seringas de insulina são especialmente concebidas para utilizar com cada concentração de insulina, e são designadas IU40 e IU100, respectivamente (Rand & Marshall, 2004). É importante fazer corresponder a insulina com a seringa correspondente, para conseguir uma dosagem correcta. A troca de seringa inadvertidamente é uma causa comum de erro. As seringas IU100 estão disponíveis em volumes baixos (0.3 e 0.5 mL), e são particularmente úteis para doses baixas. Este facto deve ser tido em conta, uma vez que nas seringas de 1 mL, cada divisão representa duas unidades, mas nas seringas de 0.3 e 0.5 mL, as divisões representam uma unidade de insulina. A maioria das preparações insulínicas pode ser diluída, mas apenas deve ser feito com um diluente disponibilizado ou recomendado pelo fabricante (Rand & Marshall, 2004).

Escolha da preparação: a escolha final da preparação de insulina é baseada na preferência do clínico, disponibilidade comercial, conveniência do dono, no seu licenciamento como produto veterinário e adequabilidade para o gato. No geral, apesar da NPH e as lentas serem mais previsíveis na acção, a sua curta duração de acção, implica que durante aproximadamente 4 horas, duas vezes ao dia, o animal não esteja sob o efeito da insulina exógena.

Em alguns animais, podemos obter um controlo glicémico superior utilizando PZI ou glargina bid, apesar do tempo máximo (Tmax) e o efeito de diminuição da glicose serem mais variáveis (Rand & Marshall, 2004).

2.6.2.2. Dose de insulina

A dose inicial de insulina é definida pelo grau de hiperglicemia. Apesar da dose por quilo, em gatos estáveis, ser geralmente mais elevada nas insulinas de longa acção, comparativamente com as de acção intermédia, a gama de doses para todas as insulinas é ampla (Rand & Marshall, 2004).

Uma dose inicial segura de insulina, para a maioria dos gatos, é de 0.25-0.5 UI/kg, com base no peso corporal ideal. No geral, gatos com hiperglicemia marcante (concentração sanguínea de glicose ≥ 20 mmol/L) podem iniciar com 0.5 UI/kg bid e aqueles com hiperglicemia moderada (concentração sanguínea de glicose < 20 mmol/L) com 0.25 UI/kg bid. A dose deve ser arredondada à unidade, para baixo, com uma dose mínima por injeção de 1 UI.

O controlo deve ser realizado com uma curva seriada de glicose sanguínea (CSGS) diária durante os primeiros 2-3 dias de terapia (Rand & Marshall, 2004). Na impossibilidade de realizar as curvas seriadas de glicose sanguínea, deve ser utilizada uma dose inicial mais moderada de 1 UI/gato em cada injeção (Rand & Marshall, 2004). Os animais devem ser

hospitalizados durante os primeiros 2-3 dias de terapia, de forma a assegurar que não ocorre nenhum acidente por sobredosagem (Rand & Marshall, 2004).

2.6.2.3. Educação do dono

Logo após o diagnóstico o dono deve ser informado das características da patologia e qual o compromisso que necessitam assumir perante a monitorização e terapêutica do seu animal.

Os donos dos pacientes devem ser informados/formados acerca do manuseamento, armazenamento e administração do tipo de insulina e seringa utilizados.

A técnica da obtenção da prega de pele, para administração parentérica subcutânea, deve ser demonstrada, assim como a visualização da penetração da agulha, até o dono adquirir alguma confiança e experiência (Rand & Marshall, 2004).

2.6.3. Alterações da dieta (terapia dietética)

2.6.3.1. Tipo de alimento

Nas primeiras semanas de tratamento, o animal pode apresentar diminuição do apetite, pelo que a palatabilidade do alimento é importante para assegurar uma ingestão adequada (Rand & Marshall, 2004).

Os gatos apresentam uma hiperglicemia pós-prandial muito mais prolongada que os cães ou humanos. O pico das concentrações de glicose e de insulina ocorrem cerca de 6-12 horas após a ingestão e apenas regressam a níveis basais 14-24 horas após a alimentação, dependendo do tipo de dieta. A concentração de glicose sanguínea pós-prandial varia muito, dependendo da quantidade de carboidratos da dieta. Por este motivo, é recomendada uma dieta comercial baixa em carboidratos, e elevada em proteínas, especial para gatos diabéticos, excepto se contra-indicado por outra doença (Rand & Marshall, 2004).

2.6.3.2. Quantidade de alimento

A obesidade é um problema comum em gatos diabéticos e resulta de uma ingestão excessiva de calorias, geralmente causada pela alimentação à descrição de ração seca.

A obesidade causa insulinoresistência reversível (Feldman & Nelson, 2004; Rand & Marshall, 2004). Em alguns gatos, é alcançada a remissão diabética após perda de peso e terapia a curto-prazo com insulina ou agentes hipoglicemiantes orais. Os gatos obesos devem ser alimentados com apenas 70% das suas necessidades de manutenção. O ideal será alcançar uma perda de 1-2% do peso corporal por semana (Rand & Marshall, 2004).

Os gatos com peso ideal devem ser alimentados com calorias de manutenção (aproximadamente 60 kcal/kg/dia) e controlados regularmente, para confirmar que o peso ideal é mantido. Uma vez que a glicose pode ser perdida na urina, os gatos diabéticos

podem apresentar um aumento das necessidades calóricas de manutenção. Os animais notoriamente polifágicos, devido a um controlo glicémico fraco, não devem ser restringidos em relação à alimentação.

Gatos abaixo do peso normal devem ser alimentados *ad libitum* até atingirem o peso corporal ideal. Na fase inicial do tratamento as necessidades de insulina podem ser superiores, e podem ter de ser reduzidas, assim como a ingestão de alimento, uma vez atingido o peso corporal ideal (Rand & Marshall, 2004).

2.7. MONITORIZAÇÃO

O objectivo básico da terapia com insulina é eliminar os sinais clínicos de DM, evitando ao mesmo tempo as complicações comuns associadas à doença, que em gatos incluem fraqueza, ataxia e postura plantígrada causadas por neuropatia periférica, perda de peso, pêlo em mau estado devido a falta de higiene cutânea diária, hipoglicemia, cetose recorrente e mau controlo da glicemia secundário a patologias concomitantes (e.g., infecção, inflamação, neoplasia, desordem hormonal).

As complicações crónicas da diabetes humanas (e.g., nefropatias, vasculopatias, doenças da artéria coronária) requerem várias décadas para se desenvolverem, e são incomuns em gatos diabéticos. Como tal, a necessidade de estabelecer concentrações de glicose sanguínea próximas do normal não é imprescindível em gatos diabéticos. A maioria dos donos fica feliz e a maioria dos gatos está saudável e relativamente assintomática, se a maioria das concentrações sanguíneas de glicose forem mantidas entre 5.6 e 16.7 mmol/L (Feldman & Nelson, 2004)

A resposta ao tratamento pode ser avaliada de várias formas, e nenhuma modalidade individual deve ser usada como parâmetro único para ajustes da terapia. As limitações financeiras do dono, o seu horário de trabalho e a facilidade de manuseamento do gato devem ser aspectos considerados quando se instaura um plano de monitorização (Rand & Marshall, 2004)

Uma combinação da avaliação do dono, sinais clínicos e alterações no peso corporal e ingestão de água são geralmente os melhores indicadores do controle da glicemia. Boa capacidade de observação do dono, e boa comunicação entre o dono e o veterinário são essenciais, particularmente durante os primeiros meses de terapia. Os donos devem ser encorajados a telefonar semanalmente com actualizações sobre a atitude, apetite, ingestão de água e micção, e para discutir qualquer problema que estejam a sentir (Bennett, 2002; Rand & Marshall, 2004).

As ferramentas mais importantes que os veterinários possuem para monitorizar diabéticos na clínica incluem sinais clínicos, concentração sanguínea de glicose ou curvas de glicose sanguínea, a concentração de fructosamina sérica, concentração de hemoglobina glicosilada sérica, e glicosúria quantitativa (Bennett, 2002)

Inicialmente, os gatos diabéticos são avaliados cada 1-4 semanas até que os sinais clínicos de Diabetes Mellitus se tenham resolvido e a dose de insulina não se tenha alterado em duas visitas consecutivas. Posteriormente, os gatos são examinados para avaliação do controlo diabético, dependendo do nível de controlo da glicemia alcançado, cada 2-3 meses (Rand & Marshall, 2004), ou cada 3-6 meses através da fructosamina sérica ou hemoglobina glicosilada (Bennett, 2002; Feldman & Nelson, 2004).

Geralmente, a dose de insulina necessita de ser aumentada ao longo das primeiras semanas, e frequentemente, tem de ser em seguida diminuída, após várias semanas de tratamento (Rand & Marshall, 2004).

Nos gatos, os ajustes na dose de insulina devem ser feitos com aumentos de 0.5 U por gato (Bennett, 2002). Diminuição da necessidade de insulina pode ocorrer a qualquer altura, e pode ser súbito ou gradual. No entanto, alguns gatos têm uma demanda aumentada de insulina após vários meses de terapia, o que pode estar associado com perda adicional de células β . A maioria dos gatos demora entre 1-4 meses a estabilizar, apesar de, em alguns casos, poder demorar mais de 6 meses (Rand & Marshall, 2004).

2.7.1. História e exame físico

Os parâmetros iniciais mais importantes a considerar quando se avalia o controlo da glicemia são: a opinião subjectiva do dono acerca da gravidade dos sinais clínicos e da saúde geral do animal; os achados no exame físico e a estabilidade do peso corporal. Se o dono estiver contente com os resultados do tratamento, o exame físico for indicador de um bom controlo glicémico e o peso corporal for estável, pode geralmente considerar-se que o gato diabético está controlado de forma adequada (Feldman & Nelson, 2004).

