

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

U LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



DIABETES MELLITUS FELINA: ESTUDO RETROSPECTIVO DE 62 CASOS NA REGIÃO DE LISBOA

SUSANA PATRÍCIA JERÓNIMO GOMES DE ALMEIDA

ORIENTADORA:
Dra. Maria João Dinis da Fonseca
COORIENTADORA:
Professora Doutora Maria Teresa da
Costa Mendes Vítor Villa de Brito

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



DIABETES MELLITUS FELINA: ESTUDO RETROSPECTIVO DE 62 CASOS NA REGIÃO DE LISBOA

SUSANA PATRÍCIA JERÓNIMO GOMES DE ALMEIDA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI

PRESIDENTE:

Professora Doutora Graça Maria Leitão
Ferreira Dias

ORIENTADORA:

Dra. Maria João Dinis da Fonseca

VOGAIS:

Professor Doutor Rodolfo Assis Oliveira
Leal
Dra. Maria João Dinis da Fonseca

COORIENTADORA:

Professora Doutora Maria Teresa da
Costa Mendes Vítor Villa de Brito

DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA DISSERTAÇÃO

Nome: Susana Patrícia Jerónimo Gomes de Almeida

Título da Tese ou dissertação: Diabetes mellitus felina: Estudo retrospectivo de 62 casos na região de Lisboa

Ano de conclusão (indicar o da data da realização das provas públicas): 2026

Designação do curso de Mestrado ou de Doutoramento: Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Área científica em que melhor se enquadra (assinale uma):

- Clínica Produção Animal e Segurança Alimentar
 Morfologia e Função Sanidade Animal

Declaro sobre compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto (assinale um):

- Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
- Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de 6 meses, 12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial*;

* Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações (incluir apenas uma das três):

- É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 25 de Fevereiro de 2026

Assinatura:



Agradecimentos

Gostaria de agradecer à minha orientadora, Dra. Maria João Fonseca, pela oportunidade de estagiar no Hospital do Gato, pelo apoio na redação desta dissertação e pelo contributo para o meu crescimento a nível profissional e também pessoal.

À professora Doutora Maria Teresa Villa de Brito, pelo apoio e disponibilidade prestada no âmbito deste projeto.

À minha mãe Maria Isabel, por acreditar em mim desde o início quando lutava para ingressar neste curso e conquistar o meu sonho. Por todo o apoio e suporte que me deu, permitindo que me dedicasse exclusivamente aos estudos durante estes anos.

A toda a equipa do Grupo Hospital do Gato, pela paciência e vontade de ensinar, por me fazerem sentir acolhida e partilharem os seus valores no que respeita a esta profissão tão bela, ainda que desafiante. São meses da minha vida que irei sempre guardar com todo o carinho perto do coração, e que definiram muitos dos princípios que levo para a minha vida profissional.

À Dra. Laura Jesus, não apenas pela enorme e inestimável ajuda que me deu com o desenvolvimento deste trabalho, mas também pela amizade e exemplo de médica, que me inspira a perseguir a excelência nesta profissão que irei iniciar em breve.

À enfermeira Ana Direita, pela grande amizade que cultivou comigo e pelo apoio tão valioso que me deu durante toda esta maratona.

À minha irmã Michelle que desde sempre foi uma inspiração.

Ao Luiz, por me ajudar e ceder um pouco da sua paciência quando eu precisei.

Aos meus gatinhos, Melro e Tai, que me fizeram lembrar da razão para continuar, nos momentos mais difíceis. Particularmente ao Melro que, apesar de ser diagnosticado com peritonite infecciosa felina aos 11 anos, mostrou-se um lutador. Um agradecimento não chega para expressar a minha gratidão a todas as pessoas da equipa do Grupo Hospital do Gato que nos ajudaram. É um gesto que nunca esquecerei.

Resumo

Diabetes Mellitus Felina: Estudo Retrospectivo de 62 Casos na Região de Lisboa

A diabetes mellitus felina é a segunda doença endócrina mais comum nos gatos. Os sinais clínicos clássicos são inespecíficos e, muitas vezes, comuns a outras doenças. O seu diagnóstico pode ser desafiante, dispondo, o médico veterinário, de vários testes complementares de diagnóstico para o auxiliar nessa tarefa. É uma doença de etiologia complexa, podendo ser precipitada por vários fatores. O sucesso do tratamento e a possibilidade de remissão diabética estão associados à investigação destes fatores e, sempre que possível, à sua resolução, bem como a um protocolo de insulinoterapia intensivo. Até recentemente, a evidência apontava para que a insulina fosse o tratamento mais eficaz. Porém, com a aprovação da velaglifozina para o tratamento de diabetes mellitus, o panorama parece ter mudado. A administração deste fármaco por via oral pode, então, ter uma eficácia equiparada à da insulina, o tratamento clássico para esta doença.

Com o presente estudo retrospectivo pretendeu-se caracterizar uma amostra de gatos diabéticos pacientes do Grupo Hospital do Gato, contabilizando-se 62 casos, no período entre outubro de 2012 e janeiro de 2024. A maioria dos pacientes eram machos castrados, sem raça definida, com idade superior a 6 anos e um estilo de vida exclusivamente dentro das suas habitações, alimentando-se com uma dieta mista em ração húmida e seca. Os sinais clínicos mais frequentes foram perda de peso, poliúria e polidipsia. O valor de glicémia no momento do diagnóstico foi, em 53% dos casos, superior a 421 mg/dL, no entanto alguns pacientes apresentaram um valor abaixo de 240 mg/dL. Cinquenta e cinco por cento dos pacientes apresentavam valores de frutossamina aumentados e, dos casos em que existe registo desta análise, 46% apresentavam cetonúria. A existência de doenças concomitantes foi uma realidade em 87% dos casos, sendo a doença periodontal a de maior representatividade, estando presente em 27 casos (31% dos quais foi possível obter informação sobre doenças concomitantes). O medicamento prescrito com maior frequência foi insulina protamina zinco. Não existem dados sobre o tratamento atualmente disponível com velaglifozina, uma vez que à data da recolha de dados ainda não estava aprovado em Portugal.

Palavras-chave: Diabetes mellitus felina, insulina, glicémia.

Abstract

Feline Diabetes Mellitus: Retrospective Study of 62 Cases in Lisbon

Feline diabetes mellitus is the second most common endocrine disease in cats. The classic clinical signs are nonspecific and common to other diseases. Diagnosis can be challenging, and veterinarians have access to several complementary diagnostic tests to assist in this task. It is a disease with a complex etiology and can be triggered by several factors. Successful treatment and the possibility of diabetic remission are associated with the investigation of these factors and, whenever possible, their resolution, as well as an intensive insulin therapy protocol. However, there are currently other drugs available to treat this disease. Until recently, evidence suggested insulin was the most effective treatment. However, with the approval of velagliflozin for the treatment of diabetes mellitus, the outlook seems to have changed. Oral administration of this drug may, therefore, have an efficacy comparable to that of insulin, the classic treatment for this disease.

The aim of this retrospective study was to characterize the sample of diabetic cats, patients at Grupo Hospital do Gato, with 62 cases recorded between October 2012 and January 2024. Most patients were neutered males, of no defined breed, over 6 years of age and with an exclusively indoor lifestyle, fed a mixed diet of wet and dry food. The most frequent clinical signs were weight loss, polyuria and polydipsia. The blood glucose level at diagnosis was, in 53% of cases, above 421 mg/dL. However, some had a value below 240 mg/dL. Fifty-five percent of patients had increased fructosamine levels and, of the cases with records, 46% had ketonuria. The existence of concomitant diseases was a reality in 87% of the cases, with periodontal disease being the most representative, existing in 27% of cases (31% of those who it was possible to obtain information on concomitant diseases). The most frequently prescribed medication was protamine zinc insulin. There are no data on the currently available treatment with velagliflozin, since at the time of data collection it was not yet approved in Portugal.

Key-words: Feline diabetes mellitus, insulin, glycemia.

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo.....	iv
Abstract.....	v
Índice	vi
Índice de Gráficos	x
Índice de Tabelas	xi
Lista de Abreviaturas.....	xii
Estágio curricular.....	1
1. REVISÃO DA LITERATURA: PÂNCREAS ENDÓCRINO.....	3
1.1. Fisiologia	3
1.2. Etiopatogenia	3
1.2.1. Tipos de Diabetes Mellitus.....	3
1.3. Epidemiologia e fisiopatologia	4
1.3.1. Fatores diabetogénicos	5
1.3.1.1. Inflamação.....	5
1.3.1.2. Infeção.....	5
1.3.1.3. Acromegália.....	6
1.3.1.4. Hiper cortisolismo	6
1.3.2. Diabetes Mellitus e pancreatite.....	6
1.4. Glucotoxicidade	7
1.5. Sinais clínicos.....	7
1.6. Alterações laboratoriais	8
1.7. Diagnóstico.....	9
1.7.1. Glicémia e glicosúria.....	10
1.7.2. Proteínas glicadas	10
1.7.2.1. Frutosamina.....	10
1.7.2.2. Hemoglobina glicada ou A1C.....	10
1.7.3. Cetonémia e cetonúria.....	11
1.7.4. Hiperglicémia por stress	11
1.8. Tratamento	11
1.8.1. Insulina	12
1.8.1.1. Insulina protamina zinco	12
1.8.1.2. Insulina suína lenta.....	12
1.8.1.3. Insulina glargina	13
1.8.1.4. Insulina detemir	13

1.8.2.	Iniciar a insulinoterapia	13
1.8.3.	Mudar o tipo de insulina.....	14
1.8.4.	Outras terapias	15
1.8.4.1.	Glipizida.....	15
1.8.4.2.	Exenatido	16
1.8.4.3.	Inibidores do co-transportador sódio-glucose 2	17
1.8.4.4.	Velagliflozina	17
1.8.4.5.	Bexagliflozina	19
1.8.4.6.	Dieta	20
1.9.	Monitorização	21
1.9.1.	Sinais clínicos.....	22
1.9.2.	Glicémia	22
1.9.3.	Sistemas de monitorização contínua da glucose	22
1.9.4.	Glicosúria	24
1.9.5.	Frutosamina.....	24
1.9.6.	Monitorização a longo prazo.....	25
1.10.	Abordagem ao paciente diabético instável.....	25
1.11.	Complicações da diabetes mellitus e do seu tratamento	25
1.11.1.	Hipoglicémia	25
1.11.2.	Efeito Somogyi	26
1.11.3.	Neuropatia diabética.....	26
1.11.4.	Miopatia por hipocalémia.....	26
1.12.	Cetoacidose diabética e Síndrome hiperosmolar hiperglicémica	27
1.12.1.	Etiopatogenia.....	27
1.12.2.	História e sinais clínicos.....	28
1.12.3.	Diagnóstico.....	28
1.12.4.	Tratamento	28
1.12.4.1.	Correção da desidratação.....	29
1.12.5.	Monitorização e correção de desequilíbrios eletrolíticos	29
1.12.5.1.	Sódio	29
1.12.5.2.	Potássio.....	29
1.12.5.3.	Magnésio	30
1.12.5.4.	Fosfato	30
1.12.6.	Correção da acidose.....	31
1.12.7.	Insulinoterapia e controlo da glicémia	31
1.12.7.1.	Insulina regular	32
1.12.7.2.	Outros tipos de insulina	32

1.12.8. Suporte nutricional.....	33
1.12.9. Monitorização e alta hospitalar	33
1.13. Remissão diabética	34
1.13.1. Incidência	34
1.13.2. Outros tratamentos	35
1.13.3. Probabilidade de remissão	36
1.14. Recidiva da diabetes mellitus	36
1.15. Prognóstico	37
2. ESTUDO RETROSPETIVO DESCRITIVO DE UMA AMOSTRA DE 62 GATOS COM DIABETES MELLITUS NA REGIÃO DE LISBOA.....	39
2.1. Introdução e Objetivos.....	39
2.2. Materiais e Métodos	39
2.2.1. Seleção da amostra.....	39
2.2.2. Variáveis em avaliação.....	39
2.2.3. Análise estatística.....	40
2.3. Resultados	40
2.3.1. Sexo e estatuto reprodutivo	40
2.3.2. Raça.....	41
2.3.3. Condição corporal.....	42
2.3.4. Idade	43
2.3.5. Estilo de vida	44
2.3.6. Alimentação.....	44
2.3.7. Sinais clínicos.....	44
2.3.8. Glicémia	45
2.3.9. Frutosamina.....	46
2.3.10. Glicosúria	47
2.3.11. Cetonúria.....	48
2.3.12. Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1	49
2.3.13. Doenças concomitantes.....	49
2.3.13.1. Doença periodontal.....	51
2.3.13.2. Pancreatite	52
2.3.13.2.1. Imunorreatividade da lipase pancreática específica felina.....	52
2.3.13.2.2. Ecografia abdominal	52
2.3.14. Diabetes Mellitus iatrogénica	53
2.3.15. Tratamento	54
2.3.15.1. Terapêutica inicial.....	54
2.3.15.2. Alteração do plano terapêutico	55

2.3.16. Remissão diabética	55
2.3.17. Desfecho clínico e causa de morte	55
2.3.18. Tempo de sobrevivência.....	56
2.4. Discussão.....	57
2.5. Conclusão	64

Índice de Gráficos

Gráfico 1: Sexo e estatuto reprodutivo da amostra populacional (n=62).....	41
Gráfico 2: Distribuição dos pacientes segundo a raça (n=62).....	42
Gráfico 3: Frequência absoluta do valor de condição corporal numa escala ade 1 a 5 (n=21)	43
Gráfico 4: Distribuição dos pacientes por faixas etárias no momento do diagnóstico de DM (n=59)	44
Gráfico 5: Frequência absoluta dos sinais clínicos relatados pelos tutores (n=120)	45
Gráfico 6: Frequência absoluta dos intervalos do valor de glicémia ao diagnóstico (n=47)...	46
Gráfico 7: Frequência absoluta dos intervalos do valor de frutossamina ao diagnóstico (n=27)	47
Gráfico 8: Frequência absoluta dos valores de glicosúria ao diagnóstico (n=21).....	48
Gráfico 9: Frequência absoluta dos valores de cetonúria ao diagnóstico (n=24)	49
Gráfico 10: Frequência absoluta das doenças concomitantes (n=88).....	50
Gráfico 11: Frequência absoluta dos graus de doença periodontal (n=27)	52
Gráfico 12: Frequência absoluta das alterações ecográficas compatíveis com pancreatite (n=37)	53
Gráfico 13: Frequência absoluta das diferentes terapêuticas instituídas inicialmente (n=61)	54
Gráfico 14: Frequência absoluta das causas de morte dos pacientes falecidos (n=17)	56
Gráfico 15: Frequência absoluta do tempo de sobrevivência dos pacientes falecidos em intervalos de tempo (n=23).....	57

Índice de Tabelas

Tabela 1: Determinação da suplementação de potássio com base no valor sérico de potássio do paciente	30
Tabela 2: Frequências das doenças concomitantes (n=88).....	51

Lista de Abreviaturas

- ALIVE – Agreeing language in veterinary endocrinology
- ALP – Fosfatase alcalina
- ALT – Alanina aminotransferase
- BHB – Beta hidroxí-butirato
- BID – (Bis in die) Duas vezes por dia
- BUN – Nitrogénio ureico sérico
- CAD – Cetoacidose diabética
- CAMV – Centro de atendimento médico-veterinário
- CRI – (Continuous rate infusion) Infusão de taxa contínua
- DGGR-lipase – 1,2-o-dilauryl-rac-glycero-3-glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester lipase
- DM – Diabetes mellitus
- DMAS – (Simmetric dimethylarginine) Dimetilarginina simétrica
- FDA – U.I.S. Food and Drug Administration
- FeLV – (Feline Leukemia Virus) Vírus da Leucemia Felina
- FIV – (Feline Immunodeficiency Virus) Vírus da Imunodeficiência Felina
- fPLI – (Feline pancreatic lipase immunoreactivity) Imunorreatividade da lipase pancreática felina
- GLP-1 – (Glucagon-like peptide 1) Peptídeo semelhante ao glucagon 1
- GLUT1 – (Glucose transporter 1) Transportador da glucose 1
- GLUT2 – (Glucose transporter 2) Transportador da glucose 2
- GLUT3 – (Glucose transporter 3) Transportador da glucose 3
- GLUT4 – (Glucose transporter 4) Transportador da glucose 4
- IGF-1 – (Insulin-like growth factor 1) Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
- IM – Intramuscular
- IRIS – International Renal Interest Society (Sociedade internacional de interesse renal)
- ISFM – International Society of Feline Medicine (Sociedade internacional de medicina felina)
- IV – Via intravenosa
- NaCl – Cloreto de sódio
- PD – Polidipsia
- PO – (Per os) Via oral
- PU – Poliúria
- RCM – Resumo das características do medicamento
- SC – Subcutânea
- SGLT-1 – (Sodium-glucose co-transporter 1) Cotransportador sódio-glucose 1
- SGLT-2 – (Sodium-glucose co-transporter 2) Cotransportador sódio-glucose 2

SHH – Síndrome hiperosmolar hiperglicémica

SID – (Semel in die) Uma vez por dia

T4 – Tiroxina

TSA – Teste de sensibilidade a antibióticos

Estágio curricular

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária (MIMV), realizado na área científica de clínica, decorreu entre 11 de setembro de 2023 e 11 de março de 2024, perfazendo aproximadamente 1040 horas. Foi realizado no Hospital do Gato, localizado no Restelo, pertencente ao Grupo Hospital do Gato. Este grupo é constituído por duas Clínicas do Gato (uma em Moscavide e outra em Odivelas) e pelo centro de diagnóstico Dr^a Rita Delgado, também no Restelo, equipado com um aparelho de tomografia computadorizada de feixe cónico (CBCT). O Hospital do Gato é membro prático da International Society of Feline Medicine (ISFM) com acreditação de ouro. Durante o estágio assisti a consultas de primeira vez, de acompanhamento, de segunda opinião e de referência, nas seguintes áreas:

- Medicina interna de gatos (380 horas) onde tive a oportunidade de realizar anamnese e exame físico completo. Participei nas colheitas de sangue, bem como no auxílio dos vários meios de diagnóstico como radiografias, ecografias e medição da pressão arterial com aparelho doppler. Realizei a administração dos fármacos prescritos por via subcutânea, intramuscular e oral, bem como a colocação de cateters intra-venosos.
- Na área de imagiologia (160 horas) assisti à realização de ecografias abdominais, acompanhadas de toracocentese, abdominocentese, cistocentese e punção aspirativa por agulha fina ecoguiada, ecocardiografias, eletrocardiogramas, radiografias e tomografias computadorizadas de feixe cónico. Auxiliei na preparação dos pacientes para este último teste diagnóstico e administrei a substância de contraste. Interpretei imagens radiográficas e acompanhei a elaboração de relatórios de ecografia e tomografia, interpretando os mesmos.
- Oftalmologia (40 horas), assistindo à medição de pressão intraocular e à realização de teste de Schirmer e teste de fluoresceína.
- Cardiologia (40 horas), onde assisti à realização de ecocardiografias e eletrocardiogramas.
- Oncologia (40 horas), em que assisti à realização de tratamentos de quimioterapias.
- Comportamento animal e consultoria (40 horas).
- Dermatologia (160 horas), onde auxiliei na colheita de material para realização de citologia e tricograma, observando posteriormente as lâminas com amostra ao microscópio. Também assisti à realização de biópsia cutânea para histopatologia
- Urgência (160 horas), onde administrei medicação e oxigenoterapia e monitorizei pacientes críticos.
- Cirurgia (40 horas). No bloco operatório preparei animais para cirurgia e acompanhei o seu recobro. Assisti a cirurgias de orquiectomia, ovariohisterectomia, nodulectomia,

mastectomia, cistotomia, enterectomia e enterotomia. Presenciei tratamentos dentários com destartarização, extração dentária e biópsia para histopatologia, auxiliados por radiografias intra-orais.

No internamento auxiliei em procedimentos de algaliação uretral, colocação de sonda de alimentação nasal e de sonda de alimentação esofágica e realizei tratamentos de laser terapêutico. Utilizei os aparelhos de análises presentes no laboratório, realizando hemogramas, várias análises bioquímicas sanguíneas, urina tipo II e teste rápido de diagnóstico para FIV e FeLV. Participei ativamente na monitorização dos animais internados, preparei e administrei medicação por via subcutânea, endovenosa, intramuscular, tópica e oral, realizei medição de pressão arterial com um aparelho Doppler, de frequência respiratória e de temperatura retal utilizando um termómetro e também com recurso a microchip térmico. Administrei alimentação por sonda nasal e esofágica, colhi sangue para análises clínicas, coloquei cateteres venosos periféricos e monitorizei transfusões sanguíneas.

Realizei turnos noturnos em que participava no cuidado dos animais internados e assisti a consultas de urgência.

Assisti à elaboração de relatórios médico-veterinários para efeitos de seguro e relatórios de alta. Preenchi requisições de análises laboratoriais externas e de histopatologia.

Presenciei passagens de casos dos pacientes internados e participei na discussão de casos clínicos.

Assisti e aprendi a realizar práticas *cat friendly* recomendadas pela ISFM nos mais variados contextos que trouxeram os pacientes ao hospital.

1. REVISÃO DA LITERATURA: PÂNCREAS ENDÓCRINO

1.1. Fisiologia

Os focos de pâncreas endócrino são denominados Ilhéus de *Langerhans* e histologicamente são compostas por pelo menos cinco tipos celulares: as células alfa, que produzem glucagon; as células beta, que produzem insulina; as células delta, que produzem somatostatina; as células PP, que produzem polipéptido pancreático; e por fim as células épsilon, que produzem grelina (Carneiro and Junqueira 2013). As diferentes células do pâncreas endócrino têm a capacidade de possuir processos de des diferenciação e trans-diferenciação para uma célula precursora ou para outro tipo celular. Durante este processo, uma mesma célula pode, temporariamente, expressar mais do que uma hormona em simultâneo (insulina e glucagon, por exemplo) (Lutz et al. 2019).

A insulina atua nos tecidos alvo ao ligar-se ao seu recetor presente nos mesmos, para a absorção de glucose. Essa absorção é primariamente realizada no músculo estriado e no tecido adiposo onde é mediada pelo transportador de glucose GLUT4. Noutros tecidos, a glucose é absorvida por outros transportadores, como é o caso do fígado, pelo GLUT2 e do sistema nervoso central pelo GLUT1 e GLUT3. Esta hormona promove o crescimento dos tecidos, a adipogénese e o aumento das reservas de glicogénio e de proteína. Também aumenta a concentração intracelular de iões potássio ao ativar a bomba sódio-potássio (Reece 2015). O aumento da glicémia aumenta a síntese e secreção pulsátil de insulina por meio do transportador GLUT2. Numa primeira fase é secretada insulina pré-sintetizada e posteriormente liberta-se a insulina recém-formada. Já quando a glicémia fica abaixo de 63 mg/dL é promovida a libertação de glucagon (Lutz et al. 2019).

1.2. Etiopatogenia

1.2.1. Tipos de Diabetes Mellitus

A diabetes mellitus (DM) é um grupo heterogéneo de doenças com múltiplas etiologias, caracterizado por hiperglicémia resultante de uma secreção inadequada de insulina, ação inadequada da insulina, ou ambas Niessen et al. (2022).

Esta doença é uma das endocrinopatias mais comuns nos gatos (sendo a primeira o hipertiroidismo felino), e a maioria dos pacientes tem uma situação equiparada à DM tipo 2 que ocorre em medicina humana (Rand et al. 2004). A DM felina tipo 2 caracteriza-se por resistência à insulina e incapacidade em manter a euglicémia pelas células beta do pâncreas (Rand and Gottlieb 2017).

A DM tipo 1 é rara em gatos e geralmente está associada à insuficiência pancreática exócrina ou à destruição imunomediada de células beta (Root et al. 1995). Alguns gatos

apresentam uma alteração de função ou destruição das células beta do pâncreas sendo essa a causa da doença. Esta destruição pode ser resultado de pancreatite ou, em raros casos, ter uma causa primária (Zini, Osto, et al. 2009).

Outras doenças, como é o caso da acromegália e do hiperadrenocorticismismo, também podem provocar um estado de resistência à insulina, culminando com o aparecimento de DM (Niessen 2010).

Já a diabetes gestacional, está descrita em cadelas mas não em gatas, e é uma circunstância associada a uma acromegália que ocorre durante a gravidez e se resolve após o parto (Eigenmann et al. 1983; Scaramal et al. 1997).

1.3. Epidemiologia e fisiopatologia

No Reino Unido estima-se que um em cada 250 gatos que visitam um centro de atendimento médico-veterinário (CAMV) tem DM (Waite et al. 2025). Os gatos machos aparentam ter maior risco de desenvolver a doença, representando 60 a 70% dos gatos diabéticos (Lederer et al. 2009). Desta forma, o típico gato diabético é já um adulto a sênior, com idade superior a 6 anos (O'Neill et al. 2016).

O consenso sobre a possibilidade de algumas raças apresentarem predisposição para DM não está estabelecido. Já no caso do gato doméstico de pêlo curto existe uma associação entre um polimorfismo na sequência codificadora do gene "*melanocortin 4 receptor*" (MC4R), e a ocorrência de DM. Este gene codifica o recetor de melanocortina 4, um recetor transmembranar associado a uma proteína G, e é maioritariamente expresso no hipotálamo. Em situações de balanço energético positivo, este recetor é estimulado pela hormona estimulante de α -melanócitos e produz uma sensação de saciedade. Já em períodos de jejum, a atividade do recetor MC4R é inibida pela proteína relacionada com a agouti (em inglês *agouti-related protein*) e produz uma sensação de fome no animal. Este gene assume, assim, um papel importante na regulação do apetite e ingestão de alimento, estando relacionado com o excesso de peso (Forcada et al. 2014).

Já Little and Baral (2024) propõem que se considere a DM felina como uma síndrome e não como somente uma doença, uma vez que vários processos patológicos podem levar ao seu aparecimento. Assim, a DM felina pode resultar de três mecanismos, a falta de recetividade ou sensibilidade à insulina (deficiência relativa em insulina), a falta de produção de insulina (deficiência absoluta em insulina) e a gliconeogénese hepática (Little and Baral 2024).

1.3.1. Fatores diabetogénicos

Os fatores diabetogénicos podem ser quaisquer doenças que induzam um estado de inflamação no organismo, ou que promovam a libertação de hormonas antagonistas da insulina relacionadas com o stresse, como é o caso do cortisol e epinefrina (Sherwin and Saccà 1984; Feinstein et al. 1993). Exemplos de doenças são a acromegália e o hiperadrenocorticismismo (Niessen 2010). Também a obesidade e a disponibilização de um excesso de energia, numa ração *ad libitum*, nos gatos sedentários tem um papel importante no desenvolvimento desta resistência. De uma forma geral, os gatos obesos têm a sensibilidade à insulina diminuída em mais de 50% quando comparada com gatos saudáveis e de condição corporal ideal (Appleton et al. 2001). De acordo com Hoenig et al. (2000) por cada quilograma (kg) de peso acima do ideal existe uma redução da sensibilidade à insulina, em média, em 30%. A resistência à insulina pode então ser revertida com a perda de peso (Biourge et al. 1997). Também os gatos machos obesos, quando comparados com fêmeas obesas, têm menor sensibilidade à insulina e concentrações basais desta hormona mais altas. Estes factos podem justificar a maior prevalência de DM em gatos machos (Appleton et al. 2001).

1.3.1.1. Inflamação

Os processos inflamatórios constituem um risco para o desenvolvimento de DM, uma vez que a produção de citocinas inflamatórias interfere com os mecanismos de sinalização da insulina (Feinstein et al. 1993). Osto et al. (2011) induziram um estado de inflamação subaguda a nível sistémico, durante 10 dias, por infusão de uma endotoxina. Este procedimento levou ao aumento dos marcadores de inflamação em circulação e nos tecidos, culminando na indução de um estado transitório de resistência à insulina.

1.3.1.2. Infeção

A existência de infeção no trato urinário, na cavidade oral ou outros órgãos pode induzir resistência à insulina (Rand and Gottlieb 2017).

A doença periodontal está associada à presença de bactérias, constituindo um fator de risco para o desenvolvimento de DM. Estima-se que, aos dois anos de idade, 70% dos gatos padeçam de doença periodontal. Os pacientes diabéticos têm predisposição para ter, posteriormente, infeção no trato urinário devido à glicosúria e baixa densidade urinária inerentes à doença (Lutz et al. 2019). Estima-se que 12 a 13% dos gatos diabéticos tenham infeção no trato urinário (Rand and Gottlieb 2017). A antibioterapia não está indicada para o tratamento de bacteriúria subclínica, pelo que pode não se justificar a realização de

antibiograma nos casos em que não estão presentes sinais clínicos de cistite bacteriana, como disúria ou polaquiúria (Frey et al. 2022).

1.3.1.3. Acromegália

Estima-se que até 25% dos pacientes diabéticos da família *Felis silvestris catus* tenham acromegália. O excesso de hormona do crescimento (GH) nestes gatos induz um estado resistência à insulina. Está descrita uma mediana de 7 UI de insulina duas vezes por dia (BID) para o tratamento da DM nestes pacientes (Lutz et al. 2019). A deficiência no controlo glicémico pode ser o único sinal clínico. No entanto, é possível que exista organomegália, prognatia inferior, aumento de peso e estridor respiratório (Lutz et al. 2019). O doseamento do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), que é o teste mais comum para avaliar a presença de acromegália, deve ser realizada, pelo menos, 6 a 8 semanas após o início da insulinoterapia, pois a produção desta molécula depende da estimulação de recetores hepáticos pela insulina (Niessen et al. 2013). Uma vez que o excesso de GH, característico em pacientes com acromegália, estimula o centro da fome no hipotálamo é possível hipostatizar que os pacientes diabéticos com esta co-morbilidade manifestem uma polifagia mais pronunciada (Scudder and Church 2024).

1.3.1.4. Hiper cortisolismo

A produção excessiva de cortisol promove um estado de resistência à insulina e potencia o aparecimento de DM. O hiper cortisolismo não iatrogénico geralmente é devido aum tumor pituitário funcional (75 a 80%) (Niessen et al. 2013).

1.3.2. Diabetes Mellitus e pancreatite

Vários estudos foram realizados para tentar averiguar se existe alguma associação entre estas duas doenças, obtendo-se resultados divergentes. Entre 3 e 33% dos gatos com pancreatite apresentam também DM concomitantemente. No entanto, não é possível determinar em que casos a pancreatite é a causa que desencadeia o aparecimento de DM (Lutz et al. 2019). A literatura disponível, até à data, parece sugerir a existência de uma associação entre a pancreatite e a DM, dada a elevada proporção de animais com ambas as doenças em simultâneo, mas não esclarecem a existência de uma relação de causa-efeito (Little and Baral 2024).

A associação entre ecografia abdominal e as análises sanguíneas por imunorreatividade da lipase pancreática felina (fPLI) e 1,2-o-dilauryl-rac-glycero-3-glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester lipase (DGGR-lipase) é o método mais fidedigno para estabelecer o diagnóstico de pancreatite em gatos (Lutz et al. 2019)

Um estudo de Zini et al. (2015) concluiu que 50% dos pacientes tinham o valor de DGGR-lipase aumentada, 33% o valor de fPLI aumentada e 31% apresentavam alterações pancreáticas ecográficas. Em suma, dos 30 gatos, 60% tinham suspeita de pancreatite por apresentarem pelo menos um dos métodos de diagnóstico de pancreatite por alteração dos perfis pancreáticos, e até 30% tinham alterações ecográficas.

1.4. Glucotoxicidade

A hiperglicemia crônica pode causar danos reversíveis e irreversíveis nas células beta do pâncreas, através da indução de apoptose e disfunção das mesmas (Lutz et al. 2019). Os danos reversíveis ocorrem por vários mecanismos, nomeadamente pela produção de espécies reativas do oxigênio dentro das células beta (Bindokas et al. 2003). O dano oxidativo daí decorrente diminui a transcrição genética necessária à produção de insulina e, conseqüentemente, a secreção desta molécula em resposta à glucose (Bensellam et al. 2012). Assim, a glucotoxicidade pode contribuir para o desenvolvimento de DM felina, já que se demonstrou que a hiperglicemia crônica diminui o número e função de células beta pancreáticas em gatos saudáveis (Zini, Osto, et al. 2009).

1.5. Sinais clínicos

Os sinais clínicos clássicos de DM incluem:

- Polifagia: A glucose não entra nas células convenientemente e estabelece-se um feedback negativo, aumentando o apetite do animal e conseqüentemente a ingestão de alimento (Little and Baral 2024).
- Perda de peso: Existe um estado de catabolismo de proteína e do músculo para a obtenção de aminoácidos necessários à gluconeogénese, contribuindo para a perda de peso corporal (Little and Baral 2024).
- Poliúria e polidipsia: A diurese osmótica que ocorre associada à glicosúria leva à emissão de grandes volumes de urina e perda de água corporal que, por sua vez, vai estimular o animal a ingerir mais fluidos para que permaneça hidratado (Little and Baral 2024).

Outros sinais clínicos possíveis, mas menos frequentes, são:

- Inapetência: Apesar de ser mais frequente existir polifagia, em alguns casos está também relatada a inapetência. Este sinal clínico é mais prevalente nos pacientes diabéticos que estão em cetoacidose (Sparkes et al. 2015).
- Lutz et al. (2019) acrescentam ainda letargia, fraqueza nos membros e relutância em saltar. Estes sinais podem estar relacionados com a ocorrência de cetoacidose diabética,

neuropatia diabética ou serem uma manifestação de outra afeção ou doença concomitante, como é o caso da dor osteoarticular associada à osteoartrite, precipitada pela idade avançada e obesidade (Kerwin 2010).

Aproximadamente 50% dos gatos diabéticos, no momento do diagnóstico já apresentam uma doença concomitante que pode ser associada com sinais clínicos adicionais. Algumas das doenças mais comuns na espécie felina, como doença renal crónica e hipertiroidismo, ocasionam inclusive sinais clínicos coincidentes com os que têm origem na diabetes. Neste sentido pode ser benéfico avaliar a existência das mesmas em gatos diagnosticados com DM (Little and Baral 2024).

1.6. Alterações laboratoriais

Segundo Rand and Gottlieb (2017) e Little and Baral (2024), as alterações laboratoriais mais frequentes incluem:

- Glicosúria: quando a glicémia é superior a 250 a 290 mg/dL, ao ultrapassar o limite de reabsorção renal, a glucose é excretada na urina.
- Densidade urinária: associada à poliúria e polidipsia geralmente existe uma densidade urinária baixa, sobretudo isostenúricas, mas podem existir exceções.
- Doze a treze por cento dos gatos diabéticos têm infeção do trato urinário. Está ainda descrito que 1 a 13% dos gatos saudáveis apresentam bacteriúria subclínica. (White et al. 2016; Weese et al. 2019).
- Aumento das enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (ALP) no momento do diagnóstico de DM, que tipicamente voltam aos seus valores de referência quando a doença fica bem controlada (Rand and Gottlieb 2017; Little and Baral 2024). Estas alterações podem dever-se a lipidose hepática induzida pela DM. Se o aumento for superior a cinco vezes o limite superior para a ALT, e três vezes para a ALP, pode-se estar perante um caso de lipidose hepática grave, outras doenças hepáticas ou pancreatite. O valor de bilirrubina total também pode estar aumentado até duas vezes o limite superior devido a lipidose hepática. Um terço a dois terços dos pacientes diabéticos apresentam os valores de colesterol e triglicéridos aumentados até três vezes o valor do limite superior. Já os valores de nitrogénio ureico sérico (BUN), creatinina e dimetilarginina simétrica (DMAS), apesar de poderem estar aumentados se o paciente estiver desidratado, de uma forma geral não são afetados pela doença (Lutz et al. 2019).

Por outro lado, o valor de tiroxina (T4) total pode estar diminuído tanto em animais sem patologia da tiróide como pacientes com hipertiroidismo, devido ao mau controlo glicémico. (Gal et al. 2017).

De acordo com Lutz et al. (2019), é frequente encontrar-se anemia normocítica e normocrômica devido à presença de doença crônica. Já quando o paciente se apresenta desidratado pode existir policitemia. Os valores de leucócitos geralmente estão dentro do intervalo de referência, exceto se houver uma doença subjacente que induza inflamação ou em casos de infecção.