Por outro lado, deve colocar-se a suspeita de mau controlo glicémico se:

- o dono relatar sinais clínicos sugestivos de hiperglicemia ou hipoglicemia (i.e., poliúria, polidipsia, letargia, fraqueza, ataxia) ou neuropatia periférica (alterações na capacidade de saltar, fraqueza, ataxia, postura plantígrada) (Bennett, 2002; Feldman & Nelson, 2004);
- o exame físico identificar problemas consistentes com mau controlo da glicemia (e.g., aparência magra ou emaciada, mau estado da pelagem);
- ou se o gato estiver a perder peso.

Devem então ser considerados meios de diagnóstico complementares (i.e., curva de glicose sanguínea, concentração de fructosamina sérica, exames para doenças concomitantes) ou uma alteração na terapia com insulina (Feldman & Nelson, 2004).

2.7.2. Proteínas glicosiladas circulantes

2.7.2.1. Hemoglobina glicosilada

A **hemoglobina glicosilada** (GHb) é o produto de uma ligação irreversível, não-enzimática, insulino-independente de glicose à hemoglobina dos glóbulos vermelhos (Bennett, 2002; Feldman & Nelson, 2004; Rand & Marshall, 2004). O tempo de semi-vida da hemoglobina glicosilada está directamente relacionado com a longevidade dos glóbulos vermelhos (inferior a 68 dias no gato) (Bennett, 2002). Assim, a hemoglobina glicosilada é usada para medir a regulação a longo prazo da glicose ao longo dum período de 8-12 semanas (Rand & Marshall, 2004). Por isso, este teste não é apropriado para um animal que está ainda a sofrer alterações regulares na dose de insulina, sendo antes apropriado para acompanhamento de animais que tenham sido consistentemente bem controlados (Bennett, 2002; Rand & Marshall, 2004).

Os valores normais de GHb, determinados em gatos saudáveis com concentrações de glicose sanguínea persistentemente normais, são 0.9% a 2.5% (Feldman & Nelson, 2004). Valores superiores a 3.0% sugerem um controlo inadequado da glicemia, e a necessidade de ajustes na insulina, enquanto valores entre 1.0 e 2.0% representam um controlo excelente. Valores de GHb sanguínea total inferior a 1.0% deve levantar preocupações relativamente a períodos significativos de hipoglicemia, assumindo que o animal não apresenta anemia (Feldman & Nelson, 2004).

2.7.2.2. Fructosamina

As **fructosaminas** são proteínas glicosiladas séricas que resultam duma ligação irreversível, não-enzimática, insulino-independente de glicose a resíduos de aminoácidos de proteínas encontradas na circulação sistémica (Bennett, 2002; Feldman & Nelson, 2004). Esta reacção é dependente da concentração de glicose sanguínea e concentração de proteínas sanguíneas, especialmente dos níveis de albumina sérica (Bennett, 2002). A dimensão da glicosilação das proteínas séricas está directamente relacionada com a concentração de glicose sanguínea: quanto mais elevada a média da concentração de glicose sanguínea durante as 2-3 semanas precedentes, mais elevada é a concentração de fructosamina sérica, e vice-versa (Feldman & Nelson, 2004). É uma ferramenta importante na identificação dos gatos com hiperglicemia induzida por stress, que podem ter glicosúria, mas que não têm DM. Nesses casos, a concentração de fructosamina circulante estará dentro dos valores de referência laboratoriais (Rand & Marshall, 2004).

A fructosamina proporciona informação sobre o controlo glicémico relativo às 2-3 semanas precedentes, *versus* as 8-12 semanas da GHb (Bennett, 2002; Rand & Marshall, 2004). Isto torna a fructosamina ideal para a avaliação do controlo glicémico com ajustes de insulina mensais (Bennett, 2002), Tabela 2.

Os valores de fructosamina sérica, em gatos saudáveis com concentrações de glicose sanguínea persistentemente normais, são de 190 a 365 $\mu\text{mol/L}$ (Feldman & Nelson, 2004). Apesar dos valores limites laboratoriais poderem variar, concentrações de fructosamina circulante superiores a 550 $\mu\text{mol/L}$ (ou superiores a 500 segundo Feldman e Nelson, 2004) geralmente indicam mau controlo glicémico, enquanto concentrações inferiores a 400 $\mu\text{mol/L}$ (ou 350 a 400 segundo Feldman e Nelson, 2004) indicam controlo excelente ou remissão diabética iminente (Rand & Marshall, 2004). Valores inferiores a 300 $\mu\text{mol/L}$ indicam hipoglicemia prolongada (Feldman & Nelson, 2004).

Alguns factores podem diminuir os resultados obtidos, como a hipoproteinemia (proteínas totais inferiores a 5.5 g/dL) e hipoalbuminemia (albumina inferior a 2.5 g/dL), enquanto outros podem aumentar, como o armazenamento das amostras à temperatura ambiente (Feldman & Nelson, 2004).

Tabela 2 – Algoritmo para o uso da fructosamina sérica (FS) e sua relação com a glicose sanguínea (GS) na avaliação da diabetes em pequenos animais (Bennett, 2002).

Medição da GS e FS				
FS <400 GS <180 ⇓ Controlo excelente	FS >400 GS <180 ⇓ Não cumprimento do dono	FS <400 GS <60 ⇓ Regulação excessiva	FS <400 GS >180 ⇓ Hiperglicemia induzida por stress	FS >400 GS >180 ⇓ Controlo pobre

A fructosamina e hemoglobina glicosilada não devem ser usadas como únicos parâmetros para se basear alterações na dose de insulina, mas são particularmente úteis para identificar gatos, com bom controlo glicémico, que desenvolvem hiperglicemia induzida por stress, por exemplo no hospital (Rand & Marshall, 2004), uma vez que a medição destas proteínas não é afectada por alterações agudas da concentração de glicose (Bennett, 2002).

Nos humanos, é utilizada a GHb, em vez da fructosamina, para monitorizar a eficácia a longo-prazo do tratamento da diabetes, enquanto nos gatos ocorre o inverso. Nos gatos diabéticos, a concentração sérica da fructosamina é mais frequentemente utilizada para avaliar o controlo da glicemia, em parte porque o ensaio é facilmente disponível comercialmente e é melhor para avaliar o impacto de alterações na terapia com insulina no controlo da glicemia em gatos agressivos ou stressados, porque as concentrações de fructosamina mudam mais rapidamente que as GHb (i.e., 2-3 semanas *versus* 2-3 meses) (Feldman & Nelson, 2004)

2.7.3. Monitorização da glicose urinária

Devem ser efectuadas inicialmente uma cultura urinária e teste de sensibilidade a antibióticos para descartar infecções do tracto urinário e pielonefrite. A glicose urinária é um bom substrato para bactérias oportunistas, e os sinais clínicos podem facilmente ser perdidos com as alterações da micção observadas com a diurese osmótica da diabetes (Bennett, 2002).

A monitorização ocasional da urina para glicosúria e cetonúria realizada em casa do animal é benéfico em gatos diabéticos que apresentam problemas com cetose recorrente, para determinar se a cetonúria está presente; em gatos que reverteram para um estado diabético que não requer insulina, para determinar se a glicosúria recorreu; em gatos tratados com agentes hipoglicemiantes orais, para determinar se a glicosúria melhorou ou piorou; e em gatos suspeitos de terem hiperglicemia induzida por stress, para diferenciar hiperglicemia persistente da transitória (Feldman & Nelson, 2004). O ideal será instruir os donos a monitorizar a glicose e cetonas urinárias uma ou duas vezes por semana (Bennett, 2002).

A concentração urinária de glicose no gato não deve ser usada como única base para alterações de dose de insulina, mas pode ser útil para indicar quando é necessária uma alteração da dose (Bennett, 2002; Rand & Marshall, 2004). Se a glicose urinária for negativa, o gato pode ter um controlo diabético exemplar, mas mais frequentemente trata-se de uma sobredosagem de insulina, remissão diabética ou remissão iminente (Rand & Marshall, 2004)

A glicose urinária deverá diminuir para valores vestigiais ou 1+ (escala 0-4+) com terapia apropriada (Bennett, 2002). Rand e Marshall (2004) referem um valor de 2+ ou inferior como consistente com controlo diabético razoável, sendo que a maioria dos diabéticos tratados apresentam uma glicose urinária de 2+-4+ quando é obtida uma amostra de urina aleatória.

Ao determinar a concentração de glicose urinária, a maioria dos animais diabéticos adequadamente controlados, deverá apresentar apenas vestígios. Os gatos podem apresentar hiperglicosúria de stress e hiperglicemia induzida por stress, particularmente se a amostra for colhida por cistocentese. A descoberta de glicose urinária negativa pode ser útil quando há suspeita de hipoglicemia. Desta forma, glicose urinária negativa sugere que a dose de insulina deverá ser diminuída (Bennett, 2002)

2.7.4. Curvas de glicose sanguínea

Se após uma revisão da história clínica, dos achados no exame físico, do peso corporal, e concentrações séricas da fructosamina for considerado necessário um ajuste na terapia de insulina, deve ser realizada uma CSGS para fornecer orientações na realização

dos ajustes, excepto se as medições da glicose sanguínea não forem consideradas fiáveis devido a stress, agressividade ou excitação (Feldman & Nelson, 2004).

As CSGS são frequentemente úteis na determinação da capacidade de cumprimento do dono, adequação da dose de insulina, resistência à insulina, regulação da injeção, duração da insulina e proficiência do dono na administração. Estas curvas podem fornecer informações úteis acerca da farmacologia duma insulina particular num determinado animal (Bennett, 2002; Rand & Marshall, 2004).

O uso de CSGS, por rotina, não é recomendado na monitorização da diabetes felina. Os gatos manifestam hiperglicemia induzida por stress facilmente, que pode interferir dramaticamente com a medição da glicose sanguínea e interpretação das curvas (Bennett, 2002; Feldman & Nelson, 2004). O stress e luta física devem ser evitados o máximo possível, visto poderem induzir hiperglicemia evidente, o que interfere significativamente com a interpretação da curva de glicose e pode resultar em aumentos inapropriados da dose de insulina, resultando em hipoglicemia uma vez administrada (Rand & Marshall, 2004). As CSGS devem ser consideradas apenas como último recurso, para casos de DM felinos de maneio complexo, em gatos relativamente calmos e sociáveis (Bennett, 2002; Feldman & Nelson, 2004), ou durante a regulação inicial para casos recentemente diagnosticados (Feldman & Nelson, 2004). São também necessárias para restabelecer o controlo glicémico no gato em que se desenvolveram manifestações clínicas de hiperglicemia ou hipoglicemia (Feldman & Nelson, 2004).

2.7.4.1. Realização de curvas seriadas de glicose sanguínea no hospital

Quando avalia o controlo glicémico, o médico veterinário deve seguir a cronologia da administração de insulina e alimentação do gato seguida pelo dono, e deve ser obtido sangue cada 1 ou 2 horas ao longo do dia para determinação da glicose sanguínea (Feldman & Nelson, 2004). Para insulinas de acção intermédia, 12 horas deverá ser uma janela de observação suficiente. No caso de insulinas de longa acção, uma curva de 24 horas poderá ser mais apropriada (Bennett, 2002).

Alguns gatos podem não comer adequadamente quando hospitalizados, e pode ser preferível dar a refeição matinal em casa, assegurando assim que o animal comeu (Bennett, 2002; Feldman & Nelson, 2004; Rand & Marshall, 2004). A inapetência pode alterar profundamente os resultados de uma CSGS (Feldman & Nelson, 2004).

Se por norma a administração da insulina for realizada aproximadamente 1 hora antes da apresentação do animal na clínica, a insulina deve ser administrada pelo dono na clínica, após a obtenção da glicose sanguínea inicial, e utilizando a sua insulina e seringa. O processo da administração da insulina pelo dono deve ser atentamente avaliado por um técnico veterinário (Bennett, 2002; Feldman & Nelson, 2004).

Os glucómetros portáteis comercialmente disponíveis permitem medir as concentrações de glicose sanguínea de uma forma rápida e económica. Apesar de estes poderem ser menos exactos que os aparelhos laboratoriais automatizados, as suas leituras encontram-se dentro da faixa de valores clinicamente aceitável (Wess & Reusch, 2000b; 2000a; Feldman & Nelson, 2004; Ristic *et al.*, 2005). Segundo Feldman e Nelson (2004), os valores de glicose sanguínea determinados pela maioria dos aparelhos portáteis de monitorização da glicose sanguínea são tipicamente inferiores aos valores reais de glicose determinados por métodos de referência. Isto pode resultar num diagnóstico incorrecto de hipoglicemia ou na má percepção de que o controlo glicémico é melhor do que realmente é. A incapacidade de considerar este “erro” pode resultar na subdosagem de insulina, e no potencial para a persistência de sinais clínicos apesar de resultados de glicose sanguínea aparentemente “aceitáveis” (Feldman & Nelson, 2004)

Avaliando as medições de glicose sanguínea seriadas cada 1 a 2 horas ao longo do dia, o clínico será capaz de determinar se a insulina é eficaz e de identificar o nadir de glicose, a altura do pico de efeito da insulina, duração do efeito da insulina e gravidade das flutuações nas concentrações de glicose sanguínea naquele gato diabético em particular (Feldman & Nelson, 2004).

Idealmente, a concentração de glicose deve ser mantida abaixo de 13.9 a 16.7 mmol/L e acima de 5.0 a 5.6 mmol/L, ao longo do período de monitorização. Isto indica que a dose e duração da acção da insulina são apropriadas (Bennett, 2002).

A técnica preferível para recolha de sangue, a fim de determinar a glicose, é através de punção da veia marginal auricular do gato. Os gatos são muito mais tolerantes a colheitas de sangue frequentes utilizando esta técnica, do que realizando venipuncturas repetidas, minimizando os problemas derivados da hiperglicemia induzida por stress (Feldman & Nelson, 2004). Segundo outro autor, na realização de uma curva de glicose sanguínea, o sangue deve ser preferivelmente recolhido numa veia central ou periférica, ou via punção da pele. Usar a veia jugular é muitas vezes mais fácil e menos stressante para o gato. Aplicar um creme anestésico local na pele cada quatro horas reduz a dor e stress associados com venipuncturas múltiplas (Rand & Marshall, 2004).

2.7.4.2. Realização de curvas seriadas de glicose sanguínea em casa

Uma alternativa às curvas de glicose sanguínea feitas no hospital é a realização da curva pelo dono, em casa, usando a técnica da punção da veia marginal auricular do gato e um aparelho portátil de monitorização de glicose sanguínea caseiro, como descrito no Anexo I (Feldman & Nelson, 2004).

2.7.4.3. Interpretar as curvas seriadas de glicose sanguínea

Os resultados da curva de glicose sanguínea permitem ao veterinário avaliar a eficácia da insulina administrada para baixar a concentração sanguínea de glicose e determinar o nadir da glicose e a duração do efeito da insulina.

Idealmente, todas as concentrações de glicose sanguínea devem variar entre 5.6 e 16.7 mmol/L durante o período de tempo entre injeções de insulina (Feldman & Nelson, 2004). Uma curva ideal de glicose sanguínea irá ter a aparência de uma curva de sino invertida, com o nadir a surgir equidistante entre as injeções de insulina (Bennett, 2002) – Figura 1.

Tipicamente, as concentrações mais elevadas de glicose sanguínea ocorrem no momento de cada injeção de insulina, mas isto não ocorre sempre (Feldman & Nelson, 2004). Se a insulina não for eficaz na redução da concentração sanguínea de glicose, o clínico deve considerar subdosagem de insulina, hiperglicemia induzida por stress, e os diferenciais para a ineficácia e resistência à insulina (ver recorrência ou persistência dos sinais clínicos).

No geral, a subdosagem de insulina (Figura 2) deve ser considerada se a dose de insulina for inferior a 1.0 U/kg/injeção no gato diabético e ineficácia e resistência à insulina devem ser consideradas se a dose de insulina exceder estas orientações. No entanto, o veterinário deve sempre ser cauteloso com o desenvolvimento do efeito Somogyi (Feldman & Nelson, 2004). O efeito

Somogyi (Figura 3) é o resultado de um excesso de administração de insulina. Quando esta sobredosagem produz uma diminuição da glicemia abaixo de 3.6 mmol/L (65 mg/dL), ou uma diminuição rápida da glicose independentemente do nadir, ocorre a estimulação das hormonas contrarreguladoras e dos mecanismos que interferem com a acção da insulina, e desenvolve-se hiperglicemia. O período de hipoglicemia é rapidamente seguido de uma hiperglicemia acima de 13.9-15.6 mmol/L num curto espaço de tempo. A dose de insulina

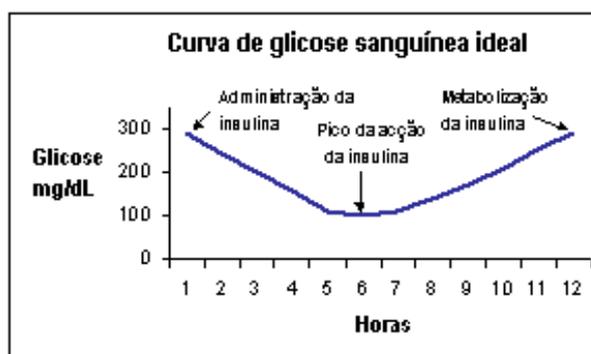


Figura 2 – Aspecto típico das CSGS, em forma de sino invertido (<http://www.bddiabetes.com/us/main.aspx?cat=1&id=381>)



Figura 3 – Exemplo de uma CSGS em que houve uma administração insuficiente de insulina, comprovado pelos valores elevados da glicemia (<http://www.bddiabetes.com/us/main.aspx?cat=1&id=381>)

deve ser diminuída em 25% quando é observado, ou há suspeita, do efeito Somogyi (Bennett, 2002).

Se a insulina for eficaz em baixar a concentração sanguínea de glicose, o nadir de glicose deve-se situar idealmente entre 5.6 e 6.9 mmol/L (Feldman & Nelson, 2004). A diminuição absoluta da glicose sanguínea desde a injeção até ao nadir determina o nível de resposta do gato ao tipo e dose de insulina actual. O parâmetro mais importante para determinar a direcção (aumento ou

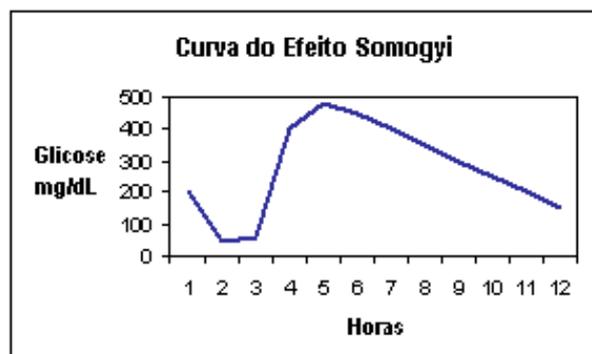


Figura 4 – Exemplo de um efeito Somogyi, com uma hipoglicemia após a administração da insulina, seguida repentinamente de uma hiperglicemia elevada (<http://www.bddiabetes.com/us/main.aspx?cat=1&id=381>)

diminuição) da alteração da dose e quantidade, é o nadir da concentração de glicose sanguínea. O tempo decorrido para atingir o nadir, e o tempo decorrido para que a glicose retome o nível basal, são utilizados para determinar a frequência de dosagem e tipo de insulina (Rand & Marshall, 2004). Se o nadir de glicose for superior a 8.3 mmol/L, pode ser necessário aumentar a dose de insulina, e se o nadir for inferior a 4.4 mmol/L, a dose de insulina deve ser diminuída (Feldman & Nelson, 2004).