1.7. Diagnóstico

O diagnóstico de DM felina pode ser desafiante para o clínico. Por um lado, os sinais clínicos e as alterações laboratoriais são comuns a outras doenças e afeções. Por outro, um paciente diabético pode ter poucos parâmetros compatíveis com a doença. Deste modo, as diretrizes estabelecidas pelo projeto *Agreeing language in veterinary endocrinology* (ALIVE) são uma ferramenta muito útil para estabelecer um diagnóstico com confiança. As referidas *guidelines* distinguem duas situações possíveis.

Numa delas, o paciente apresenta uma medição aleatória de glicémia igual ou superior a 270 mg/dL e sinais clínicos clássicos de hiperglicémia, sem outra causa plausível para estes, ou, alternativamente, apresenta-se em crise hiperglicêmica. Nestes casos, o diagnóstico de diabetes é concretizado se, pelo menos, uma das seguintes condições se verificar:

- O paciente apresenta o valor de proteínas glicadas aumentado.
- Verificou-se glicosúria em mais do que uma ocasião, numa amostra de urina proveniente de colheita livre em casa, e, pelo menos, 2 dias após o último estímulo stressante.
- Em alguns casos, os sinais clínicos podem não ser reportados pelo cuidador.

Na segunda situação, o paciente apresenta um valor de glicémia aleatória entre 126 e 270 mg/dL, e, pelo menos, duas das seguintes condições:

- Sinais clínicos clássicos de hiperglicémia, na ausência de outra causa plausível para os mesmos, ou está em crise hiperglicêmica.
- Valor de proteínas glicadas aumentado.
- Glicosúria em mais do que uma ocasião, numa amostra de urina proveniente de colheita livre em casa, e, pelo menos, 2 dias após o último estímulo stressante (Niessen et al. 2022).

1.7.1. Glicemia e glicosúria

Valores de glicemia persistentemente iguais ou superiores a 113 mg/dL com o animal em jejum de 18 horas são indicativos de DM ou de um estado equivalente a uma pré-DM descrita em medicina humana (Little and Baral 2024). O diagnóstico desta doença é feito com base em hiperglicemia persistente, glicosúria e a presença de sinais clínicos compatíveis (Sparkes et al. 2015).

A glicosúria ocorre quando a glicemia é superior a 250-290 mg/dL, pois supera o limite de excreção renal (Rand and Gottlieb 2017).

A maioria dos pacientes chega ao CAMV já com glicosúria. No entanto, apenas a sua existência não é suficiente para estabelecer o diagnóstico, já que, ainda que raro, pode ocorrer em doença renal primária, ou ainda em hiperglicemia por stress (Reinert and Feldman 2016).

1.7.2. Proteínas glicadas

1.7.2.1. Frutosamina

As proteínas glicadas usadas no diagnóstico de DM são a frutosamina e a hemoglobina glicada. Nos gatos, a frutosamina é produzida através de uma reação irreversível entre a glucose e as proteínas plasmáticas, e o seu valor reflete a glicemia média das últimas duas semanas, ou última semana, de acordo com alguns autores (Link and Rand 2008; Gal et al. 2017; Lutz et al. 2019). Existe a possibilidade de não exceder o limite superior em casos de hiperglicemia moderada (inferior a 360 mg/dL) e em casos em que o animal apresenta concomitantemente hipertiroidismo não controlado ou hipoproteinemia (Link and Rand 2008; Gal et al. 2017). Desta forma, se houver suspeita de DM mas o valor de frutosamina estiver dentro do intervalo de referência, a possibilidade de doença não pode ser descartada. Podem também existir ligeiras diferenças nos intervalos de referência em diferentes laboratórios, pelo que, se a análise for realizada fora do CAMV, deve ser sempre no mesmo laboratório. Será benéfico aferir os valores de proteínas totais e T4 total pareados com o de frutosamina (Lutz et al. 2019).

1.7.2.2. Hemoglobina glicada ou A1C

A hemoglobina glicada é produzida através da ligação entre glucose e hemoglobina nas hemácias circulante (Lutz et al. 2019). Os valores de hemoglobina glicada são mais elevados em gatos com DM mal controlada do que em gatos com DM controlada, e por sua vez são superiores nestes últimos do que em gatos sem DM. Apesar de haver alguma sobreposição de valores entre os grupos, este pode ser um marcador de controlo glicémico

útil. No entanto, os testes usados para medir a A1C nos animais são de medicina humana e são necessários mais estudos para validar os seus resultados (Little and Baral 2024).

1.7.3. Cetonémia e cetonúria

A cetonémia e cetonúria são evidência do processo de gluconeogénese e, como tal, suportam o diagnóstico de DM (Martin and Rand 2000). No estudo de F. Zeugswetter et al. (2010) todos os gatos com DM tinham cetonémia, apresentando o beta hidroxibutirato (BHB) acima de 0.22 mmol/L. Nenhum dos gatos com hiperglicémia por stress tinha a concentração de BHB acima do valor mencionado.

1.7.4. Hiperglicémia por stress

Uma hiperglicémia moderada pode ter várias origens, nomeadamente stress (por exemplo associado à viagem até ao CAMV) e doença, devendo ser distinguida de DM. Quando o animal se desloca até ao CAMV para a colheita de sangue, uma glicémia até 166 mg/dL pode ser atribuída ao efeito do stress (Little and Baral 2024). Os gatos têm a capacidade de aumentar a glicémia marcadamente minutos após o estímulo de stress inicial e demorar várias horas após a remoção dos estímulos para voltarem ao seu intervalo de glicémia normal (Rand et al. 2002). No estudo conduzido por Luluha et al. (2004) foi relatado um valor de glicémia de 1087 mg/dL devido ao stress, que pode também levar ao desenvolvimento de glicosúria quando a glicémia supera o limite de excreção renal (Lutz et al. 2019).

Vários autores recomendam que, animais séniores ou com mais de 4 anos que apresentem fatores de risco para DM e glicémia em consulta entre 117 e 189 mg/dL, tenham a sua glicémia medida novamente passadas algumas horas. (Rand and Gottlieb 2017; Reeve-Johnson et al. 2017).

Segundo Lutz et al. (2019) o valor de frutossamina está dentro do intervalo de referência normal em gatos com hiperglicémia por stress, pelo que pode ser uma ferramenta útil na sua distinção de DM. No entanto, em alguns casos o paciente pode ser diabético e a frutossamina também apresentar um valor normal, como ocorre num estadio inicial da doença, em pacientes com hiperglicémia moderada (até 270 mg/dL) ou com alterações na quantidade e metabolismo proteico, nomeadamente hipoproteinémia e hiperparatiroidismo.

1.8. Tratamento

O principal objetivo do tratamento de DM deve ser conseguir boa qualidade de vida para o paciente e o seu detentor, eliminando ou reduzindo muito a frequência dos sinais clínicos da doença e mantendo o paciente com uma condição corporal adequada (Lutz et al.

2019). O tratamento da DM felina deve ser multifacetado e englobar insulino terapia, dieta terapêutica e manejo de co-morbilidades. No entanto, nalguns casos o controlo glicémico é melhor com a administração concomitante de glucocorticóides, pois permite um melhor controlo da co-morbilidade (Little and Baral 2024).

1.8.1. Insulina

Até recentemente, a insulino terapia era considerada o método mais eficiente e fiável para controlar a glicémia em gatos diabéticos. Existem vários tipos de insulina que podem ser usados em gatos, e é difícil prever qual será mais indicada para cada caso. Independentemente do tipo, é necessário que seja administrada a cada 12 horas. Os tipos de insulina mais usados atualmente em gatos estão descritos abaixo (Little and Baral 2024; Niessen et al. 2024).

1.8.1.1. Insulina protamina zinco

A insulina protamina zinco está disponível como ProZinc® (Boehringer-Ingelheim), uma suspensão aquosa de protamina zinco recombinante humana. É uma insulina de medicina veterinária, para uso em cães e gatos, de longa ação e concentração 40 UI/mL (U40). A dose inicial recomendada é de 0.25 a 0.70 UI/kg a cada 12h (Nelson et al. 2009; Little and Baral 2024). No estudo de Nelson et al. (2009), 25% dos 133 gatos tratados com esta insulina apresentaram o menor valor de glicémia (nadir) 9 horas após a sua administração. Devido a esta extrema longa duração de ação pode existir, em alguns casos, sobreposição do efeito das administrações de insulina, aumentando o risco de hipoglicémia. Em alguns pacientes tratados com este fármaco, pode ser considerada a frequência de administração uma vez por dia (SID) e não BID (Lutz et al. 2019).

1.8.1.2. Insulina suína lenta

A insulina suína comercializada como Caninsulin® (MSD) é uma suspensão injetável para cães e gatos, tem uma duração de ação intermédia, e concentração de 40 UI/mL. Contém 35% de insulina amorfa absorvida rapidamente e de curta duração, e 65% de insulina cristalina de zinco ultralenta absorvida lentamente e com longa duração. A dose inicial recomendada é de 0.25 a 0.70 UI/kg a cada 12h, no entanto não deve exceder 2 UI/gato numa fase inicial. (Martin and Rand 2001; Marshall et al. 2008). O nadir ocorre cerca de 3 a 6 horas após a administração e a glicémia retoma aos valores de antes da administração cerca de 8 a 10 horas depois. Devido a esta duração de ação curta, a administração BID de insulina suína pode não ser suficiente para atingir um bom controlo glicémico em gatos diabéticos, podendo haver valores de nadir adequados, mas valores de glicémia pré-administração de insulina

elevados. Por esta razão, a insulina suína não deve ser a primeira escolha para tratar DM em gatos (Sparkes et al. 2015; Behrend et al. 2018).

1.8.1.3. Insulina glargina

A glargina é um análogo de insulina, pois é uma forma de insulina modificada diferente de qualquer uma que exista na natureza, mas hormonalmente ativa em humanos, cães e gatos (Lutz et al. 2019). Este tipo de insulina em solução é comercializado para medicina humana com o nome de Lantus® (Sanofi) e tem uma duração de ação longa, semelhante à insulina endógena. Precipita aquando da sua administração devido à variação de pH (a glargina apenas é solúvel a um pH de 4, e ao ser injetada subcutaneamente entra em contacto com um local de pH neutro), formando microcristais que vão libertando continuamente o produto. Existe na concentração de 300 UI/mL (U300) que tem uma ação mais longa que a de 100 UI/mL (U100) geralmente usada (Heinemann et al. 2000; Little and Baral 2024).

O estudo de Saini et al. (2021) sugere que a formulação U300 pode ser adequada para administração a cada 24 horas. Noutro estudo realizado com 9 gatos tratados com glargina U300 a cada 12 horas e com uma dieta adequada, 4 entraram em remissão e concluiu-se que esta formulação, ainda que pouco utilizada nesta espécie, é segura e eficaz com administrações a cada 12 horas (Linari et al. 2022). A dose inicial recomendada é de 0.25 a 0.50 UI/kg a cada 12 horas (Little and Baral 2024). Segundo Lutz et al. (2019) muitos endocrinologistas, incluindo o autor, consideram a insulina glargina como a primeira escolha para o tratamento de DM felina.

1.8.1.4. Insulina detemir

Levemir® (Novo Nordisk) contém insulina detemir recombinante humana, em solução, que se liga à albumina, e é libertada lentamente para uma longa duração de ação. À semelhança da insulina glargina, também é uma substância análoga da insulina. A sua ação é mais curta em gatos, pelo que é recomendada a administração a cada 12 horas na dose inicial de 0.25 a 0.50 UI/kg (Gilor et al. 2010). Por não existirem muitos dados sobre o seu uso em gatos diabéticos, Lutz et al. (2019) recomenda que sejam tomados os mesmos cuidados que com insulina glargina.

1.8.2. Iniciar a insulino terapia

O início da terapia pode ser feito pelos detentores, em casa (Little and Baral 2024). Nos primeiros dias de insulino terapia, a glicémia deve ser medida 2 a 3 vezes por dia, para detetar antecipadamente a eventual ocorrência de hipoglicémia. Se o valor de glicémia baixar de 80 mg/dL a dose seguinte de insulina deve ser reduzida. Por outro lado, se os valores

permanecerem altos mesmo após iniciar a insulino terapia, não é recomendado aumentar imediatamente a dose, uma vez que são necessários alguns dias para a insulina atingir o seu total potencial de ação (Lutz et al. 2019).

Não existe um protocolo amplamente aceito para o manejo de DM felina. Dependendo do perfil do cuidador e do caso clínico do paciente, existem vários tipos de abordagem que podem ser tomados em consideração. Pacientes cooperativos, recém diagnosticados, sem co-morbidades que causem resistência à insulina e com detentores disponíveis para investir, têm maior probabilidade de atingir remissão e podem beneficiar de um protocolo intensivo com insulina glargina ou detemir, bem como alimentação terapêutica. A glicemia deve ser medida 2 a 3 vezes por dia, com o intuito de atingir a normoglicemia (nadir de 50 a 54 mg/dL e pico máximo de 99 a 200 mg/dL). Os sensores de medição de glucose intersticial, como o FreeStyle Libre, têm boa correlação com os valores de glicemia e são muito úteis em pacientes pouco cooperativos. Por outro lado, pacientes com menor probabilidade de remissão e detentores menos disponíveis, podem beneficiar de um protocolo de tratamento padrão com o objetivo de estabilizar o animal e evitar episódios de hipoglicemia (Little and Baral 2024). Quando a disponibilidade financeira e de tempo do detentor é muito limitada e o gato é pouco cooperativo, pode-se recorrer a um protocolo menos estrito com recurso a insulina protamina zinco administrada duas vezes por dia, sem medição de glicemia, apenas monitorização de sinais clínicos e oscilações de peso corporal (Restine et al. 2019). A fase de estabilização pode demorar até 16 semanas e são necessárias várias reavaliações, a cada 1 a 2 semanas, idealmente 12 horas após uma administração de insulina. O objetivo é manter a glicemia abaixo de 350 mg/dL, mas até 400 mg/dL pode ser aceitável se os sinais clínicos estiverem controlados (Little and Baral 2024).

É recomendado que se use insulina de longa ação, como protamina zinco, glargina ou detemir, administrada BID ou SID (Behrend et al. 2018). ALIVE. Nos protocolos com administração BID, se, pontualmente, os cuidadores não conseguirem administrar a insulina em intervalos de 12 horas, pode ser benéfico permitir alguma flexibilidade de horário, sendo a insulina administrada até 2 horas antes ou depois da hora fixa (Sparkes et al. 2015).

No caso de ser impossível administrar uma dose, a seguinte deverá ser dada à hora habitual e na mesma dose (Lutz et al. 2019).

1.8.3. Mudar o tipo de insulina

Caso haja suspeita de que o tipo de insulina escolhido não está a ser adequada, o clínico pode prescrever outro tipo. Não existe nenhum protocolo globalmente aceito para tal, mas as recomendações são de que se mantenha a dose de insulina para a nova formulação, exceto no que toca a doses altas, superiores a 3 UI BID. Nestes casos, está indicado reduzir

a dose em 30% numa fase inicial e ajustar conforme necessário. Caso a necessidade de troca de insulina seja por episódios de hipoglicémia com a insulina anterior, a dose da nova formulação deve ser de 0.5 UI/gato BID e a glicémia medida 2 a 3 vezes por dia (Lutz et al. 2019).

1.8.4. Outras terapias

Apesar da insulino terapia ser o tratamento mais eficiente e fiável para a DM felina, existem outros fármacos que podem ser prescritos, tendo como principais vantagens a menor probabilidade de causarem episódios de hipoglicémia e o fato de serem mais convenientes, uma vez que são administrados por via oral (PO) ou, se forem injetáveis, a frequência é menor que da insulina. Existem principalmente dois cenários em que estes fármacos são usados: como terapia única num estadio inicial da doença em que existem células beta funcionais suficientes, de forma a prevenir ou adiar o início da insulino terapia, ou em conjunto com a insulino terapia de modo a melhorar o controlo glicémico do paciente. Na maioria dos casos, quando o paciente é diagnosticado com DM já apresenta sinais clínicos evidentes da doença e esta não está num estadio inicial. Posto isto, não existe critério definitivo para quando é recomendado iniciar terapia sem insulina, exceto quando não existe aderência à insulino terapia por parte dos detentores, e a eutanásia é uma possibilidade (Lutz et al. 2019). Os fármacos de administração oral para tratar DM felina, nomeadamente sulfonilureias e biguanidas, estimulam o pâncreas a libertar insulina, o que provoca, em alguns casos, exaustão das células beta levando a hiperglicémia persistente e, por sua vez, a dano irreversível no órgão (Little and Baral 2024).

1.8.4.1. Glipizida

A glipizida é uma sulfonilureia que era usada no tratamento de DM felina. Promove a despolarização das células beta com entrada de cálcio secreção de insulina, dependendo, então, da presença de células beta funcionais para surtir efeito (Lutz et al. 2019). Este fármaco foi avaliado em gatos diabéticos e está reportado que até 30% dos pacientes atinge um bom controlo glicémico em terapia única. No entanto, mais de metade destes animais veio a necessitar de insulino terapia mais tarde (Nelson et al. 1993; Feldman et al. 1997). A remissão diabética está reportada em 12% dos gatos diabéticos recém diagnosticados, sem cetoacidose e sem comorbilidades. A dose inicial de glipizida recomendada é 2,5 mg/gato a cada 12 horas, podendo ser aumentada para o dobro se não houver resposta após 2 semanas de tratamento. Alguns dos efeitos secundários são náusea, vômito, anorexia, icterícia, aumento das enzimas hepáticas, e acelera a deposição de substância amiloide (Hoenig et al. 2000; Romero-Vélez et al. 2025). Este fármaco é associado a agonistas do peptídeo

semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) em medicina humana com potencial para um bom controlo glicémico mas com possíveis episódios de hipoglicémia. Esta combinação não foi estudada em medicina felina (Lutz et al. 2019).

1.8.4.2. Exenatido

A hormona glucagon-like peptide-1 (GLP-1) é uma incretina libertada no intestino em resposta à presença de alimento. Retarda o esvaziamento gástrico, aumenta a saciedade, estimula a secreção de insulina e inibe a de glucagon, expande a massa de células beta e protege-as de stress oxidativo e tóxico (Gilor et al. 2016). A ação das incretinas é a razão pela qual a administração de glucose PO causa uma maior libertação de insulina do que a administração por via intravenosa (IV), mesmo quando o valor de glicémia é igual (McIntyre et al. 1965; Nauck et al. 1986). Este “efeito incretina” está demonstrado em gatos, apesar de menos pronunciado que em outras espécies (Gilor, Graves, Gilor, Ridge, Weng, et al. 2011).