Se um nadir não tiver ocorrido dentro de 12 horas, num doseamento bi-diário de insulina, a curva é continuada até este ser identificado. Se a glicose sanguínea cair para um valor inferior a 5.0 mmol/L, devem ser colhidas amostras todas as horas para determinar a presença de hipoglicemia (Rand & Marshall, 2004). Em último caso, a redução da dose de insulina depende da quantidade de insulina administrada no momento em que a curva de glicose é gerada. Se o gato diabético estiver a receber uma dose de insulina “aceitável” (i.e., <1.0 U/kg/injeção), a dose de insulina deve ser reduzida em aproximadamente 10 a 25%. Se o gato estiver a receber uma quantidade elevada de insulina (e.g., >1.5 U/kg/injeção), a regulação glicémica deve ser iniciada de novo, usando a dose de insulina recomendada para a regulação inicial do gato diabético (Feldman & Nelson, 2004). Se a dose de insulina for alterada, o gato deve ser re-examinado em intervalos de 1-2 semanas (Feldman & Nelson, 2004; Rand & Marshall, 2004).

A duração do efeito da insulina pode ser avaliado se o nadir de glicose for superior a 4.4 mmol/L e não tiver havido uma rápida descida na concentração sanguínea de glicose após administração da insulina. A duração do efeito é definida como o tempo desde a injeção de insulina, ao longo da concentração de glicose mais baixa, até a concentração sanguínea de glicose exceder 13.9 mmol/L. Os gatos geralmente apresentam sintomas de diabetes se a duração do efeito da insulina for inferior a 10 horas; podem desenvolver

hipoglicemia ou o efeito Somogyi se a duração do efeito da insulina for superior a 14 horas e a insulina estiver a ser administrada duas vezes ao dia. No caso da duração do efeito da insulina ser muito curta, ou muito longa, geralmente é necessária uma alteração do tipo de insulina ou da frequência de administração. Muitas vezes são necessárias alterações da dose de insulina, ao mesmo tempo que a alteração do tipo de insulina (Feldman & Nelson, 2004).

A concentração média de glicose ao longo do dia dá uma medida do controlo diabético global, mas raramente é calculada (Rand & Marshall, 2004).

2.7.4.4. Reprodutibilidade das curvas seriadas de glicose sanguínea

A reprodutibilidade das curvas seriadas de glicose sanguínea varia de animal para animal. Em alguns gatos, os resultados das CSGS podem variar dramaticamente de dia para dia ou de mês para mês, dependendo, em parte, na quantidade de insulina actualmente administrada e absorvida do local de deposição subcutânea, e a interacção entre insulina, dieta, exercício, stress, secreção de hormonas contrarreguladoras (i.e., secreção de glucagon, adrenalina, cortisol, hormona do crescimento) (Feldman & Nelson, 2004). É importante que as alterações efectuadas nas doses de insulina não sejam unicamente baseadas nas concentrações de glicose sanguínea. O nadir de glicose medido em ambiente hospitalar pode variar tanto como 5 mmol/L de dia para dia com a mesma dose de insulina. As variações inter-dia dos valores de glicose sanguínea podem resultar de variações na quantidade de insulina administrada; na absorção e acção da insulina; e na ingestão de alimentos e actividade física (Rand & Marshall, 2004). Em outros gatos, as CSGS são razoavelmente consistentes de dia para dia e mês para mês (Feldman & Nelson, 2004).

A falta de consistência nos resultados das CSGS pode ser frustrante para o clínico. No entanto, é importante lembrar que esta falta de consistência é um reflexo directo de todas as variáveis que afectam a concentração de glicose sanguínea em diabéticos (Feldman & Nelson, 2004).

É preferível ajustar a insulino-terapia com suporte na interpretação de apenas uma CSGS e basear-se especialmente na percepção do dono sobre a resposta clínica ao tratamento, além das alterações da concentração sérica de fructosamina, para avaliar o impacto dos ajustes no controlo da glicemia. Se os problemas persistirem deve então considerar-se repetir a CSGS. Deve evitar-se realizar CSGS em dias consecutivos, porque promove hiperglicemia induzida por stress. Adicionalmente, não se deve presumir que informações obtidas de uma CSGS anterior sejam reprodutíveis em curvas subsequentes, especialmente se tiverem passado várias semanas a meses, ou o gato apresente recorrência dos sinais clínicos (Feldman & Nelson, 2004).

Infelizmente, as principais causas de variabilidade são relacionadas com o animal e não podem ser controladas. Por esta razão, os aumentos de dose de insulina não devem exceder mais de 1 IU/gato/injecção, e os achados do exame físico, como a condição do pêlo, condição corporal, ingestão de água e apetite, devem ser também tomados em consideração. Muitas vezes estes achados identificam primeiro uma necessidade de alteração da dose e a CSGS simplesmente ajuda a determinar a magnitude e direcção da mudança (Rand & Marshall, 2004).

2.8. COMPLICAÇÕES DA TERAPIA COM INSULINA

2.8.1. Persistência/recorrência dos sinais clínicos

Segundo Rand e Marshall (2004), se a terapia inicial com agentes hipoglicemiantes orais e/ou alterações dietéticas falharem no estabelecimento adequado do controlo glicémico dentro de 4-6 semanas, deve ser instituída a terapia com insulina. Se isto falhar, ou se um gato inicialmente tratado com insulina falha na estabilização ou na manutenção da estabilização, então devem ser considerados alguns factores. Eles incluem:

- Falha por parte dos donos em administrarem a insulina correctamente;
- Insulina inactiva ou mal agitada;
- Dose de insulina inadequada ou excessiva;
- Duração da acção da insulina inadequada à frequência da administração;
- Fraca absorção da insulina ou resistência à insulina.

2.8.2. Hipoglicemia

A hipoglicemia resulta de uma sobredosagem de insulina ou da administração de insulina a um gato em remissão diabética. Uma causa comum de sobredosagem de insulina é mudar de seringas IU100 para as de IU40, e basear-se nas mesmas divisões na seringa para dosear – isto produz uma sobredosagem de 2.5 vezes. De forma semelhante, a alteração de uma seringa de IU100 0.5 mL para uma de 1 mL utilizando o mesmo número de divisões, resulta numa aplicação do dobro da dose. Outra causa de hipoglicemia poderá ser o aumento inapropriado da dose de insulina devido a: sinais clínicos persistentes, como resultado de duração inadequada da acção da insulina; presença de hiperglicemia induzida por stress (Rand & Marshall, 2004).

Se o efeito de Somogyi for a causa da hipoglicemia, a concentração matinal de glicose urinária estará elevada, e a concentração da tarde será negativa. Analogamente, os valores da glicose sanguínea estarão elevados por um período de até 48 horas após um efeito Somogyi (Bennett, 2002)

Gatos com hipoglicemia apresentam, geralmente, fraqueza, ataxia, desorientação e convulsões (Bennett, 2002; Rand & Marshall, 2004). Se os donos suspeitarem de hipoglicemia deve ser oferecida comida ao gato ou forçada a alimentação de xarope com glicose e procurado auxílio veterinário imediato. Se os sinais clínicos estiverem presentes, e a glicose sanguínea se apresentar inferior a 3 mmol/L, deve ser administrada 1 g/kg de glicose intravenosa (2 mL/kg de glicose 50%). Devido à demora entre o momento em que os sinais de hipoglicemia são exibidos e a apresentação ao clínico, pode já ter ocorrido uma resposta contra-reguladora, que irá resolver os sinais clínicos, com resultante hiperglicemia à apresentação. Se houver a suspeita de hipoglicemia, a dose de insulina deve ser reduzida por 50% e efectuada uma CSGS dentro de 2-3 dias (Rand & Marshall, 2004).

2.9. COMPLICAÇÕES CRÓNICAS DA DIABETES MELLITUS

Complicações resultantes da condição diabética, ou do seu tratamento, são comuns em gatos diabéticos. As complicações mais comuns em gatos são a hipoglicemia iatrogénica, pancreatite crónica, perda de peso, comportamento de mau *grooming*, resultando num pêlo seco, sem brilho e descuidado e neuropatia periférica dos membros posteriores, causando fraqueza, inaptidão para saltar, adopção de postura plantígrada, e ataxia. Os gatos diabéticos estão também em risco de cetoacidose.

2.9.1. Retinopatia e formação de cataratas

Os gatos diabéticos raramente desenvolvem cataratas, em contraste com a elevada prevalência em cães diabéticos (Salgado *et al.*, 2000; Feldman & Nelson, 2004). Não foi encontrada nenhuma relação entre o risco relativo de desenvolvimento de cataratas e o correspondente nível de hiperglicemia nas espécies canina e felina (Salgado *et al.*, 2000).

A formação das cataratas diabéticas está relacionada com as alterações osmóticas no cristalino, que ocorrem devido ao metabolismo local da glicose em sorbitol e frutose, sendo que a enzima aldose redutase tem um papel central neste processo. Como o sorbitol e a frutose não são livremente permeáveis na membrana celular, eles actuam como potentes agentes hidrofílicos, causando um influxo de água para o cristalino, levando à tumefacção e ruptura das fibras do cristalino, e o desenvolvimento de cataratas (Feldman & Nelson, 2004). O facto de que os gatos mais velhos têm uma actividade baixa da aldose redutase no cristalino, e a DM habitualmente ocorrer em gatos com idade superior a sete anos de idade (Panciera *et al.*, 1990; Crenshaw e Peterson, 1996; Lederer *et al.*, 2007; Prah *et al.*, 2007), pode explicar a razão de as cataratas diabéticas serem raras em gatos comparativamente aos cães, apesar da hiperglicemia persistente (Richter, Guscetti & Spiess, 2002). No

entanto, as cataratas poderão surgir em animais mais jovens, estando documentado um caso de um gato de 18 semanas que se apresentou à consulta com cataratas bilaterais, poliúria e polidipsia, tendo-lhe sido diagnosticado DM (Thoresen, Bjerckås, Aleksandersen & Peiffer, 2002).