Exenatido é o análogo da GLP-1 mais bem estudado em gatos. Existe uma formulação de curta ação que é administrada por via subcutânea (SC) duas vezes por dia, e uma formulação de longa ação também administrada pela mesma via, mas com a frequência de uma vez por semana, ou uma vez por mês, como sugere Rudinsky et al. (2015; Little and Baral 2024). O estudo de Scuderi et al. (2018) comparou a terapia única de glargina com o uso de exenatido de curta ação em associação com glargina em gatos diabéticos, e concluiu que este fármaco não teve efeito sobre a taxa de remissão nem a dose de insulina, e foi associado a perda de peso, enquanto a terapia única com glargina foi associada com aumento de peso. Apesar de não se terem registados efeitos secundários significativos no estudo de Riederer et al. (2016), apenas alguns pacientes demonstraram melhor controlo glicémico e probabilidade de remissão quando a glargina é associada a exenatido de longa ação, não tendo sido em número suficiente para gerar significância estatística. Isto pode ser explicado pelo facto de os análogos da GLP-1 necessitarem de uma massa suficiente de células beta para serem eficazes, e os gatos diabéticos são muitas vezes diagnosticados numa fase avançada da doença já tendo ocorrido glucotoxicidade e destruição significativa destas células (Gilor, Graves, Gilor, Ridge, and Rick 2011). Outras possibilidades incluem a existência de comorbilidades, como a aomegália, em que predomina uma deficiência relativa em insulina e não absoluta. Na pancreatite crónica, a inflamação reduz a quantidade de células beta e a capacidade de o pâncreas para responder ao exenatido (Riederer et al. 2016).

A administração crónica de agonistas da GLP-1 preservam ou aumentam a massa de células beta funcionais. Existe, assim, a possibilidade de pacientes que entraram em remissão diabética beneficiarem destas moléculas para adiar ou evitar que retomem a um estado de dependência da insulina (Holst et al. 2009).

O exenatido era comercializado em Portugal pela AstraZeneca, sob a forma de suspensão injetável de libertação prolongada, com o nome comercial de Bydureon®. No entanto, em Agosto de 2024, foi emitida uma circular informativa que anunciava a cessação de comercialização deste medicamento em Portugal, por razões comerciais, a partir de Março de 2025 (Infarmed 2024).

1.8.4.3. Inibidores do co-transportador sódio-glucose 2

Os inibidores do co-transportador de sódio-glucose 2 (SGLT-2) são hipoglicemiantes orais relativamente recentes que aumentam a quantidade de glucose a ser excretada na urina ao aumentarem o seu limite renal de excreção. Num gato saudável, a glucose é livremente filtrada no glomérulo renal e reabsorvida quase na totalidade para a circulação sistémica. Cerca de 90% dessa reabsorção dá-se no início do túbulo proximal e é mediada pelo SGLT-2, um transportador de glucose de baixa afinidade e alta capacidade. Nas partes finais do túbulo proximal, o co-transportador sódio-glucose 1 (SGLT-1) remove o restante da glucose. Os inibidores do SGLT-2 competem pela ligação ao transportador impedindo que a glucose se ligue aos mesmos e que seja reabsorvida. Este mecanismo aumenta a excreção renal de glucose, podendo normalizar a glicémia em pacientes com DM, sendo a quantidade de glucose excretada na urina proporcional à glicémia do paciente (Vallon 2015).

Atualmente existem dois fármacos inibidores do SGLT-2 aprovados pela Food and Drug Administration (FDA), a velagliflozina (Senvelgo®, Boehringer Ingelheim) e a bexagliflozina (Bexacat®, Elanco), no entanto apenas o primeiro está autorizado a ser comercializado na União Europeia (Cook and Behrend 2024 Jul 2; Veterinária Atual 2024 Jan 3).

1.8.4.4. Velagliflozina

Esta molécula é comercializada em Portugal com o nome comercial de Senvelgo® pela Boehringer Ingelheim. Apesar de parecer promissora, existe um risco de os pacientes desenvolverem cetoacidose diabética euglicémica, mais elevado em animais que já tenham iniciado terapêutica com insulina (Hoenig et al. 2018).

O resumo das características do medicamento (RCM) deste medicamento inclui indicações importantes relativamente ao seu uso prudente em gatos. Não existem dados sobre a terapia conjunta de velagliflozina com outras substâncias usadas no tratamento de DM felina, e não é recomendada a terapia conjunta de velagliflozina com insulina devido ao risco de hipoglicémia grave.

Não deve ser administrada a gatos com sinais clínicos ou resultados laboratoriais compatíveis com cetoacidose diabética (CAD) e deve ser testada a presença de corpos cetônicos na urina antes de iniciar o tratamento.

Se o paciente desenvolver CAD euglicêmica durante o tratamento com esta molécula, deve ser iniciada insulinoterapia e considerada a suplementação com dextrose ou outra fonte de hidratos de carbono, para manter a glicemia em valores normais. Devem ser tomados os mesmos cuidados que nos casos de CAD hiperglicêmica.

A eficácia e segurança deste medicamento veterinário não foram testadas em pacientes que apresentem concomitantemente pancreatite, doença hepática, doença infecciosa, doença cardíaca, doença renal crônica grave (estadio 3 ou 4 International Renal Interest Society (IRIS)), neoplasia, hipertiroidismo e acromegália. Desta forma, a avaliação da relação risco-benefício em pacientes com estas doenças deve ser feita caso a caso pelo clínico. Algumas afeções devem ser tratadas antes de iniciar esta terapia, nomeadamente desidratação, CAD, anorexia, pancreatite, diarreia, vômito e caquexia.

Devido à natureza dinâmica da DM felina, um paciente que inicialmente mantenha um bom controlo da doença apenas com recurso a este fármaco, pode mais tarde necessitar de outra abordagem terapêutica. A monitorização a longo prazo é, portanto, essencial para os pacientes sujeitos a este tratamento. Alguns dos parâmetros mais relevantes a monitorizar continuamente são a avaliação da presença de corpos cetônicos no plasma ou urina, o estado de hidratação e a possível perda de peso por glicosúria persistente.

O modo de ação dos inibidores do SGLT-2 tem o risco inerente de aumentar os valores de creatinina sérica, BUN, fósforo sérico e sódio sérico, especialmente nas primeiras semanas de tratamento, que geralmente é seguido de uma estabilização dos valores dos mesmos. Pacientes com doença renal crônica de estadio 1 e 2, segundo as guidelines IRIS, foram incluídos nos ensaios clínicos prévios e podem ser tratados com estas moléculas, desde que os valores dos marcadores renais sejam monitorizados com frequência.

A possibilidade de remissão diabética não foi avaliada nos ensaios clínicos disponíveis até à data, mas em caso de suspeita, o tratamento pode ser descontinuado, mantendo outras medidas de controlo, nomeadamente a alimentação terapêutica, a glicemia rigorosamente monitorizada e a vigilância do possível reaparecimento de sinais clínicos da doença. Se o paciente tiver uma reincidência, o tratamento com este fármaco pode ser retomado (European Health 2024).

Ao contrário dos outros fármacos mencionados anteriormente, a velagliflozina não depende da existência de células beta funcionais para diminuir a glicemia (Lutz et al. 2019). No entanto, para prevenir a ocorrência de cetoacidose diabética é importante que ainda exista alguma função residual de células beta (Cook and Behrend 2024 Jul 2). Segundo Hoenig et

al. (2018), a administração de velagliflozina aumentou a ingestão de água, a emissão de urina, a excreção de glucose na urina e o rácio glucose:creatinina em todos os gatos, tendo sido bem tolerada pelos mesmos.

Num ensaio clínico, esta molécula, na dose de 1 mg/kg PO SID, demonstrou obter um melhor controlo glicémico e redução de sinais clínicos de DM do que a insulina suína na dose ajustada a cada paciente, por via SC a cada 12 horas, ao fim de 45 dias de tratamento. Dos pacientes tratados com o novo fármaco, 53,7% foram classificados como tendo atingido sucesso no tratamento, em contraste com apenas 41,9% dos pacientes sujeitos a insulino-terapia. O sucesso no tratamento foi definido como a melhoria em pelo menos um sinal clínico de DM, e melhoria em pelo menos um parâmetro laboratorial glicémico, nomeadamente glicémia média na curva de glicémia inferior ou igual a 250 mg/dL, nadir igual ou inferior a 160 mg/dL, e frutossamina sérica igual ou inferior a 450 µmol/L. A diferença entre os tratamentos é mais evidente quando se compara apenas os parâmetros laboratoriais glicémicos, sendo que foi observada uma melhoria em 80% dos animais tratados com velagliflozina e apenas em 42% dos pacientes que fizeram insulino-terapia. No entanto, dos 61 gatos tratados com a formulação oral, 4 tiveram um episódio de cetoacidose diabética, enquanto nenhum dos 66 pacientes tratados com insulina passou pelo mesmo (European Health 2024; Niessen et al. 2024).

À semelhança dos estudos anteriores, o estudo de Behrend et al. (2024) demonstrou que a velagliflozina foi eficaz no controlo glicémico e dos sinais clínicos associados à doença. Ao dia 180 de tratamento, 80,9% dos pacientes apresentavam valores de glicémia e frutossamina dentro dos intervalos de referência. Os autores consideram que, apesar das diferenças no desenho dos estudos, o sucesso desta terapia é equivalente aquele da insulino-terapia com protamina zinco, suína, detemir e glargina, bem como o de bexagliflozina. Dos 252 gatos incluídos, 35 (13,9%) apresentaram cetonúria ou CAD durante os 180 dias de tratamento. Os autores discriminam que dois desses pacientes já teriam tido episódios de CAD e não deveriam ter sido incluídos no estudo, 18 apresentavam cetonúria sem CAD, e 18 (7,1%) tiveram um episódio de CAD. É mais provável que estes episódios ocorram durante os primeiros 14 dias de tratamento, pelo que deve ser reforçada a vigilância durante este período. Outros efeitos secundários reportados incluem diarreia (50% dos pacientes), vómito (33,7%) e potencial infeção urinária clínica (9,9%) com base em cultura microbiológica, sendo que não existe dados sobre a existência de sinais clínicos associados a cistite.

1.8.4.5. Bexagliflozina

O medicamento Bexacat® (Elanco), aprovado pela FDA, de momento não está autorizado a ser comercializado na União Europeia, incluindo Portugal. É uma formulação de

comprimidos aromatizados mastigáveis de 15 mg, e deve ser administrado um comprimido PO SID (Cook and Behrend 2024 Jul 2).

O estudo de Hadd et al. (2023) incidiu sobre a eficácia e segurança deste medicamento em 81 gatos recém diagnosticados com DM. Concluiu-se que o tratamento teve sucesso em 84% dos pacientes, e foi bem tolerado pelos mesmos. Houve 3 casos de CAD euglicêmica, e um quarto caso de suspeita não confirmada, sendo os principais sinais clínicos anorexia e desidratação. Todos os pacientes responderam favoravelmente ao tratamento da CAD, exceto um que acabou por falecer com sinais de insuficiência renal e hepática. Estes episódios parecem ser o maior risco associado ao tratamento com bexagliflozina, uma vez que os restantes efeitos secundários observados são ligeiros e geralmente auto limitantes, nomeadamente vômito, diarreia, anorexia e letargia. Os autores sugerem que providenciar uma alimentação com alta proporção de energia metabolizável sob a forma de hidratos de carbono pode ser benéfico na prevenção de CAD associada a esta terapêutica, uma vez que a restrição da ingestão de hidratos de carbono é um método bem documentado para induzir cetose adaptativa no Homem.

Este fármaco foi ainda administrado a 5 gatos diabéticos que estavam a realizar insulino terapia sem sucesso. Ao longo de um período de 28 dias, a associação entre as terapêuticas permitiu reduzir a dose de insulina e diminuiu significativamente a glicémia, tendo 2 dos 5 pacientes descontinuado a insulino terapia. Detetou-se BHB em 3 dos pacientes, tratando-se de cetose assintomática. Conclui-se que existe potencial para o sucesso no tratamento de pacientes com DM mal controlada, no entanto são necessários mais estudos para avaliar a sua eficácia e segurança nos gatos (Benedict et al. 2022).

1.8.4.6. Dieta

Dois tipos de dieta terapêutica podem ser aplicados a pacientes com DM: manejo de obesidade (*obesity management*) e manejo de diabetes (*diabetes management*). Gatos com DM e que sejam obesos ou estejam acima do peso ideal, beneficiam de realizar uma dieta para manejo de obesidade em ração seca e ração húmida, já que esta última pode ajudar a diminuir a quantidade de calorias ingeridas. Se o gato apresentar uma perda de peso patológica associada à DM, pode ser benéfico oferecer esta ração seca *ad libitum* até que o seu peso estabilize, e depois seguir as instruções do fabricante, relativamente à porção diária de alimento que o paciente deve receber. A perda de peso é importante para o bom controlo glicémico, mas não deve ser superior a 1% por semana. Quando o peso estiver perto do peso ideal, deve-se transitar para uma dieta de manejo de diabetes. Estas mudanças de ração seca devem sempre ser graduais, misturando a ração antiga com a nova, durante alguns dias, e progressivamente aumentando a proporção do alimento novo (Lutz et al. 2019; Little and Baral

2024). Existem vários estudos que demonstram uma taxa de remissão mais elevada em pacientes que são alimentados com uma dieta pobre em hidratos de carbono, característica das rações de manejo diabético (Frank et al. 2001; Mazzaferro et al. 2003; Bennett et al. 2006; Roomp and Rand 2009; Roomp and Rand 2012). Não se conhece o nível ótimo de hidratos de carbono. No entanto, em todos os estudos referidos, a percentagem deste nutriente era menos de 12% em matéria seca. Ao limitar a quantidade de hidratos de carbono ingeridos, a glicémia é mantida principalmente pela gliconeogénese hepática, que liberta glucose para o sangue a uma taxa lenta e estável (Bennett et al. 2006). Uma restrição de hidratos de carbono desta magnitude é difícil ser realizada com ração seca, sendo adequado oferecer uma alimentação mista ou exclusivamente húmida (Lutz et al. 2019).

Nem sempre é possível adequar o plano alimentar às necessidades decorrentes da DM, nomeadamente em pacientes com comorbilidades. De acordo com Zoran and Rand (2013), pacientes com uma outra doença que exija manejo nutricional, devem realizar essa dieta, em especial se o paciente tiver pouca probabilidade de remissão diabética. A doença renal crónica em estadio avançado é um exemplo das doenças referidas, já que os pacientes necessitam de uma dieta pobre em proteína, ou seja, rica em hidratos de carbono. Se estiver num estadio inicial, pode ser adequado realizar uma dieta terapêutica para DM e recorrer a outros métodos, que não a alimentação, para manter os níveis de fósforo em valores adequados.

1.9. Monitorização

Os principais objetivos do manejo da DM felina são a eliminação dos sinais clínicos da doença e a prevenção de complicações decorrentes da mesma ou do seu tratamento, como é o caso da CAD e episódios de hipoglicémia (Lutz et al. 2019). A monitorização destes pacientes pode ser realizada com recurso a vários parâmetros, nomeadamente sinais clínicos, curvas de glicémia, sistemas de monitorização contínua da glucose, glicosúria, frutossamina e hemoglobina glicada. No entanto, os resultados obtidos com os diferentes métodos podem ser discordantes, havendo uma sobreposição considerável desses parâmetros em pacientes com controlo glicémico bom, moderado e mau (Behrend et al. 2018).

O Royal Veterinary College (Londres, Reino Unido) desenvolveu o *Diabetic Clinical Score*, um método de avaliar clinicamente um paciente com DM com base em pontos. Esta ferramenta permite monitorizar a evolução da doença de forma objetiva, com base no peso do animal e no comportamento em casa (Hazuchova et al. 2016; Little and Baral 2024).

1.9.1. Sinais clínicos

Nos primeiros 3 meses de insulino terapia é recomendado que o paciente seja reavaliado a cada 1 a 2 semanas para avaliação dos sinais clínicos, sendo os intervalos entre visitas progressivamente aumentados até cerca de 4 meses. Se os detentores realizarem uma monitorização rigorosa em casa, estes intervalos podem ser estendidos (Lutz et al. 2019).

1.9.2. Glicémia

A falta de monitorização glicémica aumenta o risco de se dar um episódio de hipoglicémia grave ou de CAD, pondo em risco a vida do paciente. A medição pontual da glicémia pode ser suficiente em gatos com DM há muito tempo, sem sinais clínicos e com valores de frutossamina apenas ligeiramente elevados. Nestes casos, é adequado obter-se valores de glicémia entre 180 e 270 mg/dL no horário da injeção de insulina, podendo não ser necessárias mais medições. A utilização de glucómetros portáteis, apesar de simples, está calibrada para medicina humana, pelo que é importante usar aparelhos indicados para sangue felino de forma a minimizar os erros (Zini, Moretti, et al. 2009; Lechner and Hess 2019). A American Society for Veterinary Clinical Pathology publicou guidelines para a escolha e o bom uso de glucómetros em medicina veterinária (Gerber and Freeman 2016).

Existem vários fatores que podem influenciar as leituras de glicémia. Segundo Lane and Koenig (2019), um paciente com baixo hematócrito vai ter uma amostra hemodiluída que, ao ser lida por um glucómetro, dará um valor de glicémia falsamente elevado, ocorrendo o inverso para amostras hemoconcentradas. Pode-se aplicar uma fórmula para correção do valor de glicémia, válida para os glucómetros AlphaTRAK 2 (Zoetis): Glicémia corrigida = Glicémia lida + (1.17 x hematócrito) - 50.2

Por exemplo, um paciente com um valor de glicémia de 400 mg/dL, lido pelo glucómetro mencionado, e hematócrito de 20% terá um valor de glicémia corrigida igual a 373.2 mg/dL.

$$\text{Glicémia corrigida} = 400 + (1.17 \times 20) - 50.2 = 373.2 \text{ mg/dL}$$

1.9.3. Sistemas de monitorização contínua da glucose

Os sistemas de monitorização contínua da glucose medem a concentração da glucose intersticial no tecido subcutâneo com recurso a um sensor de uso único. Dependendo da marca, um sensor pode funcionar até 14 dias. O FreeStyle Libre (Abbott) é o único sistema de monitorização contínua da glucose flash que foi avaliado em pacientes de medicina veterinária, e ao contrário dos aparelhos anteriormente mencionados, este tipo de aparelho não necessita de calibração. De fato, faz leituras a cada minuto, dura até 14 dias e vem com um aplicador (Little and Baral 2024). A primeira publicação sobre o FreeStyle Libre em gatos

é de Deiting and Mischke (2021), que avaliaram 66 sensores em 34 gatos. Dado que o limite superior da leitura é 500 mg/dL, em 62% dos gatos foi impossível obter uma leitura exata repetidamente ou por períodos superiores a 1 hora. Um segundo estudo, realizado por Del Baldo et al. (2021), concluiu que após um bolus intravenoso de glucose a glicémia aumentava rapidamente. No entanto, a glucose intersticial medida pelo sensor aumentava mais lentamente. O FreeStyle Libre foi também comparado com um glucómetro portátil validado para uso em gatos (Alphatrak, Zoetis) por Knies et al. (2022), em 412 gatos, e concluíram que existia boa correlação entre ambos.

A curva de glicémia é a ferramenta mais útil para a avaliação do controlo glicémico e tomada de decisão sobre dosagem de insulina. Contudo não existe um protocolo uniformemente reconhecido para a sua realização (Little and Baral 2024). Sempre que possível, as curvas de glicémia devem ser geradas em casa e não em ambiente hospitalar. É também importante realizar várias curvas de glicémia, em dias diferentes, pois existe variabilidade diária, e esta é maior em gatos com controlo glicémico moderado a mau (Alt et al. 2007).

A medição da glicémia, tanto em casa como no hospital, é mais fiável se for realizada num glucómetro portátil com amostra de sangue capilar. Os valores de glicémia obtidos com amostras na orelha correlacionam-se muito bem com valores de glicémia venosa (Lutz et al. 2019). O estudo de F.K. Zeugswetter et al. (2010) demonstrou que existe muito pouca variação dos valores obtidos em amostras na orelha e nas almofadas plantares, evidenciando a possibilidade de rotação dos locais de colheita, caso seja necessário, sem colocar em risco a fiabilidade das leituras.

Numa fase inicial da insulinoaterapia, as curvas de glicémia podem ter picos muito marcados, que achatam em 2 a 3 semanas. No caso das insulinas glargina e detemir, devido à sua absorção lenta, podem produzir curvas atípicas, com picos elevados de glicémia a meio do dia. A decisão de ajustar a dose de insulina deve sempre levar em consideração os sinais clínicos do paciente, incluindo o *Diabetic Clinical Score* mencionado anteriormente, bem como o exame físico, e não apenas com base na curva de glicémia (Little and Baral 2024).

Na interpretação de uma curva de glicémia, deve-se:

- Determinar qual o mínimo e o máximo dos valores de glicémia, qual o valor e a hora do nadir, bem como a duração de ação da insulina.
- O tempo de duração da ação da insulina, que consiste no intervalo entre a administração da insulina, e o momento em que se atinge um valor de glicémia abaixo de 270 mg/dL. Dentro deste intervalo de tempo está incluído o nadir, cujo valor deve estar entre 80 e 140 mg/dL, para que o tempo de duração da ação da insulina calculado seja considerado válido.

- O pico mais elevado de glicémia não deve ultrapassar 270 mg/dL. No entanto os valores de nadir adequados variam muito entre gatos, podendo ser considerados adequados entre 80 e 140 mg/dL (Little and Baral 2024).

1.9.4. Glicosúria

A avaliação de glucose na urina é um teste fácil e barato. Todavia, não pode ser usada para determinar a dose de insulina, uma vez que é afetada por outros fatores, como o stress e o estado de hidratação. Apenas em casos muito específicos está indicada a realização de ajustes de dose com base na glicosúria. Estes casos incluem detentores com graves limitações financeiras e dificuldade em usar glucómetros portáteis. Nestes casos extremos, os ajustes de medicação podem ser avaliados com base no resultado de tiras de urina usadas em casa, em associação à monitorização atenta dos sinais clínicos da doença (Lutz et al. 2019). Os pacientes com bom controlo glicémico podem apresentar glicosúria. No entanto, a contínua ausência da mesma pode indicar remissão diabética, mas tem a desvantagem de não permitir distinguir se o paciente está em hipoglicémia, euglicémia ou hiperglicémia ligeira a moderada, já que o limite de excreção renal é aproximadamente 270 mg/dL, e apenas acima dele é que existe glicosúria (Little and Baral 2024). As tiras de urina utilizadas para avaliar a glicosúria têm a vantagem de detetar também a presença de corpos cetónicos, sendo uma ferramenta de monitorização importante para pacientes com tendência a desenvolver CAD (Lutz et al. 2019).

1.9.5. Frutosamina

A medição da frutosamina reflete a média da glicémia na última semana, e não é muito eficaz para monitorizar a glicémia de forma exata. Um valor elevado de frutosamina é indicativo de mau controlo glicémico. Porém, não fornece informação acerca do nadir da glicémia, nem pode ser usado para determinar se a dose de insulina é apropriada (Little and Baral 2024). De acordo com Little and Baral (2024), para a maioria dos laboratórios, os valores de referência da frutosamina são os seguintes:

- Abaixo de 350 indica excelente controlo glicémico, sobredose de insulina ou remissão diabética.
- Entre 350 e 450 indica bom controlo glicémico.
- Entre 450 e 550 indica controlo glicémico moderado.
- Acima de 550 indica mau controlo glicémico.

Se, num paciente, os valores de frutosamina diminuírem com a progressão do tratamento, provavelmente o seu controlo glicémico está a melhorar, sendo que um aumento

do valor de frutossamina poderá indicar o oposto (Behrend et al. 2018). No entanto, para se considerar um paciente em remissão diabética, a frutossamina tem de estar dentro dos valores normais. Esta análise não pode ser o único parâmetro utilizado para avaliar o controlo da doença. Contudo, os valores acima mencionados, apesar de não serem conversíveis nas descrições correspondentes em todos os pacientes, são uma ferramenta importante na monitorização, e em especial na deteção de eventual remissão diabética, devendo sempre ser acompanhado de outros parâmetros (Lutz et al. 2019).

1.9.6. Monitorização a longo prazo

Quando é obtido um bom controlo glicémico, o paciente deve ser reavaliado a cada 3 meses, ou mais frequentemente, se necessário devido a eventuais comorbilidades, e sempre que forem detetadas alterações de comportamento pelos detentores, que devem monitorizar continuamente as alterações de apetite, ingestão de água, peso e disposição (Little and Baral 2024). As reavaliações são essenciais para avaliar a condição corporal do paciente, procurar problemas concomitantes, como doença oral, realizar exames laboratoriais, e adaptar o plano de tratamento se necessário, prevenindo episódios de hipoglicémia, caso a necessidade de insulina diminua, e de cetoacidose diabética, caso a mesma aumente (Hazuchova et al. 2016; Lutz et al. 2019). Tal como um gato saudável, os pacientes com DM devem ter as suas profilaxias em dia, nomeadamente vacinas e desparasitações, bem como avaliar a necessidade de realizar tratamentos para eventuais comorbilidades (Little and Baral 2024).

1.10. Abordagem ao paciente diabético instável

Lutz et al. (2019) definem um paciente diabético instável como aquele com valores de glicémia marcadamente flutuantes após 6 a 8 semanas de terapia. As flutuações são aceitáveis no início do tratamento, mas, após 2 meses, os valores devem estabilizar.

Little and Baral (2024) acrescentam que estes pacientes não conseguem controlar adequadamente os sinais clínicos da doença ou a glicémia com doses de insulina superiores a 1.5 UI/kg de peso ideal, e salienta que, nestes casos, é importante garantir que não estão a ser administrados fármacos diabetogénicos, confirmar que a dieta é adequada ao tratamento de DM e considerar a existência de doenças concomitantes.

1.11. Complicações da diabetes mellitus e do seu tratamento

1.11.1. Hipoglicémia

Os sinais clínicos de hipoglicémia começam a aparecer quando a glicémia está abaixo de 60 mg/dL, e incluem letargia, tremores, ataxia, alteração do estado mental, convulsões e coma. Nos dias anteriores a um evento de hipoglicémia, é possível que os detentores notem

letargia e hiporrexia. Quando a glicemia está abaixo de 18 mg/dL, considera-se hipoglicemia grave, colocando em risco a vida do animal, uma vez que o cérebro não consegue armazenar glucose e necessita de um fornecimento constante da mesma.

Após um episódio de hipoglicemia, a insulinoterapia é descontinuada até o paciente estar em hiperglicemia. Os detentores devem estar informados acerca dos sinais clínicos de hipoglicemia, e de como agir quando os detetam. A dose seguinte de insulina pode ser reduzida em 25% a 50%, relativamente à dose administrada antes do episódio (Lutz et al. 2019; Little and Baral 2024).

1.11.2. Efeito Somogyi

O efeito Somogyi refere-se a uma hiperglicemia que ocorre como uma resposta contra-regulatória a um episódio de hipoglicemia. Esta situação é controversa em medicina humana e mal descrita em gatos. Todavia, existem estratégias que podem ser úteis no manejo destas situações, nomeadamente diminuir gradualmente a dose de insulina, realizar curvas de glicemia com mais de 12 horas, ou utilizar um sistema de monitorização contínuo da glucose (Little and Baral 2024). Em alguns casos, parece ser devida à duração inadequada da ação da insulina, e não de uma resposta contra-regulatória (Lutz et al. 2019).

1.11.3. Neuropatia diabética

As células de Schwann são afetadas com a hiperglicemia, e nos casos mais graves, existe degenerescência dos axónios. O sinal clínico mais comum é a posição plantigrada quando o paciente está em pé ou a andar, mas existem muitos outros sinais possíveis (Mizisin et al. 2002).

O Homem com neuropatia diabética pode sentir dor ou dormência nas pernas e pés. Apesar de ser difícil perceber se os gatos com esta afeção sentem dor, muitos ficam reativos quando se toca nessas zonas. O tratamento padrão da neuropatia diabética é o controlo glicémico. A maioria dos animais têm melhoria clínica, mas é possível ficarem sequelas. De fato, a suplementação com L-carnitina mostrou-se eficaz em animais de laboratório e pacientes humanos, no entanto não existem publicações sobre o seu uso em gatos nestas circunstâncias (Little and Baral 2024).

1.11.4. Miopatia por hipocalémia

O potássio é co-transportado para o espaço intracelular juntamente com a glucose. Ainda que, geralmente, pacientes diabéticos tenham o potássio sérico elevado antes de se atingir um bom controlo glicémico, as reservas no organismo podem estar baixas devido à poliúria (Little and Baral 2024). Com o início da insulinoterapia, vai haver translocação do

potássio circulante para o interior das células, o que pode levar ao desenvolvimento de hipocalêmia. Os detentores descrevem fraqueza muscular nos membros posteriores, e inapetência, que tipicamente melhoram após 1 a 2 dias de suplementação oral com gluconato de potássio (Rand and Gottlieb 2017; Lutz et al. 2019).

1.12. Cetoacidose diabética e Síndrome hiperosmolar hiperglicêmica

A CAD e a síndrome hiperosmolar hiperglicêmica (SHH) são as crises diabéticas mais comuns, sendo graves e potencialmente fatais (Koenig et al. 2004). Se não forem tratadas, levam a coma e morte (Lutz et al. 2019).

1.12.1. Etiopatogenia

De acordo com Cooper et al. (2015), pacientes da raça siamesa parecem ter maior predisposição para desenvolver CAD, e, de uma forma geral, o risco diminui com o aumento da idade.

A CAD e a SHH são afeções iniciadas por falta de insulina. O evento que desencadeia um episódio de CAD pode ser uma doença concomitante que aumenta a taxa metabólica e a necessidade de energia, mas, em alguns casos, não é possível indentificá-la. Uma vez desenvolvida a cetose, a CAD progride rapidamente (Little and Baral 2024).

Um paciente diabético estável pode ter um episódio de cetoacidose desencadeado por falha de tratamento, nomeadamente por esquecimento ou impossibilidade de administração da insulina, ou por uma doença ou patologia concomitante, como pancreatite, infecção, estado inflamatório, doença renal crônica, neoplasia ou acromegália (Lutz et al. 2019).

Os pacientes com SHH, segundo Rudloff (2017), são mais velhos (média de 12.6 anos), têm maior probabilidade de apresentar doenças concomitantes (nomeadamente doença renal crônica, infecção, insuficiência cardíaca congestiva, neoplasia e doença gastrointestinal) quando comparados com pacientes com CAD.

Na SHH, que é menos comum que a CAD, a evidência sugere que a resistência hepática ao glucagon e a presença de pequenas quantidades de insulina inibem a ativação da lipase sensível a hormonas e, conseqüentemente, a lipólise, prevenindo assim a cetose (Little and Baral 2024). No entanto, a desidratação e azotemia pré-renal, resultantes do estado de hiperglicemia, despoleta a um estado hiperosmolar. Os pacientes com SHH geralmente apresentam glicemia superior a 600 mg/dL e osmolalidade superior a 340 mOsm/kg (Lutz et al. 2019).

1.12.2. História e sinais clínicos

Pacientes em CAD ou SHH apresentam-se ao CAMV de urgência, sendo as principais queixas anorexia, letargia, vômito (devido ao efeito emético dos corpos cetônicos), fraqueza e alterações de locomoção. A anamnese pode revelar sinais clínicos compatíveis com DM felina, nomeadamente PU, PD, polifagia, e perda de peso (Little and Baral 2024). É importante averiguar se houve falha nas administrações de insulina (se o paciente já tiver um diagnóstico de DM), uso recente de corticosteroides, se existem sinais de infecção, inflamação ou outra doença que possa induzir resistência à insulina, de modo a despoletar a crise de CAD ou SHH (Lutz et al. 2019).

Ao exame físico, os gatos podem apresentar-se desidratados e com baixa condição corporal. Nos casos mais graves, é possível ainda observar membranas mucosas pálidas, tempo de repleção capilar aumentado, alterações do estado mental, dor à palpação abdominal, bradicardia, taquipneia (para tentar compensar a acidose metabólica), hipotensão e hipotermia. Em caso de suspeita de doença concomitante, a sua existência deve ser investigada (Lutz et al. 2019; Little and Baral 2024).

1.12.3. Diagnóstico

O diagnóstico de CAD é realizado pela presença de hiperglicémia, glicosúria, cetonémia ou cenotúria, e acidose metabólica (Rudloff 2017). Cetose ligeira pode estar presente em pacientes com outras doenças, nomeadamente hipertiroidismo, doença renal crónica e lipidose hepática, mas geralmente sem acidose. As tiras de urina não detetam ácido beta-hidroxibutirato, o qual pode estar presente antes de o ácido acetoacético ser detetável (Little and Baral 2024). Ao diagnóstico de SHH, os pacientes apresentam valores de glicémia superiores a 600 mg/dL, e glicosúria, podendo estar presente ligeira acidose metabólica. Não se detetam corpos cetônicos no sangue nem na urina. Alguns pacientes estão azotémicos e as alterações de potássio que ocorrem em CAD também ocorrem na SHH (Lutz et al. 2019).

1.12.4. Tratamento

As prioridades de tratamento em pacientes com CAD ou SHH são:

- Corrigir a desidratação
- Monitorizar e corrigir desequilíbrios eletrolíticos
- Corrigir a acidose (se presente)
- Iniciar insulino terapia e controlar a glicémia
- Garantir um aporte calórico adequado e manejo de náusea e vômito
- Reconhecer e tratar eventuais causas subjacentes (Lutz et al. 2019)

1.12.4.1. Correção da desidratação

A volémia deve ser reposta de forma gradual pois, para proteger o cérebro da desidratação decorrente destes episódios, formam-se osmoles idiogénicos no sistema nervoso central, que atraem água da corrente sanguínea. Se a desidratação for corrigida demasiado rapidamente, as células aumentam muito de volume e existe o risco de ocorrer edema cerebral e sinais neurológicos, ou o seu agravamento, caso já estivessem presentes. Para evitar que se suceda, é recomendado corrigir 75% da desidratação durante as primeiras 24 horas e o restante nas 24 horas seguintes.

O tipo de fluido deve ser escolhido com base no estado de hidratação e eletrólitos do paciente, não existindo consenso. Alguns clínicos preferem cloreto de sódio (NaCl) a 0,9%, enquanto, outros evitam soluções ácidas que possam agravar a acidose dos pacientes, e recomendam soluções isotónicas, como lactato de Ringer, que podem limitar o potencial de ocorrer acidose metabólica hiperclorémica. A escolha também pode ser feita em função da concentração sérica de sódio, e em casos de hiponatremia existe a possibilidade de instituir fluidoterapia com NaCl a 0,45%, mas por ser um fluido hipotónico, a sua administração deve ser feita com cuidado e o paciente monitorizado de perto. Em alternativa, o lactato de Ringer tem uma concentração de sódio de 130 mEq/L, que é mais baixa do que a do NaCl a 0,9%, sendo esta última de 154 mEq/L.

No caso particular de SHH, recomenda-se que a osmolalidade não seja reduzida em mais do que 15 mOsm/24 horas, e que o sódio não seja reduzido em mais de 1 mEq/hora. Posto isto, o fluido mais adequado para estes pacientes é, muitas vezes, NaCl a 0,9% (Lutz et al. 2019).

1.12.5. Monitorização e correção de desequilíbrios eletrolíticos

1.12.5.1. Sódio

Pacientes com hiponatremia devem ter a mesma corrigida de forma lenta, até 0,5 mEq/kg/h, caso contrário, pode ocorrer mielinose pelo aumento da concentração intersticial de iões sódio e cloro (Poncelet et al. 2011). Os sinais clínicos resultantes incluem nistagmos, ataxia e letargia. O prognóstico é muito mau, e alguns dos pacientes que sobrevivem ficam com sequelas neurológicas permanentes (Lutz et al. 2019).