A formação de cataratas é um processo irreversível uma vez iniciado (Feldman & Nelson, 2004), e estas podem desenvolver-se repentinamente, meses ou anos após começo da terapia com insulina, aparentemente bem controlada (Mould, 2008).

A cegueira pode ser eliminada removendo o cristalino anormal. Os factores que afectam o sucesso da cirurgia incluem o grau de controlo glicémico, a presença de retinopatia, e a presença de uveíte induzida pelo cristalino. Idealmente, antes da cirurgia o controlo glicémico deve ser o melhor possível, e a função da retina deve estar normal (Feldman & Nelson, 2004)

A retinopatia é comum em humanos com um controlo glicémico subóptimo, mas no cão e no gato é uma complicação clínica incomum (Ettinger & Feldman, 2004; Feldman & Nelson, 2004; Rand & Marshall, 2004).

2.9.2. Neuropatia diabética

Com o intuito de avaliar as complicações neurológicas associadas à DM felina, Mizisin e colaboradores (2002) levaram a cabo um estudo onde concluíram que os gatos diabéticos, comparativamente com gatos não diabéticos, exibem uma gama de defeitos funcionais, estruturais e bioquímicos que, dependendo da gravidade, manifestam-se como uma surpreendente disfunção neurológica.

A neuropatia é subclínica ou ligeiramente clínica na maioria dos gatos, e evidente apenas como uma incapacidade para saltar, fraqueza, instabilidade ou inactividade física. A postura plantígrada ou disfunção do membro pélvico óbvia associada com neuropatia ocorre em aproximadamente 8% dos gatos diabéticos. Gatos com neuropatia do membro posterior são frequentemente mal diagnosticados como tendo alguma patologia na espinal-medula (Rand & Marshall, 2004; Estrella *et al.*, 2008).

Recorrendo a testes electrofisiológicos é observada uma neuropatia sensomotora nos membros torácicos e pélvicos da maioria dos gatos diabéticos, com diminuição da velocidade de condução nos nervos motores e sensoriais, e diminuição do potencial de amplitude de acção. As anomalias mais marcantes, ao exame histológico de biopsias a nervos de gatos afectados, verificam-se nas células de Schwann, caracterizadas por fendas e *ballooning* da mielina, com subsequente desmielinização (Mizisin, Shelton, Burgers, Powell & Cuddon, 2002). Presume-se que a desmielinização seja distribuída ao longo de todo o comprimento do neuroeixo periférico motor e sensorial e seja responsável pelos sinais precoces de neuropatia diabética. A degeneração axonal é identificada nos gatos

mais severamente afectados, e é caracterizada por uma diminuição da densidade média da mielina das fibras nervosas, indícios morfológicos de perda de fibra em biopsias nervosas e desenervação moderada em biopsias musculares. Presumivelmente, os primeiros sinais de neuropatia diabética causados por lesão das células de Schwann e desmielinização (e.g., fraqueza, diminuição da habilidade para saltar) precedem os sinais mais graves (e.g., postura plantígrada ao andar) derivados de patologia axonal (Feldman & Nelson, 2004).

Num estudo, 90% dos gatos diabéticos crónicos desenvolveram neuropatias típicas. As principais características observadas foram a atrofia axonal das fibras mielinizadas e não-mielinizadas, desmielinização e, num menor grau, acumulação intra-axonal de glicogénio (cerca de 25%) (Dahme, Hafner, Reusch & Schmidt, 1989).

Actualmente, não existe um tratamento específico para a neuropatia diabética em gatos (Feldman & Nelson, 2004). Um bom controlo glicémico irá reverter os sinais em muitos gatos, mas em alguns casos a evidência da neuropatia nos membros posteriores persiste (Rand & Marshall, 2004).

2.9.3. Nefropatia diabética

A insuficiência renal ocorre em aproximadamente 20% dos gatos diabéticos. As alterações histopatológicas incluem glomerulonefropatia membranosa, espessamento da membrana basal glomerular e tubular, fibrose glomerular e glomeruloesclerose (Crowell & Leininger, 1976; Rand & Marshall, 2004).

Inicialmente, a nefropatia diabética manifesta-se por proteinúria severa, primariamente albuminúria, como resultado da disfunção glomerular. Com a evolução das alterações glomerulares, a filtração glomerular torna-se progressivamente prejudicada, resultando no desenvolvimento de azotemia e, eventualmente, uremia (Feldman & Nelson, 2004; Rand & Marshall, 2004). Com fibrose severa dos glomérulos, desenvolve-se insuficiência renal oligúrica, e de seguida anúrica.

Não há tratamento específico para a nefropatia diabética, exceptuando um controlo metabólico minucioso do estado diabético, gestão médica conservativa da insuficiência renal, e controlo da hipertensão sistémica. A progressão da glomeruloesclerose está relacionada com o grau de controlo glicémico (Feldman & Nelson, 2004).

3. DIABETES MELLITUS FELINA – PROPOSTA DE PROTOCOLO DE MONITORIZAÇÃO DA GLICEMIA EM AMBULATÓRIO

3.1. Introdução

A grande maioria das Curvas Seriadas de Glicose Sanguínea (CSGS) em carnívoros domésticos (canídeos e felinos) são realizadas em ambiente “hospitalar”, uma vez que a maioria dos donos sentem alguma dificuldade na obtenção de amostras de sangue por punção venosa, para a sua realização. No entanto é reconhecido que o aumento do número de CSGS, poderá ajudar a monitorização e acerto da terapêutica.

No presente trabalho, foi já evidenciado que o aumento dos níveis de stress, nos felinos domésticos, provoca alterações na concentração sanguínea da glicose (Feldman & Nelson, 2004; Rand & Marshall, 2004). Este aumento de stress, quando da realização das CSGS, poderá ser associado a duas causas distintas:

- o meio ambiente em que o animal se encontra (meio “hospitalar”) diferente do “meio” doméstico
- a execução da técnica em si, que naturalmente provocará algum stress ao animal, mesmo após várias realizações de CSGS.

São normalmente identificados vários problemas ligados à das CSGS em pacientes hospitalizados, nomeadamente alterações horárias da alimentação e alteração do tipo e quantidade de exercício físico, não esquecendo o stress devido a um ambiente não familiar, ou a repetidas punções venosas, que como descrito pode levar a um estado de hiperglicemia.

Pelos motivos apontados, especialmente em felinos, as CSGS realizadas em meio hospitalar podem ser difíceis de interpretar, ou mesmo relevarem-se irrelevantes tendo em atenção os objectivos.

É claro que estas causas não são as únicas que contribuem para a baixa taxa de frequência de realização de CSGS. Este procedimento, para além de relativamente dispendioso, necessita de tempo o que em adição às causas já referidas faz com que não seja realizado tão frequentemente como o necessário (Casella, Hassig & Reusch, 2005).

No que respeita aos procedimentos envolvidos na obtenção de CSGS em ambulatório, podemos pressupor que, de um modo geral, o gato encontrar-se-á mais relaxado e calmo no seu ambiente habitual. Mas por outro lado um profissional de medicina veterinária terá maior capacidade para a execução técnica, que o dono.

Estudos anteriores suportam a ideia de que a técnica é possível de ser ensinada aos donos (Casella *et al.*, 2005; Maele, Rogier & Daminet, 2005), no entanto, a “habilidade” dos donos pode interferir nas quantificações da glicose, seja por erros ou dificuldade na colheita, seja leitura de valores no glucómetro, entre outros.

A enumeração das dificuldades encontradas pelos donos estão documentadas na bibliografia analisada, no entanto, nesses estudos, a relação entre estas e os resultados das CSGS não foi avaliada, não havendo, assim, modo de perceber o impacto real das situações tidas como stressantes (ambiente e técnica) sobre os valores das Curvas Seriadas de Glicose Sanguínea.

3.2. Objectivos

Na evidência de que, nos gatos, o stress pode provocar alterações na concentração de glicose sanguínea, é importante que este factor seja reduzido ao mínimo na realização de CSGS.

Se por um lado o meio ambiente em que são realizadas é muito importante, também deverá ser tida em consideração a capacidade técnica de execução.

Idealmente, para determinar se as CSGS em ambulatório têm fiabilidade, deveriam ser realizadas quer no hospital pelo médico veterinário e pelo dono quer e em casa também pelo médico veterinário e pelo dono. Deste modo poder-se-ia relacionar directamente a capacidade técnica com o local da execução.

Na prática, este desenho experimental é elaborado demais para ser realizado em ensaio de campo, por isso propõe-se um protocolo menos ambicioso, que pudesse responder a algumas questões levantadas em estudos anteriores, nomeadamente a relação entre a capacidade de execução e os resultados das CSGS.

Assim, os dois objectivos primordiais deste protocolo são:

- Comparar as Curvas Seriadas de Glicose Sanguínea obtidas em “ambiente Hospitalar” e em “ambiente Familiar”, na tentativa de concluir qual o procedimento que melhor avaliará a condição “Glicemia” do animal.

- Relacionar os resultados das Curvas Seriadas de Glicose Sanguínea com o meio ambiente/operador, tentando concluir qual o impacto real destes parâmetros.

3.3. Material e métodos

3.3.1. Material

3.3.1.1. Utilizado em ambulatório

- Glucómetro (AlphaTRAK[®] Glucose Meter, Abbott[®]) – Figura 5.



Figura 5 – Glucómetro (http://www.abbottuk.com/about_us/home/diabetes.asp)

- Dispositivo de lanceta automática (Microlet Vaculance[®], Ascencia[®] Bayer[®]) –

Figura 6.