1.12.5.2. Potássio

Pacientes em CAD podem apresentar hipercaliémia, uma vez que o potássio é co-transportado para dentro das células com a glucose. Um valor elevado de potássio no sangue

pode levar a bradicardia e até paragem cardíaca. Apesar dos valores elevados em circulação, os pacientes com CAD têm baixas reservas de potássio no corpo, devido ao vômito, perda diurética, e translocação do potássio intracelular para a circulação. Com a insulino-terapia, necessária para a resolução da CAD, o potássio intracelular vai aumentar e o potássio sérico vai diminuir, pelo que é essencial monitorizar o seu valor com frequência ao longo da hospitalização, e corrigir a hipocaliémia quando esta se manifestar analiticamente. Alguns sinais clínicos de hipocaliémia incluem fraqueza muscular, ventroflexão cervical, inapetência e arritmias cardíacas. Qualquer paciente que não esteja hipercaliémico deve ser suplementado em potássio. Apesar destes valores estarem tabelados (tabela 1), os pacientes não devem ser suplementados com mais de 0,5 mEq/kg/hora IV (Lutz et al. 2019; Little and Baral 2024).

Tabela 1: Determinação da suplementação de potássio com base no valor sérico de potássio do paciente

Valor de potássio sérico (mmol/L)	Suplementação de potássio (mEq) adicionada a 250 mL de NaCl a 0,9%
3,6 a 5,5	5
3,1 a 3,5	7
2,6 a 3,0	10
2,1 a 2,5	15
1,6 a 2,0	20

1.12.5.3. Magnésio

Hipocaliémia persistente pode estar associada a hipomagnesiémia. Deve ser iniciada suplementação em magnésio quando existe défice de magnésio ionizado. Esta pode ser realizada na dose de 0,75-1,0 mEq/kg IV durante 24 horas (Norris et al. 1999; Lutz et al. 2019)

1.12.5.4. Fosfato

A translocação de glucose para o espaço intracelular é acompanhada, não só de água e potássio, mas também de fosfato, pelo que este vai diminuir em circulação com o início da insulino-terapia. A sua diminuição, especialmente abaixo de 1,5 mg/dL, pode levar à ocorrência de hemólise. A suplementação pode ser feita com fosfato de potássio na dose de 0,01 a 0,03 mmol/kg/hora. O potássio presente nesta solução deve ser contabilizado para os cálculos da suplementação de potássio.

Os pacientes que são suplementados com fosfato devem dosear, frequentemente, o seu cálcio sérico, pois a suplementação excessiva de fosfato pode causar hipocalcemia. Esta suplementação não deve ser feita numa solução que contenha cálcio, uma vez que o fosfato e o cálcio não são compatíveis (Rand and Gottlieb 2017; Lutz et al. 2019).

1.12.6. Correção da acidose

A correção da acidose com recurso a bicarbonato de sódio é controversa pois, teoricamente, existe um risco de induzir alcalose metabólica acompanhada de acidose cerebral. A fluidoterapia vai contribuir para o re-estabelecimento da perfusão renal que, por sua vez, contribui para a resolução da acidose, ao haver excreção de ácido na urina e regeneração de bicarbonato. A insulino-terapia permite a metabolização dos corpos cetónicos, produzindo bicarbonato. Estes dois mecanismos favorecem a resolução da acidose, sendo que a suplementação com bicarbonato apenas está indicada quando o pH sanguíneo está abaixo de 7.0 e é possível monitorizar a gasometria arterial ou venosa, ou quando a concentração sérica de bicarbonato permanece abaixo de 9 mEq/L após mais de 24 horas de internamento e fluidoterapia. A concentração de bicarbonato desejada para o paciente não deve ser um valor dentro do intervalo de referência. O valor de 12 mmol/L é considerado adequado para a maioria dos clínicos, pelo que o cálculo deve ser feito com base nele. O pH sanguíneo deve ser monitorizado com frequência, bem como o valor de concentração sérica de potássio, uma vez que este é afetado pela suplementação com bicarbonato (Rand and Gottlieb 2017; Lutz et al. 2019).

1.12.7. Insulinoterapia e controlo da glicémia

No tratamento de CAD ou SHH, a insulinoterapia é fundamental. Não só inibe a formação de glucagon, ao permitir a entrada de glucose nas células, como também inibe a formação de corpos cetónicos, e promove o metabolismo dos que já existem no organismo. Cada mEq de corpos cetónicos é metabolizado em um mEq de bicarbonato, pelo que a insulinoterapia vai promover a resolução da acidose (Lutz et al. 2019).

Existem vários protocolos que utilizam diferentes tipos de insulina, com o objetivo de manter a glicémia entre 150 e 250 mg/dL. Para pacientes com CAD, a insulinoterapia pode ser iniciada assim que a perfusão dos tecidos for restabelecida, não sendo necessário esperar até que a desidratação seja corrigida (Lutz et al. 2019; Little and Baral 2024). Segundo DiFazio and Fletcher (2016), um atraso superior a 6 horas no início da administração de insulina, leva a um atraso da resolução da cetonémia, em média em 19 horas, não tendo sido encontrada diferença significativa na probabilidade de ocorrerem complicações em animais que iniciaram insulinoterapia antes e depois da correção da desidratação.

Já na SHH a insulino terapia deve ser suspensa por 4 a 6 horas de forma a corrigir a desidratação, hipovolémia e desequilíbrios eletrolíticos, em especial hipocalémia. Neste período é espectável que a glicémia diminua pela fluidoterapia e aumento da taxa de filtração glomerular. Podem ser usados os mesmos protocolos de insulino terapia que para CAD desde que se reduza a dose de insulina em 50%. A glicémia não deve diminuir mais de 50 mg/dL a cada hora de modo a evitar mudanças rápidas na osmolalidade (Little and Baral 2024).

1.12.7.1. Insulina regular

Pacientes em CAD que ainda estejam a comer voluntariamente e com sinais clínicos ligeiros, podem ser tratados com protocolos de insulina IM ou SC. No entanto, a insulino terapia com insulina regular é o tratamento padrão para CAD e SHH em medicina veterinária. Pode ser administrada pelas vias IM ou IV numa infusão contínua (Lutz et al. 2019).

A taxa recomendada de infusão contínua de insulina é de 1.1 a 2.2 UI/kg/dia (Little and Baral 2024). Claus et al. (2010) conduziu um estudo sobre as doses de insulina em infusão de taxa contínua (CRI) para gatos com CAD e observou que todos os pacientes necessitaram de uma redução na dose de insulina nas primeiras 24 horas de tratamento e que passado este período a dose mais elevada que foi necessária foi de 0,9 UI/kg, contribuindo para a recomendação de uma abordagem mais conservadora na escolha da dose inicial de insulina.

1.12.7.2. Outros tipos de insulina

Caso não seja possível utilizar insulina regular, pode-se recorrer a outros tipos de insulina (Little and Baral 2024). Marshall et al. (2013) recomenda 1 a 2 UI de insulina glargina por via SC a cada 12 horas, acompanhada de 0,5 a 1 UI de insulina glargina por via IM a cada 4 horas até atingir uma glicémia de 180 a 252 mg /dL. Também se pode aplicar um protocolo que inicia com a administração de 2 unidades de insulina glargina por gato, pela via SC, quando se inicia a fluidoterapia. Passadas 1 a 2 horas administra-se, por via IM, 1 unidade de insulina glargina, e a glicémia deve ser monitorizada a cada 2 a 4 horas. Caso se mantenha acima de 250 mg/dL passado 4 horas, deve ser administrada novamente glargina por via IM na dose de 0,5 a 1 unidade por gato. Depois deve ser retomada a insulino terapia por via SC a cada 12 horas. Se a glicémia baixar dos 180 mg/dL recomenda-se a administração de um bolus de solução de 50% glucose, na dose de 1 g/kg, por via IV, ao longo de 5 a 10 minutos, seguido de fluidoterapia suplementada, criando uma solução de 2,5% de dextrose (Marshall et al. 2013; Rand 2013).

A insulina lispro, uma insulina análoga humana geneticamente modificada, foi comparada com insulina regular por Anderson et al. (2019). Ambas foram administradas em infusão na dose de 0,09 UI/kg/hora. O tempo médio para atingir uma glicémia abaixo de 250

mg/dL foi significativamente menor para a insulina lispro (7 horas) do que para a insulina regular (12,5 horas). Já de acordo com Malerba et al. (2019), ao serem usadas soluções de 1.1 U/kg de insulina com 48 mL de soro salino 0.9%, não houve diferenças significativas no tempo médio para resolução da hiperglicemia, cetose ou acidose entre os pacientes tratados com os diferentes tipos de insulina.

1.12.8. Suporte nutricional

O suporte nutricional é essencial para a recuperação do paciente, e se não for possível alcançar as metas nutricionais com a ingestão voluntária de alimentos, pode ser necessária a colocação de uma sonda de alimentação nasogástrica até que o animal coma voluntariamente (Little and Baral 2024). Se o paciente apresentar náusea ou vômito, está indicado o tratamento com maropitant ou ondansetron. Em caso de suspeita ou confirmação de sangramento ou úlceras gastrointestinais está recomendada a administração de protetantes gástricos, como sucralfato, ou antiácidos, como famotidina ou omeprazol. Se o paciente demonstrar sinais de dor, deve ser feito o seu manejo, por exemplo, recorrendo a buprenorfina por via parentérica (Lutz et al. 2019; Little and Baral 2024).

1.12.9. Monitorização e alta hospitalar

Até que a cetose seja resolvida, o paciente deve ser avaliado com frequência no que respeita à medição da temperatura, glicemia, pulso, frequência respiratória, estado neurológico e estado de hidratação. É recomendada a avaliação de eletrólitos, BUN, creatinina, fósforo, hematócrito e proteínas totais, pelo menos a cada 8 horas, mas idealmente a cada 2 a 4 horas, no início do internamento. Nos casos de SHH está indicado o cálculo da osmolalidade pelo menos a cada 4 horas numa fase inicial (Lutz et al. 2019).

Quando a cetose for resolvida e o paciente estiver a comer voluntariamente ou estável com a alimentação por sonda, o protocolo de insulina pode ser descontinuado e transitar-se para a administração de insulina por via SC a cada 12 horas. A glicemia é medida à hora da administração, e se estiver abaixo de 150 mg/dL não é feita insulino-terapia. Nesta altura deve ser realizada uma curva de glicemia ou monitorização da glucose intersticial com um aparelho de monitorização contínua da glucose. A alta hospitalar tem lugar quando a cetose for resolvida, o paciente estiver estável com a administração de insulina a cada 12 horas e comer voluntariamente. É recomendado que seja feita nova curva de glicemia ou monitorização com aparelho de monitorização contínua de glucose 1 a 10 dias após a alta hospitalar.

A ausência de episódios de CAD não está descrita como fator de prognóstico positivo para remissão diabética, de forma direta. No entanto, esta ausência constitui um fator associado a um maior tempo de sobrevivência (Little and Baral 2024). No estudo de Restine

et al. (2019), os gatos que experienciaram CAD apresentaram uma taxa de mortalidade mais do que duas vezes superior aos pacientes que não tinham tido nenhum episódio.

1.13. Remissão diabética

Niessen et al. (2022) no projeto *Agreeing language in veterinary endocrinology* (ALIVE) definem remissão diabética como a capacidade de um paciente manter a euglicémia, por pelo menos 4 semanas, sem medicação anti-diabética. Para o propósito desta definição, a alimentação terapêutica para DM não é considerada como uma medicação anti-diabética (Lutz et al. 2019). É possível obter remissão de DM se os fatores de resistência à insulina forem controlados, e caso não haja dano irreversível nas células beta do pâncreas que comprometa criticamente a sua função, nomeadamente apoptose e disfunção por glucotoxicidade crónica (Little and Baral 2024).

A importância da glucotoxicidade no potencial de um paciente atingir remissão é suportada pela evidência de que a probabilidade de remissão é superior em animais com pouco tempo de doença, hiperglicémia menos grave ao diagnóstico, e que atinjam um bom controlo glicémico em pouco tempo. Esta associação é válida tanto para a DM humana como para a DM felina (Weng et al. 2008; Marshall et al. 2009; Roomp and Rand 2009; Retnakaran et al. 2010; Tschuor et al. 2011).

A hiperglicémia menos grave ou durante um menor período pode significar menor dano por glucotoxicidade sobre as células produtoras de insulina, e melhores chances de entrar em remissão diabética. Por outro lado, a melhoria na componente reversível da glucotoxicidade é considerada um fator importante para se atingir a remissão na DM humana, e o mesmo pode ser válido para os gatos (Retnakaran 2015). Uma vez que os mecanismos exatos de patogénese que culminam no aparecimento de DM em gatos varia de indivíduo para indivíduo, também os mecanismos de resolução da doença têm alguma variabilidade. Assim, a remissão diabética ocorre quando a função das células beta pancreáticas retornam a um estado de compensação, voltando a ter a capacidade de manter um estado de normoglicémia (Lutz et al. 2019).

1.13.1. Incidência

A taxa de incidência de remissão diabética reportada tem sido muito variável. No estudo de Roomp and Rand (2009), 84% dos gatos entraram em remissão, e no estudo de Marshall et al. (2009), o valor foi de 100%. Não obstante, evidência indica que 25% a 30% destes animais podem recidivar e voltar a ficar dependentes de insulina. Posteriormente, menos de 25% destes últimos entram numa segunda remissão diabética (Roomp and Rand 2009; Zini et al. 2010). Outra publicação que incidiu sobre gatos diabéticos vistos num CAMV

de cuidados primários no Reino Unido revelou uma probabilidade cumulativa de 13% pelo período de 1 ano (Gostelow, O'Neill, et al. 2017). Relativamente a centros de referência, estão reportadas taxas de remissão que variam entre 11% e 60% (Bennett et al. 2006; Michiels et al. 2008; Marshall et al. 2009). A discrepância entre os valores mencionados pode dever-se a vários fatores, nomeadamente diferenças na população de pacientes estudados e aplicação de diferentes protocolos de tratamento (Lutz et al. 2019).

Apesar de existirem vários estudos sobre remissão de DM felina, a maioria tem uma pequena amostra e curta duração, tendo resultados bastante dispares. De uma forma geral, os fatores que parecem estar associados com uma maior probabilidade de remissão são o diagnóstico precoce, menor valor de glicémia ao diagnóstico, controlo glicémico rápido, monitorização glicémica estrita, tratamento com glucocorticóides antes do diagnóstico de DM, dose de insulina por kg de peso do animal baixa, uso de insulina de longa duração, e o consumo de dieta terapêutica (Lutz et al. 2019; Little and Baral 2024). Pacientes que tiveram episódios de neuropatia diabética têm menor probabilidade de remissão, potencialmente pela hiperglicémia crónica associada a esta afeção, e a consequente glucotoxicidade sobre as células beta (Roomp and Rand 2009).

Um ensaio clínico com 46 gatos não encontrou diferença significativa de controlo glicémico ou taxa de remissão entre os pacientes tratados com glargina (33% de remissão) e protamina zinco (23% de remissão) (Gostelow, Scudder, et al. 2017).

De acordo com vários autores, a taxa de remissão é inferior em pacientes tratados com insulina suína quando comparado com pacientes tratados com glargina e detemir, e pode ser explicada pelo pior controlo glicémico obtido com esta formulação (Marshall et al. 2009; Roomp and Rand 2009; Roomp and Rand 2012). A glucotoxicidade resultante desta hiperglicémia intermitente pode explicar a aparente menor probabilidade de remissão em pacientes tratados com esta formulação (Little and Baral 2024).

Já as formulações de glargina, detemir e protamina zinco têm uma duração de ação semelhante em gatos saudáveis, e uniformemente mais longas do que a insulina suína. Este facto pode explicar que as três primeiras tenham taxas de remissão tão semelhantes em alguns estudos (Marshall et al. 2008; Gilor et al. 2010; Sparkes et al. 2015).

1.13.2. Outros tratamentos

Estão descritos casos de remissão diabética em pacientes tratados com glizipida. Contudo, a sua ocorrência é menos provável do que em pacientes tratados com insulina, pois este fármaco oral oferece pior controlo glicémico. Adicionalmente, ao estimular a secreção de insulina pelo pâncreas, a glizipida pode induzir um estado de exaustão nas células beta, diminuindo as chances de remissão diabética (Feldman et al. 1997; Lutz et al. 2019).

Até à data não existem estudos que avaliem a incidência de remissão diabética em pacientes tratados com a molécula recentemente aprovada para comercialização em Portugal, a velagliflozina (European Health 2024).

1.13.3. Probabilidade de remissão

O consumo de uma dieta terapêutica pobre em hidratos de carbono promove um melhor controlo glicémico, aumentando assim a probabilidade de o paciente entrar em remissão (Bennett et al. 2006).

Pode ser considerada a administração de exenatido em associação com a insulino-terapia, pois os análogos de GLP-1 promovem a proliferação de células beta *in vitro* e em alguns modelos animais, apesar de a extensão deste benefício em pacientes felinos ser desconhecida (Tudurí et al. 2016).

É importante reverter os fatores diabetogénicos que possam estar presentes. O tratamento com fármacos diabetogénicos, nomeadamente glucocorticoides e progestinas, deve ser descontinuado, caso aplicável. A obesidade pode ser revertida com um plano alimentar adequado, até se atingir uma condição corporal adequada que possa ser mantida a longo prazo (Lutz et al. 2019). Deve ser investigada a presença e tratada a acromegália, hiperadrenocorticismismo e qualquer doença ou afeção que promova um estado inflamatório ou a libertação de hormonas antagonistas da insulina, como o cortisol e a epinefrina (Sherwin and Saccà 1984; Feinstein et al. 1993).

Para além do diagnóstico e tratamento, também a monitorização atenta dos pacientes é vital, uma vez que permite ajustar as doses de medicação conforme necessário, para manter um bom controlo glicémico (Lutz et al. 2019).

1.14. Recidiva da diabetes mellitus

Estima-se que 26 a 30% pacientes que entram em remissão voltam a estar dependentes de insulina no futuro (Roomp and Rand 2009; Zini et al. 2010; Gottlieb et al. 2015). A duração da remissão está relatada com uma mediana de 120 a 150 dias, havendo alta variabilidade com diferenças que atingem vários anos (Zini et al. 2010; Gottlieb et al. 2015). Para evitar a recidiva, devem ser evitados os fatores diabetogénicos mencionados anteriormente e mantida a ração terapêutica, pois esta evita a ocorrência de hiperglicémia pós-prandial grave, que pode levar à exaustão das células beta e glucotoxicidade sobre as mesmas (Farrow et al. 2013; Lutz et al. 2019).

Está reportada a ocorrência de uma segunda remissão diabética em gatos, apesar de ser aparentemente rara. Um estudo reportou esta situação em 2 dos 9 pacientes avaliados (Roomp and Rand 2009). Outros estudos que avaliaram esta possibilidade referiram que

nenhum dos pacientes conseguiu atingir uma segunda remissão (Zini et al. 2010; Gottlieb et al. 2015).

Em medicina humana, os análogos do GLP-1 estão a ser estudados quanto ao seu potencial na manutenção da remissão diabética, devido aos efeitos benéficos sobre a massa e função das células beta (Retnakaran 2015).

A administração de exenatido a gatos em remissão tem potencial para prolongar a mesma, que à data tem uma taxa relativamente elevada de recidivas, embora os dados disponíveis na literatura não permitam tirar conclusões concretas sobre a sua eficácia (Gilor et al. 2016).

1.15. Prognóstico

A mediana de sobrevivência após o diagnóstico de DM varia muito entre gatos. No estudo de Callegari et al. (2013) foram analisados 90 gatos que haviam sido diagnosticados com DM recentemente. Destes 90 animais, 17% dos que faleceram nos primeiros 10 dias após o diagnóstico, 59% viveram durante mais de 1 ano e 46% sobreviveram mais de dois anos após o diagnóstico. A mediana de sobrevivência foi de 516 dias, mas excluindo os pacientes que não sobreviveram à hospitalização este valor sobe para 1080 dias. Relativamente aos fatores de prognóstico, pacientes que apresentavam doenças concomitantes ao diagnóstico tiveram uma taxa de mortalidade 70% superior aos que não apresentavam, e pacientes que entraram em remissão diabética tiveram um tempo de sobrevivência superior aos que permaneceram diabéticos. Os fatores que aparentam estar associados a maior tempo de sobrevivência são a remissão da doença, a ausência de diagnóstico de cetoacidose diabética, o consumo de uma dieta pobre em hidratos de carbono, e valores de glicémia mais baixos no momento do diagnóstico e durante o tratamento (Little and Baral 2024).

Já relativamente a pacientes diabéticos em episódio de CAD, a taxa de sobrevivência é estimada entre 69% a 84% em hospitais de referência, e entre 96% a 100% em hospitais com pacientes primários e de referência (Bruskiewicz et al. 1997; Claus et al. 2010; Marshall et al. 2013). Segundo Cooper et al. (2015), a mortalidade está associada ao aumento da creatinina, BUN, magnésio total e bilirrubina total na apresentação. A desidratação e os desequilíbrios eletrolíticos predispõem os gatos com CAD a complicações que podem ser fatais, como lesão renal aguda, hiperviscosidade, tromboembolismo e acidose metabólica grave. Os pacientes com CAD geralmente apresentam alguma doença concomitante que afeta o prognóstico, portanto, a identificação precoce da mesma é importante para o sucesso do tratamento hospitalar, bem como para o manejo a longo prazo (Little and Baral 2024). Já o prognóstico para gatos com SHH é muito mau. Num estudo, 11 dos 17 gatos não

sobreviveram até à alta, e dos seis sobreviventes, apenas dois viveram mais de 1 ano (Koenig et al. 2004).

2. ESTUDO RETROSPETIVO DESCRITIVO DE UMA AMOSTRA DE 62 GATOS COM DIABETES MELLITUS NA REGIÃO DE LISBOA

2.1. Introdução e Objetivos

A DM felina é a segunda doença endócrina mais prevalente nos gatos. O seu diagnóstico pode ser complexo e exigir a realização de vários testes laboratoriais. Relativamente ao tratamento existem várias opções disponíveis, quer em termos de moléculas para insulino terapia, quer de outras terapias.

Pretendeu-se caracterizar a população de pacientes diabéticos e avaliar os métodos de diagnóstico e terapêutica mais utilizados no Grupo Hospital do Gato, bem como o sucesso da terapêutica na indução de remissão diabética, comparando com os dados bibliográficos existentes.

2.2. Materiais e Métodos

2.2.1. Seleção da amostra

Para a realização deste estudo, de caráter retrospectivo e descritivo, foram recolhidos dados de gatos pacientes no Grupo Hospital do Gato diagnosticados com DM, no mesmo ou noutro CAMV, e que posteriormente tenham sido acompanhados no primeiro, entre Outubro de 2012 e Janeiro de 2024. A pesquisa dos casos foi feita na plataforma GuruVet com base na compra de insulina e realização de curva de glicémia.

2.2.2. Variáveis em avaliação

A análise descritiva da população incluiu informação dos pacientes sobre o sexo e estado reprodutivo, raça, idade ao diagnóstico de DM, estilo de vida, condição corporal, sinais clínicos de DM reportados pelos cuidadores, valores de glicémia e frutossamina sérica medidos nos aparelhos IDEXX Catalyst, glicosúria e cetonémia pelas tiras de urina IDEXX UA Strips e posterior análise em aparelhos IDEXX VetLabs UA. Ainda a imunorreatividade da lipase pancreática específica felina (fPLI) com recurso aos testes IDEXX Feline SNAP fPLI, o valor de IGF-1 (após início da insulino terapia, em um caso 18 dias, noutro 4 meses e noutro mais de 1 ano) foi determinado no laboratório GeneVet, que refere os seguintes intervalos de referência:

- Nanismo: <57 ng/mL
- Animais jovens: >313 ng/mL
- Acromegália: >598 ng/mL

Também foi avaliada a suspeita de pancreatite pela presença de sinais ecográficos compatíveis, acompanhados ou não de um valor de fPLI aumentado, a presença de doenças concomitantes ou fatores de insulinoresistência, a suspeita de se tratar de DM iatrogénica, a terapêutica instituída, a descrição dos casos de remissão diabética, a taxa de sobrevivência, o tempo de sobrevivência, e causa de morte, quando aplicáveis.

A classificação da condição corporal foi feita numa escala de 1 a 5, adaptada de Freeman et al. (2011), em que os valores de 1/9 e 2/9 foram convertidos para 1/5, 3/9 e 4/9 para 2/5, 5/9 para 3/5, 6/9 e 7/9 para 4/5 e, finalmente, 8/9 e 9/9 para 5/5. A necessidade desta adaptação prendeu-se com o registo nas fichas clínicas desta variável com base numa escala de 1 a 5.

Dada a natureza retrospectiva do presente estudo, não foi possível obter a informação relativamente a determinadas variáveis em alguns casos, por não estar presente na ficha clínica. Nesses casos a informação foi registada como desconhecida.

2.2.3. Análise estatística

A informação clínica recolhida do sistema GuruVet foi inserida e explorada no programa Microsoft Office Excel® 2023. Foram analisados os parâmetros acima enumerados com recurso a este último.

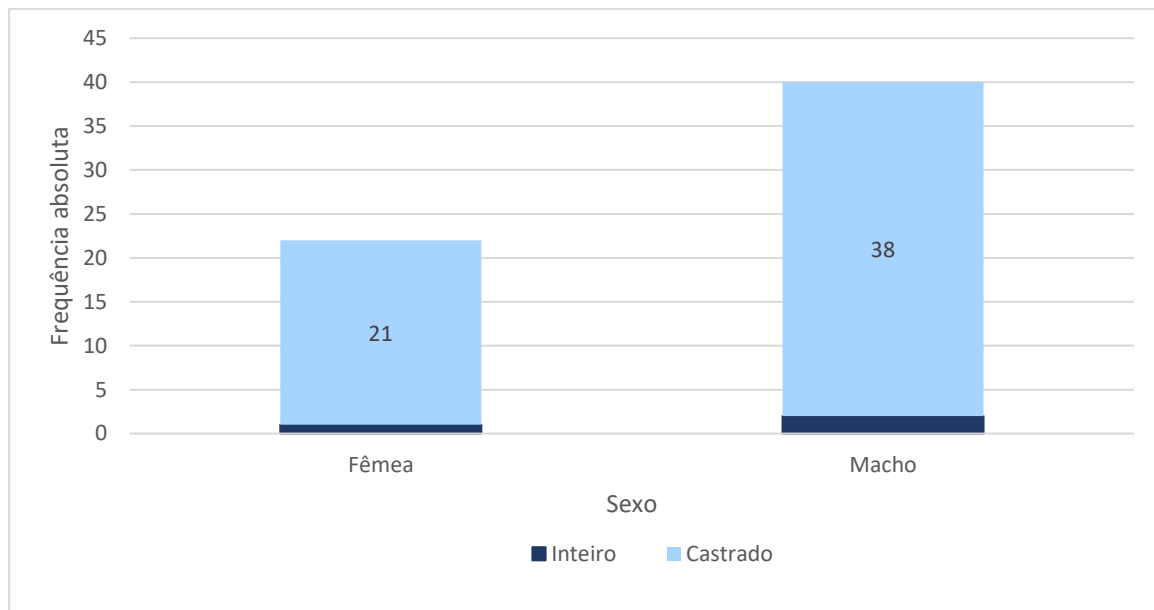
2.3. Resultados

A amostra em estudo é composta por 62 gatos com DM diagnosticada no Grupo Hospital do Gato (n=43, 69%) ou diagnosticada noutra CAMV (n=19, 31%).

2.3.1. Sexo e estatuto reprodutivo

Do total da amostra, quarenta pacientes (40/62, 64%) eram machos, dos quais trinta e oito (95%) castrados e dois (5%) inteiros, e vinte e dois (22/62, 36%) eram fêmeas, sendo vinte e uma (95%) esterilizadas e apenas uma (5%) inteira (gráfico 1). Considerando apenas o estatuto reprodutivo dos pacientes da amostra, somente três eram inteiros (3/62, 5%), sendo que os demais cinquenta e nove (59/62, 95%) tinham sido sujeitos a gonadectomia.

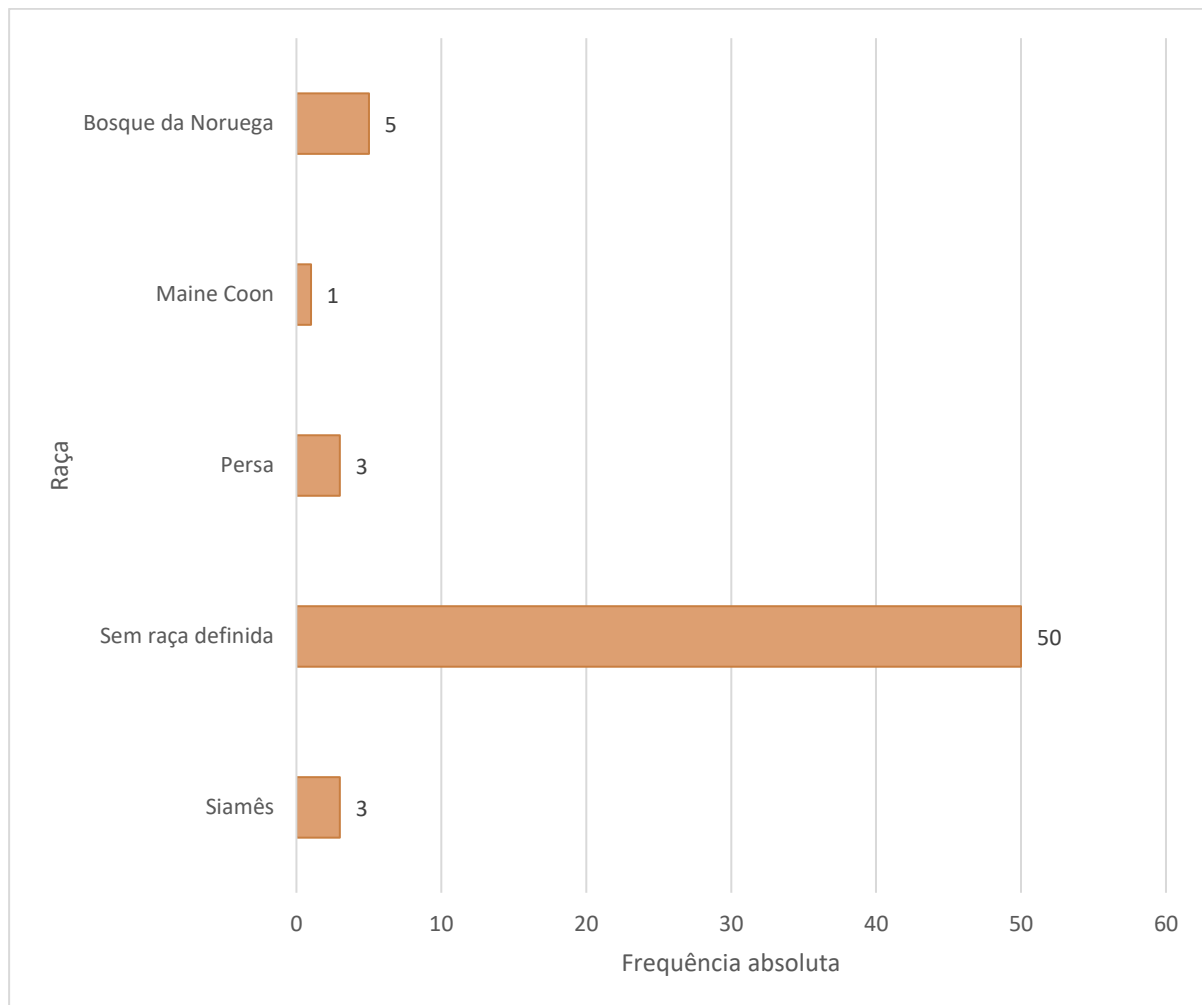
Gráfico 1: Sexo e estatuto reprodutivo da amostra populacional (n=62)



2.3.2. Raça

A maioria dos pacientes não apresentava raça definida (50/62, 80%), existindo ainda cinco pacientes (5/62, 8%) da raça bosques da noruega, três (3/62, 5%) persa, três (3/62, 5%) siamês e um (1/62, 2%) maine coon (gráfico 2).

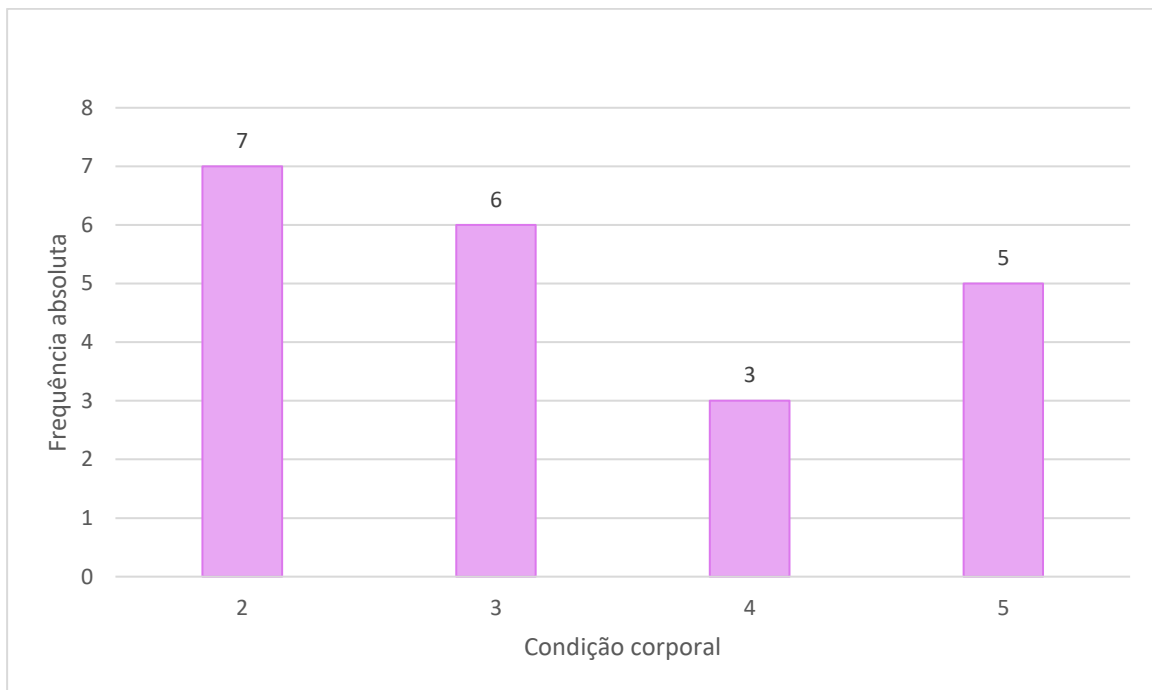
Gráfico 2: Distribuição dos pacientes segundo a raça (n=62)



2.3.3. Condição corporal

Dos 21 pacientes avaliados relativamente à condição corporal, sete (7/21, 33%) apresentavam uma condição corporal de 2/5, seis (6/21, 29%) de 3/5, três (3/21, 14%) de 4/5 e, por fim, cinco (5/21, 24%) de 5/5 (gráfico 3). Pela adaptação da escala pode-se considerar que os valores de 1/5 e 2/5 correspondem a casos de subpeso (n=7, 33%), 3/5 de peso ideal (n=6, 29%), e 4/5 e 5/5 a sobrepeso (n=8, 38%).