Figura 6 – Dispositivo de lanceta automática (<http://www.bayerdiabetes.com/us/bayerglucosemeters/lancingdevices>)

- Tiras de teste de glicose para o glucómetro
- Pano
- Algodão
- Gaze
- Seringa para administração de insulina (0.3, 0.5 ou 1 mL; 40UI ou 100UI)
- Agulha adequada para administração subcutânea de insulina
- Insulina

3.3.1.2. Utilizado em hospital

- Todo o material e equipamento utilizado no hospital/clínica para estes procedimentos

3.3.2. Animais

3.3.2.1. Tipo

- Diagnóstico de Diabetes Mellitus (sinais clínicos, hiperglicemia em jejum \Rightarrow $>14-16$ mmol/L, fructosamina elevada \Rightarrow >365 μ mol/L)
- Dose de insulina já estabilizada
- Administração parentérica efectuada pelo dono em ambulatório
- Dóceis
- Receptividade e consentimento do dono ao estudo
- Outros factores como idade, peso, raça, sexo, não devem ser tidos em consideração para efeitos de selecção

3.3.2.2. Número

- Maior ou igual a 30 indivíduos

3.3.3. Métodos

3.3.3.1. Cronograma de actividades

Tabela 3 – Cronograma de Actividades

Semana	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Acção	PPE	H		A	H		A	H		A	H		A	H		A	H

LEGENDA:

- PPE – Procedimentos Pré-Experimentais
- H – Procedimentos em *Meio Hospitalar*
- A – Procedimentos em *Ambulatório*

*As actividades programadas, quer hospitalares quer em ambulatório deverão ser preferencialmente realizadas nos mesmos dias e às mesmas horas, o que quer dizer que cada “semana” traduz-se na realidade por um dia

3.3.3.2. Procedimentos Pré-Experimentais

Na selecção dos indivíduos, é dada preferência aos animais que já apresentem a patologia diagnosticada, assim como uma terapêutica estabilizada. Assumindo assim, que os donos terão uma visão esclarecida da doença, do seu curso, dos seus perigos e do seu controlo. No entanto a **semana 0**, destinada aos procedimentos pré-experimentais, terá uma componente de formação dos donos, transmitindo-lhes informações sucintas e claras, relativas aos dados gerais da Diabetes Mellitus e administração parentérica da insulina.

3.3.3.2.1. Relacionados com os donos

- Explicação e demonstração da técnica de colheita de sangue (Anexo I). Se possível, realização de colheitas para a técnica ser aferida pelo médico veterinário
- Explicação e demonstração da utilização do Glucómetro e leitura das tiras de química seca (Anexo II). Se possível com leituras efectuada no Glucómetro a utilizar em ambulatório, para familiarização com o instrumento e técnica.

- Explicação e demonstração do preenchimento do formulário de registo (Anexo III), enfatizando a importância deste procedimento e de cada uma das questões que dele fazem parte.

- Como complemento, seria entregue aos donos um manual de procedimentos simplificado mas bastante ilustrado (com fotografias e esquemas) acerca dos assuntos abordados, que introdutoriamente referisse o que é a monitorização em ambulatório e as suas vantagens e pudesse ser utilizado com guia das técnicas a efectuar (baseado nos anexos dos pontos anteriores)

3.3.3.2. Relacionados com os indivíduos seleccionados

- Exame físico
- Hemograma
- Perfil Bioquímico (incluindo fructosamina e T4)
- Urianálise (incluindo a determinação da presença de glicosúria e/ou cetonúria)
- Avaliação geral da relação indivíduo/patologia/dono

3.3.3.3. Procedimentos em meio Hospitalar

3.3.3.3.1. Semana 1 (Semana Controlo)

- Repetição dos itens do ponto 3.3.3.2.2., segundo a perspectiva que este será um “ponto controlo”
- Realização de uma Curva Seriada de Glicose Sanguínea (ver procedimento completo em 3.3.3.4)

3.3.3.3.2. Semana 4, 7, 10, 13 e 16 (re-avaliações)

- Repetição dos itens do ponto 3.3.3.2.2.
- Realização de uma Curva Seriada de Glicose Sanguínea
- Ponto da situação entre o médico veterinário e o dono acerca dos procedimentos efectuados em ambulatório na semana anterior

3.3.3.4. Procedimentos em Ambulatório (Semana 3, 6, 9, 12, 15)

- Realização da Curva Seriada de Glicose Sanguínea, segundo os procedimentos explicados e demonstrados. A CSGS realizada em ambulatório, deve distar menos que uma semana da seguinte, a realizar em meio hospitalar.
- Detalhe do procedimento:
 - Colheita 0, leitura e registo (ver técnica de colheita e leitura, no manual de procedimentos)
 - Se a leitura indicar valores de glicose sanguínea inferiores a 20mmol/L, administração da preparação insulínica prescrita, na dose de 0.25 UI/kg bid SC

- Se a leitura indicar valores de glicose sanguínea superiores a 20mmol/L, administração da preparação insulínica prescrita, na dose de 0.5 UI/kg bid SC
- Colheitas 1, 2, 3 e 4, respectivas leituras e registos, a cada três horas após administração da insulina (tabela 4)

Tabela 4 – Acções a efectuar durante a realização da CSGS

HORA	0	3	6	9	12
ACÇÃO	a) Colheita b) Leitura c) Registo d)Administração	a) Colheita b) Leitura c) Registo			

Se na medição à hora “0” for detectada hipoglicemia (concentração da glicose sanguínea <3 mmol/L), deve ser contactado o médico veterinário responsável do ensaio para instruções. O médico veterinário deve também ser contacto de forem determinados nadirs <5 mmol/L ou ≥9 mmol/L, para serem realizados ajustes na dose de insulina.

3.3.3.5. Variáveis a utilizar e metodologia de análise de resultados

3.3.3.5.1. Variáveis a utilizar

- Glicemia – a glicemia é avaliada através do nadir de glicose sanguínea (valor mais baixo da glicose sanguínea determinado na execução das CSGS), obtido em *ambiente hospitalar* e em *ambulatório*.

- Grau de Stress – esta variável deverá ser quantificada através de uma escala ordinal, baseada em parâmetros tais como tempo de colheita, número de punções necessárias para a colheita de cada amostra de sangue e tipo de contenção (pontos que farão parte do formulários de registo que o dono tem que preencher em cada colheita).

3.3.3.5.2. Metodologia de análise de resultados

Os resultados serão avaliados em duas perspectivas:

- Relação comparativa entre CSGS obtidas em ambiente hospitalar e em ambulatório, através de testes estatísticos paramétricos (mais robustos), considerando que a variável a analisar (nadir) é emparelhada e de medidas repetidas ao longo do tempo (comparações para o mesmo animal ao longo do tempo)

- Análise da influência do stress nas curvas de glicemia obtidas em ambulatório e em ambiente hospitalar, através da exploração da relação entre variáveis, e da implementação de um ponto de “cut-off” a partir do qual as diferenças serão consideradas significativas.

3.4. Resultados

A apresentação dos resultados obtidos seria efectuada através de tabelas e gráficos ilustrativos, e a sua análise efectuada conforme metodologia sumária proposta. A visualização gráfica, embora empírica e com fraco poder analítico, pode ajudar a interpretar os resultados, podendo dar, pelo menos, uma perspectiva da tendência de associação das variáveis.

3.5. Discussão

Neste capítulo seriam discutidos os resultados obtidos e retiradas ilações da sua análise, quer na perspectiva “absoluta” do ensaio quer explorando criticamente a relação dos dados experimentais com os dos outros estudos existentes na área.

3.6. Conclusão

As conclusões deveriam evidenciar:

- Relação entre as CSGS realizadas em ambiente hospitalar e em ambulatório,
- Influência do factor stress (do meio hospitalar) nas CSGS obtidas em hospital/clínica
- Influência do factor stress (relacionado com a capacidade técnica) nas CSGS obtidas em ambulatório

3.7. Comentários Gerais à presente proposta de protocolo

a) Vantagens da possibilidade de selecção do animal pela capacidade/aptidão demonstrado pelo dono para realizar as tarefas propostas – se a casuística permitir, o ideal da selecção dos animais, partindo do pressuposto que padecem de DM, será através da capacidade/aptidão dos seus donos para a realização do estudo. Desta forma, os profissionais de saúde, pela sua familiarização no manuseamento dos instrumentos de colheita e medição da glicemia, afiguram-se como donos ideais.

b) Sendo um “ensaio de campo”, nem sempre se conseguem reunir as condições ideais para um estudo. Neste caso a selecção dos animais poderia ter mais critérios, mas provavelmente o número de indivíduos seria reduzido tendo em atenção um período razoável de duração do ensaio, ou então o alargamento deste período poderia ser tal que alterasse algumas condições, principalmente a nível hospitalar, que se querem o mais invariáveis possível.

c) Uma das dificuldades antecipadas neste tipo de ensaio, é a que se relaciona com a caracterização e classificação do stress, mesmo utilizando escalas ordinais. Sem dúvida que o protocolo detalhado e o desenho experimental pormenorizado teria que integrar especialistas de outras áreas nomeadamente Etologia e Bioestatística.

Anexo I. Colheita de sangue capilar e medição da concentração de glicose sanguínea

A técnica da punção da veia marginal auricular diminui a necessidade de contenção física durante a colheita da amostra, minimizando assim o desconforto e stress do gato. Quando esta técnica é utilizada, é permitido ao gato permanecer em decúbito esternal, apenas com a contenção necessária para manter o animal em estação.

Procedimentos para a colheita de sangue capilar e medição de glicose sanguínea através de um glucómetro:

1. A veia auricular marginal é identificada (Figura 7), e é aplicado um pequeno saco com água, previamente aquecido, (pode também ser utilizado um pano húmido ou gaze previamente aquecido em água) sobre a veia durante 15 a 30 segundos, para aumentar a perfusão sanguínea (Figura 8).

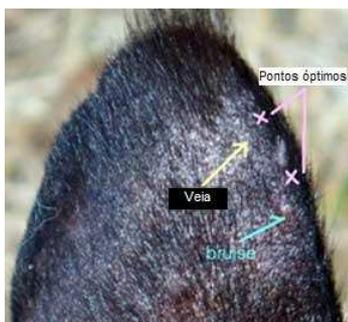


Figura 7 – Pavilhão auricular com a localização dos pontos óptimos para a punção da veia auricular marginal (<http://www.felinediabetes.com/bg-test.htm>)



Figura 8 – O aquecimento local prévio aumenta a perfusão sanguínea, facilitando a formação de uma gota de sangue após a punção (<http://groups.msn.com/ValleySugarcats/fornewbies2.msnw>)

2. O pavilhão auricular é imobilizado com um dígito, e o dispositivo de lanceta automático (Figura 9) colocado sobre a veia. A agulha ejetada é usada para fazer um corte superficial na veia da orelha e, se necessário, o pavilhão auricular é suavemente espremido na região do corte, para promover a formação de uma gota de sangue. Colocar uma pequena quantidade de algodão ou gaze entre o pavilhão auricular e o dígito usado para estabilizar o mesmo, ajuda a prevenir punções inadvertidas do dedo, no caso da lanceta atravessar o pavilhão auricular (Figura 10).



Figura 9 – Dispositivo de lanceta automático
(<http://www.bayerdiabetes.com/us/bayerglucosemeters/lancingdevices>)



Figura 10 – Demonstração da técnica de fixação do pavilhão auricular e utilização do dispositivo de lanceta automático
(<http://groups.msn.com/ValleySugarcats/fornewbies2.msnw>)

3. Uma tira de teste de glicose, previamente inserida no glucómetro, é aplicada sobre a gota de sangue para medir a concentração de glicose sanguínea (Figuras 11 e 12).



Figura 11 – Aplicação da tira de teste de glicose sobre a gota de sangue obtida
(<http://groups.msn.com/ValleySugarcats/fornewbies2.msnw>)

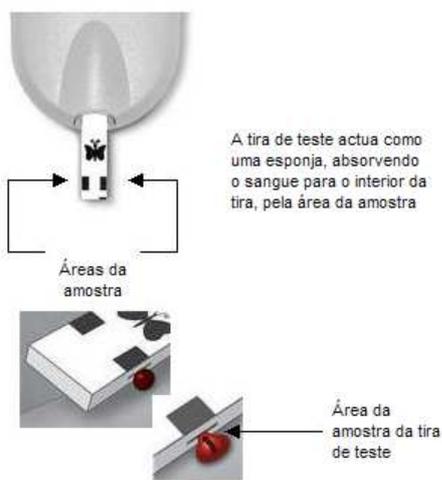


Figura 12 – Absorção do sangue pela tira de teste de glicose
(http://www.abbottuk.com/about_us/home/diabetes.asp)

4. Deve-se realizar pressão na veia marginal auricular com uma gaze ou algodão, sobre o local da punção, até a hemorragia estancar (Figura 13).



Figura 13 – Aplicar compressão sobre o local da punção, para estancar eventuais hemorragias
(<http://groups.msn.com/ValleySugarcats/fornewbies2.msnw>)

Anexo II. Técnica de leitura

Após a obtenção da amostra de sangue capilar (como demonstrado no Anexo I), é aplicada a tira de teste de glicose, previamente inserida no glucómetro, sobre a gota de sangue para medir a concentração de glicose sanguínea. O valor deverá surgir no visor do glucómetro num intervalo de tempo inferior a 25 segundos (consoante a marca e modelo). Também consoante a marca e modelo do glucómetro escolhido, também as unidades do valor da glicemia apresentado podem diferir. Alguns aparelhos utilizam as unidades do Sistema Internacional (SI) mmol/L (figura 14), e outros mg/dL (figura 15). Para uniformização dos resultados, os valores podem ser convertidos sempre para a mesma unidade, por forma a evitar enganos. Para tal, pode ser consultada a Tabela 5.



Figura 14 – Visualização do valor da glicemia no visor do glucómetro, em unidades mmol/L (<http://www.sugarpet.net/choosing.html>)



Figura 15 – Visualização do valor da glicemia no visor do glucómetro, em unidades mg/dL (http://www.abbottuk.com/about_us/home/diabetes.asp)

Tabela 5 – Conversão entre as diferentes unidades da glicemia

mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L
20	1.1	130	7.2	225	12.5	340	18.9
30	1.7	135	7.5	230	12.8	350	19.4
40	2.2	140	7.8	235	13.1	360	20.0
50	2.8	145	8.1	240	13.3	370	20.6
55	3.1	150	8.3	245	13.6	380	21.1
60	3.3	155	8.6	250	13.9	390	21.7
65	3.6	160	8.9	255	14.2	400	22.2
70	3.9	165	9.2	260	14.4	410	22.8
75	4.2	170	9.4	265	14.7	420	23.3
80	4.4	175	9.7	270	15.0	430	23.9
85	4.7	180	10.0	275	15.3	440	24.4
90	5.0	185	10.3	280	15.6	460	25.6
95	5.3	190	10.6	285	15.8	480	26.7
100	5.6	195	10.8	290	16.1	500	27.8
105	5.8	200	11.1	295	16.4	520	28.9
110	6.1	205	11.4	300	16.7	540	30.0
115	6.4	210	11.7	310	17.2	560	31.1
120	6.7	215	11.9	320	17.8	580	32.2
125	6.9	220	12.2	330	18.3	600	33.3

Anexo III. Registo dos dados

Após a leitura do valor de glicemia no visor do glucómetro, os donos devem fazer o registo desse valor num formulário apropriado (Tabela 6), utilizando sempre as mesmas unidades, neste caso mmol/L (se necessário fazer a conversão recorrendo ao Anexo II, Tabela 3).

Nesse formulário devem também registar algumas informações sobre a técnica da colheita, que em certa medida poderá indicar o nível de stress induzido ao animal durante a colheita da amostra de sangue.

Deve ser indicado o tempo do procedimento, em minutos, assim como o número de punções com o dispositivo de lanceta automático necessárias para a obtenção da amostra de sangue.

O dono deve também registar como foi o tipo de contenção, para cada colheita de sangue. A contenção pode não ser necessária, ou ser classificada em fácil (o dono consegue conter o animal sem ajuda de terceiros) ou difícil (o dono necessita de ajuda de terceiros para conter o animal).

O preenchimento do formulário deve ser realizado imediatamente após a realização da técnica de colheita, por forma a evitar lapsos ou enganos (Figura 16).

Tabela 6 – Exemplo de Formulário de registo dos dados das CSGS em ambulatório

Realização das curvas seriadas de glicose sanguínea em ambulatório								
Dia	Hora	Glicemia mmol/L	Técnica da colheita					
			Tempo de procedimento (minutos)	Número de punções	Tempo de contenção (em minutos)	Tipo de contenção (em minutos)		
						S/ contenção	Fácil	Difícil
.								
.								
.								



Figura 16 – Registo dos dados num formulário
 (<http://groups.msn.com/ValleySugarcats/fornewbies2.msnw>)

4. BIBLIOGRAFIA

- Atkinson, M. A. & Maclaren, N. K. (1994). The Pathogenesis of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine*, 331(21), 1428-36.
- Bailiff, N. L., Nelson, R. W., Feldman, E. C., Westropp, J. L., Ling, G. V., Jang, S. S. & Kass, P. H. (2006). Frequency and Risk Factors for Urinary Tract Infection in Cats With Diabetes Mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(4), 850-5.
- Baral, R. M., Rand, J. S., Catt, M. J. & Farrow, H. A. (2003). Prevalence of Feline Diabetes Mellitus in a Feline Private Practice. 21st Annual ACVIM Forum. North Carolina, USA, ACVIM: 1001.
- Bennett, N. (2002). Monitoring Techniques for Diabetes Mellitus in the Dog and the Cat. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 17(2), 65-9.
- Casella, M., Hassig, M. & Reusch, C. E. (2005). Home-monitoring of blood glucose in cats with diabetes mellitus: evaluation over a 4-month period. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 7(3), 163-71.
- Christopher, M. M. (1989). Relation of endogenous Heinz bodies to disease and anemia in cats: 120 cases (1978-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 194(8), 1089-95.
- Christopher, M. M., Broussard, J. D. & Peterson, M. E. (1995). Heinz Body Formation Associated With Ketoacidosis in Diabetic Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9(1), 24-31.
- Crenshaw, K. L. & Peterson, M. E. (1996). Pretreatment Clinical and Laboratory Evaluation of Cats With Diabetes Mellitus: 104 Cases (1992-1994). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 209(5), 943-9.
- Crowell, W. A. & Leininger, J. R. (1976). Feline Glomeruli: Morphologic Comparisons in Normal, Autolytic, and Diseased Kidneys. *American Journal of Veterinary Research*, 37(9), 1075-9.
- Cunningham, J. G. (Eds). (2004). *Book Tratado de Fisiologia Veterinária*. (3ª Edição).
- Dahme, E., Hafner, A., Reusch, C. & Schmidt, P. (1989). Diabetic Neuropathy in Dogs and Cats - A Bioptic Electron Microscopic Study. *Tierärztliche Praxis*, 17(2), 177-88.
- Dinis, A. P. (2006). "Insulinas: Tipos e Administração." from http://www.forumenfermagem.org/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=2565.
- Estrella, J. S., Nelson, R. N., Sturges, B. K., Vernau, K. M., Williams, D. C., LeCouteur, R. A., Shelton, G. D. & Mizisin, A. P. (2008). Endoneurial Microvascular Pathology In Feline Diabetic Neuropathy. *Microvascular Research*, 75, 403-10.
- Ettinger, S. J. & Feldman, E. C. (Eds). (2004). *Book Doenças do Cão e do Gato*. (5ª). Guanabara Koogan S. A.

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (1997). Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus **26**: S5-S20.

Feldman, E. C. & Nelson, R. W. (Eds). (2004). *Book Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. (Third Edition). Elsevier.

Forsyth, S. (2008). What To Do When The Lab Is Closed: What a Blood Smear Can Tell You. In M. Gething & B. Jones (Eds.) *33rd Annual World Small Animal Veterinary Association Congress: Dublin, Ireland*, [24], (561-63). Dublin, Ireland.

Galloway, P. (2004). An Introduction to the Medical Management of Uncomplicated Feline Diabetes Mellitus and Diabetic Ketoacidosis. *NZVA Companion Animal Society Newsletter*, 15(4), 26-37.

Goossens, M. M., Nelson, R. W., Feldman, E. C. & Griffey, S. M. (1998). Response to Insulin Treatment and Survival in 104 Cats With Diabetes Mellitus (1985-1995). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 12(1), 1-6.

Hoening, M. & Ferguson, D. C. (2002). Effects of Neutering on Hormonal Concentrations and Energy Requirements in Male and Female Cats. *American Journal of Veterinary Research*, 63(5), 634-639.

Hoening, M. & Ferguson, D. C. (2003). Effect of Darglitazone on Glucose Clearance and Lipid Metabolism in Obese Cats. *American Journal of Veterinary Research*, 64(11), 1409-13.

Hoening, M., Reusch, C. & Peterson, M. E. (2000). Beta Cell and Insulin Antibodies in Treated and Untreated Diabetic Cats. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 77(1-2), 93-102.

Johnson, K. H., O'Brien, T. D., Jordan, K. & Westermarck, P. (1989). Impaired Glucose Tolerance is Associated With Increased Islet Amyloid Polypeptide (IAPP) Immunoreactivity in Pancreatic Beta Cells. *American Journal of Pathology*, 135(2), 245-50.

Jordan, K., Murtaugh, M. P., O'Brien, T. D., Westermarck, P., Betsholtz, C. & Johnson, K. H. (1990). Canine IAPP cDNA Sequence Provides Important Clues Regarding Diabetogenesis and Amyloidogenesis in Type 2 Diabetes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 169(2), 502-8.

Lederer, R., Rand, J. S., Jonsson, N. N., Hughes, I. P. & Morton, J. M. (2007). Frequency of Feline Diabetes Mellitus and Breed Predisposition in Domestic Cats in Australia. *The Veterinary Journal*.

Link, K. R. & Rand, J. S. (1998). Reference Values For Glucose Tolerance And Glucose Tolerance Status In Cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213(4), 492-6.

Lutz, T. A. & Rand, J. S. (1995). Pathogenesis of Feline Diabetes Mellitus. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 25(3), 527-52.

Maele, I. V. d., Rogier, N. & Daminet, S. (2005). Retrospective study of owners' perception on home monitoring of blood glucose in diabetic dogs and cats. *The Canadian Veterinary Journal*, 46(8), 718-23.

- Manuila, L., Manuila, A., Lewalle, P. & Nicoulin, M. (Eds). (2004). *Book Dicionário Médico*. (3ª Edição). Climepsi Editores.
- Mazzaferro, E. M., Greco, D. S., Turner, A. S. & Fettman, M. J. (2003). Treatment of Feline Diabetes Mellitus Using an α -Glucosidase Inhibitor and a Low-Carbohydrate Diet. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 5, 183-89.
- McCann, T. M., Simpson, K. E., Shaw, D. J., Butt, J. A. & Gunn-Moore, D. A. (2007). Feline Diabetes Mellitus in the UK: The Prevalence Within an Insured Cat Population and a Questionnaire-based Putative Risk Factor Analysis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9, 289-299.
- Michels, G. M., Boudinot, F. D., Ferguson, D. C. & Hoenig, M. (2000). Pharmacokinetics of the Insulin-Sensitizing Agent Troglitazone in Cats. *American Journal of Veterinary Research*, 61(7), 775-8.
- Middleton, D. J. & Watson, A. D. (1985). Glucose Intolerance in Cats Given Short-term Therapies os Prednisolone and Megestrol Acetate. *American Journal of Veterinary Research*, 46(12), 2623-5.
- Miller, A. B., Nelson, R. W., Kirk, C. A., Neal, L. & Feldman, E. C. (1992). Effect of Glipizide on Serum Insulin and Glucose Concentrations in Healthy Cats. *Research in Veterinary Science*, 52(2), 177-81.
- Mizisin, A. P., Shelton, G. D., Burgers, M. L., Powell, H. C. & Cuddon, P. A. (2002). Neurological Complications Associated With Spontaneously Occurring Feline Diabetes Mellitus. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 61(10), 872-84.
- Mould, J. (2008). The Eye and Systemic Disease. In M. Gething & B. Jones (Eds.) *33rd Annual World Small Animal Veterinary Association Congress: Dublin, Ireland*, [18], (416-17). Dublin, Ireland.
- Nelson, R., Spann, D., Elliott, D., Brondos, A. & Vulliet, R. (2004). Evaluation of the Oral Antihyperglycemic Drug Metformin in Normal and Diabetic Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18(1), 18-24.
- Nelson, R. W., Griffey, S. M., Feldman, E. C. & Ford, S. L. (1999). Transient Clinical Diabetes Mellitus in Cats: 10 Cases (1989-1991). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(1), 28-35.
- O'Brien, T. D. (2002). Pathogenesis of Feline Diabetes Mellitus. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 197, 213-19.
- O'Brien, T. D., Butler, P. C., Westermarck, P. & Johnson, K. H. (1993). Islet Amyloid Polypeptide: A Review of its Biology and Potential Roles in the Pathogenesis of Diabetes Mellitus. *Veterinary Pathology*, 30(4), 317-32.
- O'Brien, T. D., Wagner, J. D., Litwak, K. N., Carlson, C. S., Cefalu, W. T., Jordan, K., Johnson, K. H. & Butler, P. C. (1996). Islet Amyloid and Islet Amyloid Polypeptide in

- Cynomolgus Macaques (*Macaca fascicularis*): An Animal Model of Human Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Veterinary Pathology*, 33(5), 479-85.
- Opitz, M. (1990). Stress Hyperglycemia In Cats. *Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift*, 103(5), 151-8.
- Panciera, D. L., Thomas, C. B., Eicker, S. W. & Atkins, C. E. (1990). Epizootiologic Patterns of Diabetes Mellitus in Cats: 333 cases (1980-1986). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 197(11), 1504-1508.
- Peterson, M. E. (1987). Effects of Megestrol Acetate on Glucose Tolerance and Growth Hormone Secretion in The Cat. *Research in Veterinary Science*, 42(3), 354-7.
- Peterson, M. E. (2004). Acromegaly. In C. T. Mooney & M. E. Peterson (Eds.) *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*, (3rd). (187-192). British Small Animal Veterinary Association.
- Prahl, A., Guptill, L., Glickman, N. W., Tetrick, M. & Glickman, L. T. (2007). Time Trends and Risk Factors for Diabetes Mellitus in Cats Presented to Veterinary Teaching Hospitals. *Journal of Veterinary Medicine & Surgery*, 9(5), 351-358.
- Rand, J. (1999). Current Understanding of Feline Diabetes: Part 1, Pathogenesis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 1, 143-53.
- Rand, J. & Marshall, R. (2004). Feline Diabetes Mellitus. In C. T. Mooney & M. E. Peterson (Eds.) *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*, (129-141). British Small Animal Veterinary Association.
- Rand, J. S. (2004). Current Understanding of Feline Diabetes Mellitus. In (Eds.) *29th World Congress of the World Small Animal Veterinary Association: Rhodes, Greece, Rhodes, Greece*.
- Rand, J. S., Fleeman, L. M., Farrow, H. A., Appleton, D. J. & Lederer, R. (2003). Canine and Feline Diabetes Mellitus: Nature or Nurture? In Waltham (Eds.) *International Science Symposium: Nature, Nurture; and the Case for Nutrition: Bangkok, Thailande, 1 August 2004*, [134], (2072S-2080S). Bangkok, Thailande: The Journal of Nutrition.
- Rebar, A. H., Boon, G. D. & Christian, J. A. (Eds). (1999). *Book Biochemical Profiling in the Dog and Cat*. The Gloyd Group, Inc.
- Richter, M., Guscetti, F. & Spiess, B. (2002). Aldose Reductase Activity and Glucose-Related Opacities in Incubated Lenses from Dogs and Cats. *American Journal of Veterinary Research*, 63(11), 1591-7.
- Ristic, J. M. E., Herrtage, M. E., Walti-Lauger, S. M. M., Slater, L. A., Church, D. B., Davison, L. J. & Catchpole, B. (2005). Evaluation of a Continuous Glucose Monitoring System in Cats With Diabetes Mellitus. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 7, 153-62.
- Salgado, D., Reusch, C. & Spiess, B. (2000). Diabetic cataracts: Different Incidence Between Dogs and Cats. *Schweiz Arch Tierheilkd*, 142(6), 349-53.

Schermerhorn, T. (2008). Feline Diabetes - An Update. In M. Gething & B. Jones (Eds.) *33rd Annual World Small Animal Veterinary Association Congress: Dublin, Ireland, 20-24 August 2008*, (231-33). Dublin, Ireland.

Thoresen, S. I., Bjerkås, E., Aleksandersen, M. & Peiffer, R. L. (2002). Diabetes Mellitus and Bilateral Cataracts in a Kitten. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 4(2), 115-22.

Wess, G. & Reusch, C. (2000a). Assessment of Five Portable Blood Glucose Meters for Use in Cats. *American Journal of Veterinary Research*, 61(12), 1587-92.

Wess, G. & Reusch, C. (2000b). Capillary Blood Sampling From the Ear of Dogs and Cats and Use of Portable Meters to Measure Glucose Concentration. *The Journal of Small Animal Practice*, 41(2), 60-6.

Wilkins, C., Long, R. C. J., Waldron, M., Ferguson, D. C. & Hoenig, M. (2004). Assessment of the Influence of Fatty Acids on Indices of Insuline Sensitivity and Myocellular Lipid Content by Use of Magnetic Resonance Spectroscopy in Cats. *American Journal of Veterinary Research*, 65(8), 1090-9.

Young, F. G. (1961). Experimental Research on Diabetes Mellitus. *British Medical Journal*.