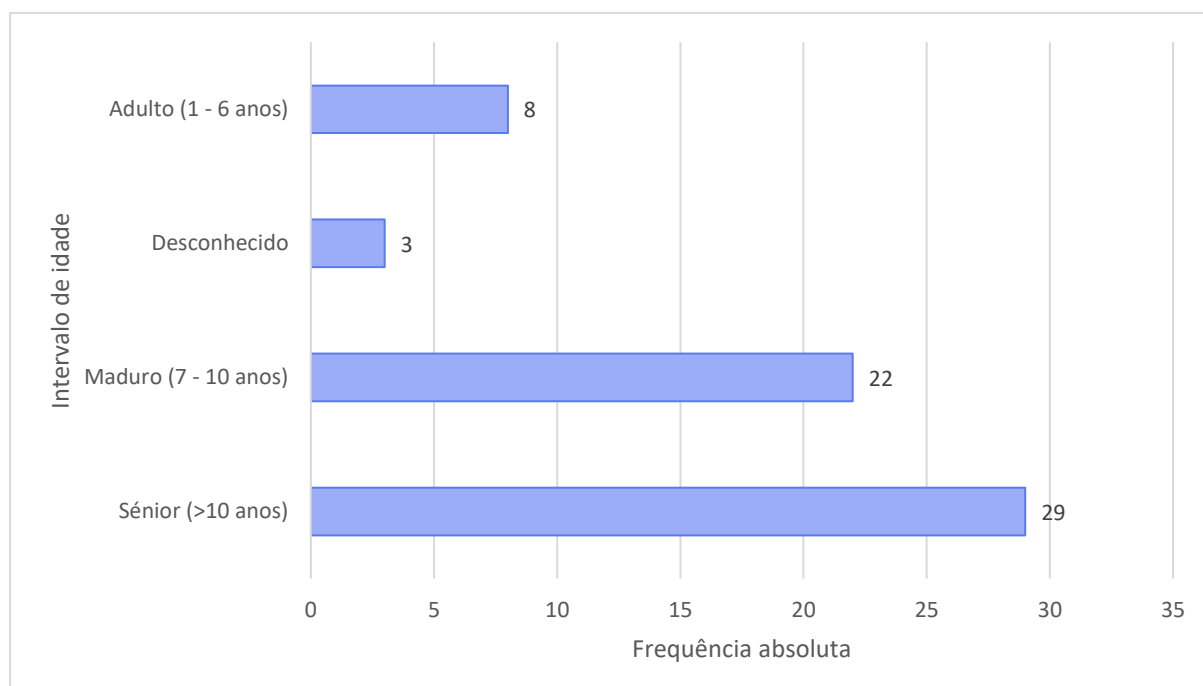
Gráfico 3: Frequência absoluta do valor de condição corporal numa escala ade 1 a 5 (n=21).



2.3.4. Idade

Os pacientes foram agrupados nas faixas etárias descritas por Quimby et al. (2021) relativamente ao momento do diagnóstico de DM, sendo a amostra constituída por oito gatos (8/59, 14%) com idades compreendidas entre 1 e 6 anos, vinte e dois gatos (22/59, 37%) entre 7 e 10, e vinte e nove (29/59, 49%) tinham idade superior a 10 anos quando foram diagnosticados com DM (gráfico 4). Não foi possível determinar a idade de 3 pacientes.

Gráfico 4: Distribuição dos pacientes por faixas etárias no momento do diagnóstico de DM (n=59)



2.3.5. Estilo de vida

Setenta e sete por cento viviam exclusivamente no interior de uma habitação (n=30, 30/39). Não foi possível determinar o estilo de vida de 23 gatos da amostra.

2.3.6. Alimentação

Foi possível aferir o tipo de alimentação de 39 pacientes, dos quais onze (28%) realizavam uma dieta exclusiva em alimentos secos, e vinte e oito (72%) realizavam uma dieta mista de alimento seco e húmido. Destes 28, treze (46%) comiam húmidos todos os dias. No entanto, não foi possível averiguar a marca ou linha (como por exemplo ração fisiológica ou renal).

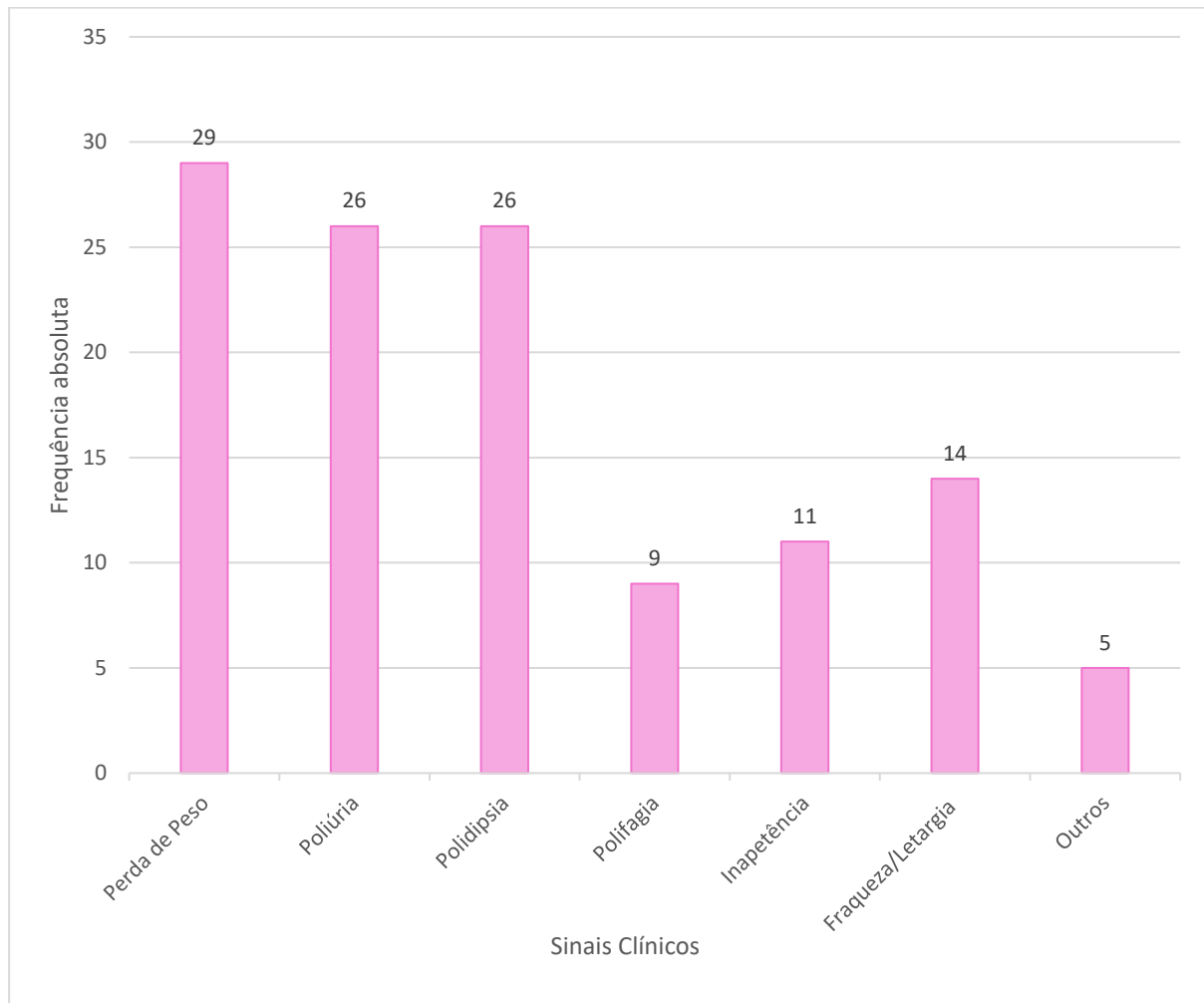
Dos pacientes com condição corporal de 5/5, considerados obesos, foi possível determinar o tipo de alimentação em 4, dos quais um (25%) alimentava-se de ração seca e ração húmida diariamente, e os demais três pacientes (75%) realizavam uma dieta exclusivamente de ração seca.

2.3.7. Sinais clínicos

O sinal clínico relatado pelos cuidadores com maior frequência foi perda de peso (n=29, 24%), seguido de poliúria e polidipsia (cada um com uma frequência absoluta de 26, e relativa de 22%), fraqueza ou letargia (n=14, 12%), inapetência (n=11, 9%) e polifagia (n=9,

7%). Cinco (4%) dos gatos apresentaram-se a consulta sem sinais clínicos relacionados com DM, sendo o estímulo iatrotópico a realização de consulta de rotina, ou outro motivo não relacionado com a DM, e em 12 pacientes não foi possível determinar quais os sinais clínicos relatados pelos cuidadores (gráfico 5).

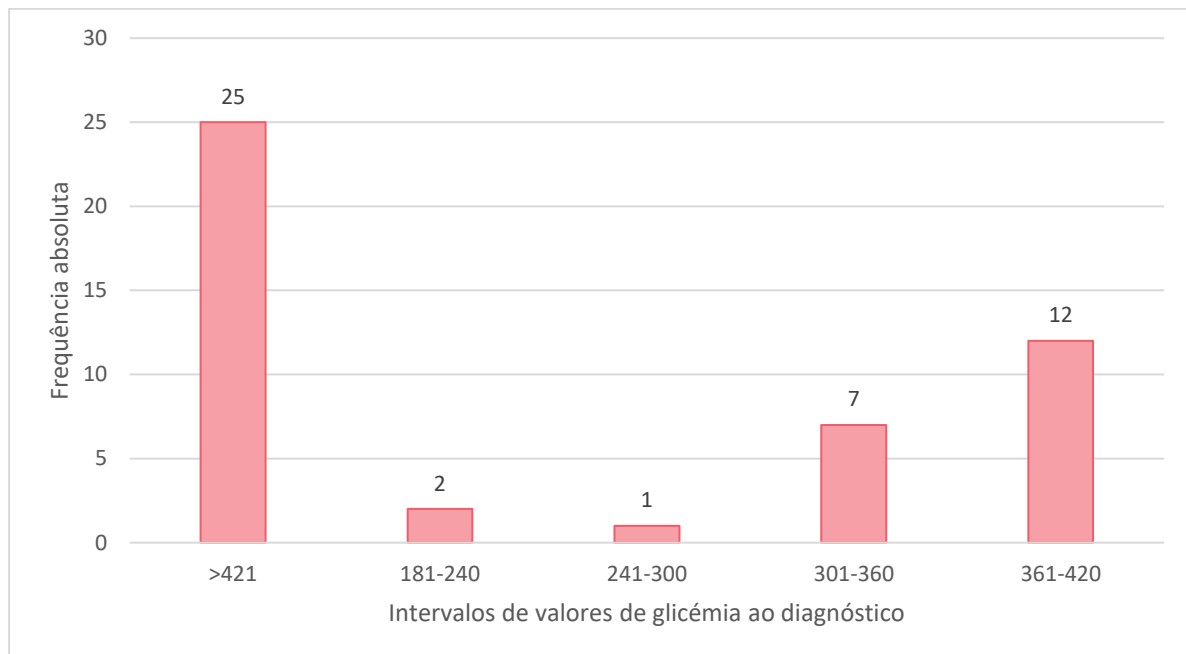
Gráfico 5: Frequência absoluta dos sinais clínicos relatados pelos cuidadores (n=120)



2.3.8. Glicémia

Dos quarenta e sete pacientes em que foi possível obter um valor de glicémia ao diagnóstico, vinte cinco (53%) apresentaram valores superiores a 420 mg/dL, doze (26%) apresentaram valores entre 361 e 420, sete (15%) entre 301 e 360, um (2%) entre 241 e 300 e dois (4%) entre 181 e 240 (gráfico 6). Em quinze dos gatos não foi possível obter o registo do valor de glicémia ao diagnóstico.

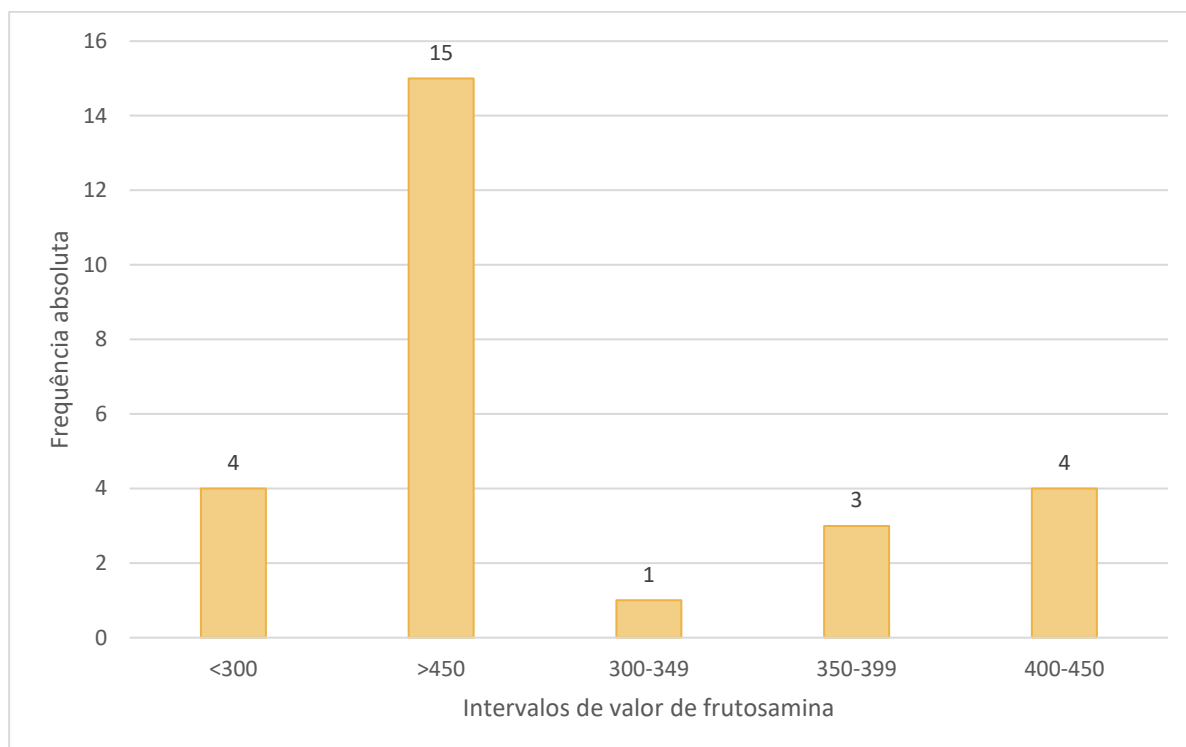
Gráfico 6: Frequência absoluta dos intervalos do valor de glicémia ao diagnóstico (n=47)



2.3.9. Frutosamina

Existe registo de valores de frutosamina sérica no momento do diagnóstico relativamente a vinte sete gatos, dos quais quatro (15%) apresentaram um valor inferior a 300 micromol/L, um (4%) entre 300 e 349 micromol/L, três (11%) entre 350 e 399 micromol/L, quatro (15%) entre 400 e 450 micromol/L e, por fim, quinze (55%) pacientes apresentaram um valor superior a 450 micromol/L (gráfico 7). O valor de referência normal indicado pela IDEXX é de 191 a 349 micromol/L. Desta forma, vinte e dois gatos (81%) apresentaram um valor de frutosamina aumentado. Os demais foram diagnosticados com DM pelo resultado de outros parametros, nomeadamente valores de glicémia aumentados e a presença de glicosúria.

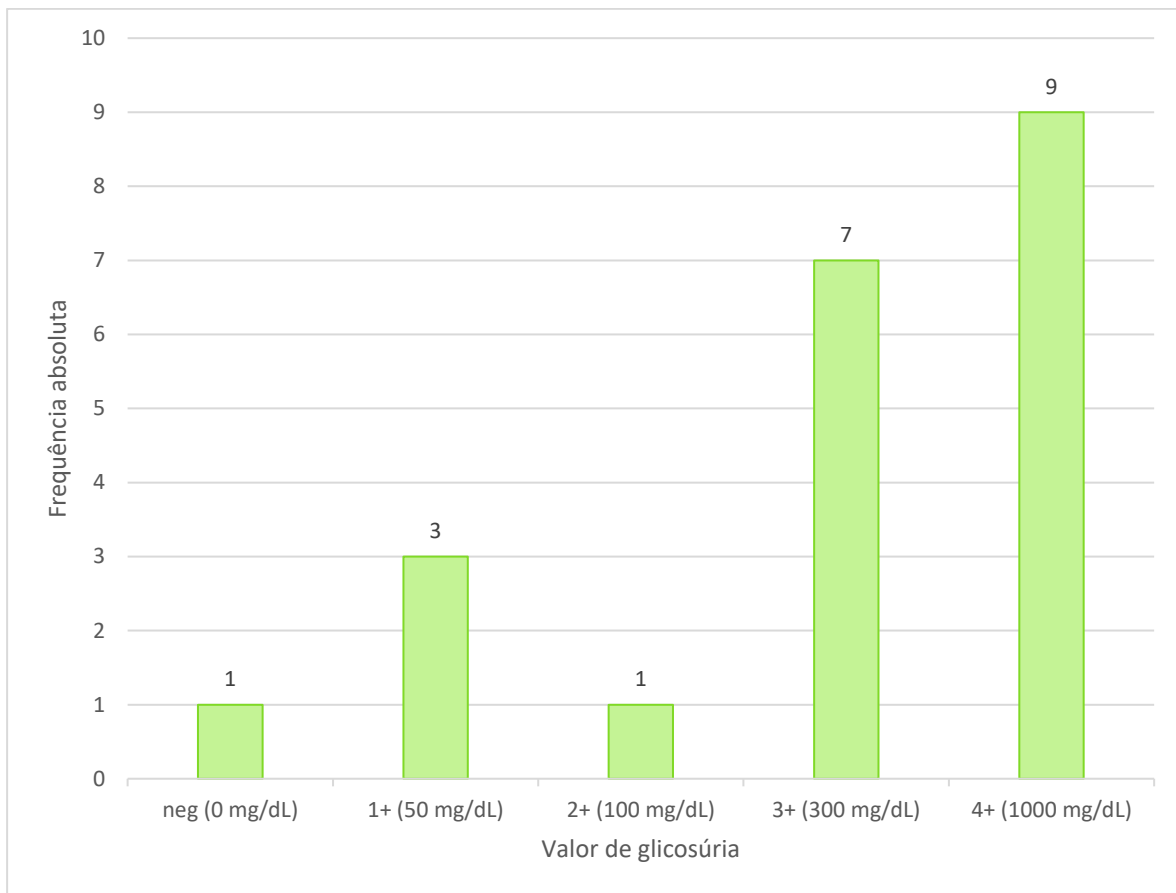
Gráfico 7: Frequência absoluta dos intervalos do valor de frutossamina ao diagnóstico (n=27)



2.3.10. Glicosúria

Um paciente (5%) não apresentou glicosúria no momento do diagnóstico da doença, três (14%) apresentaram glicosúria 1+ (correspondente a 50 mg/dL), um paciente (5%) apresentou 2+ (100 mg/dL), sete (33%) apresentaram 3+ (300 mg/dL) e 9 (43%) apresentaram 4+ (1000 mg/dL) (gráfico 8). Não foi possível obter registro do valor em 36 pacientes, e esta análise não foi realizada em 5 casos.

Gráfico 8: Frequência absoluta dos valores de glicosúria ao diagnóstico (n=21)

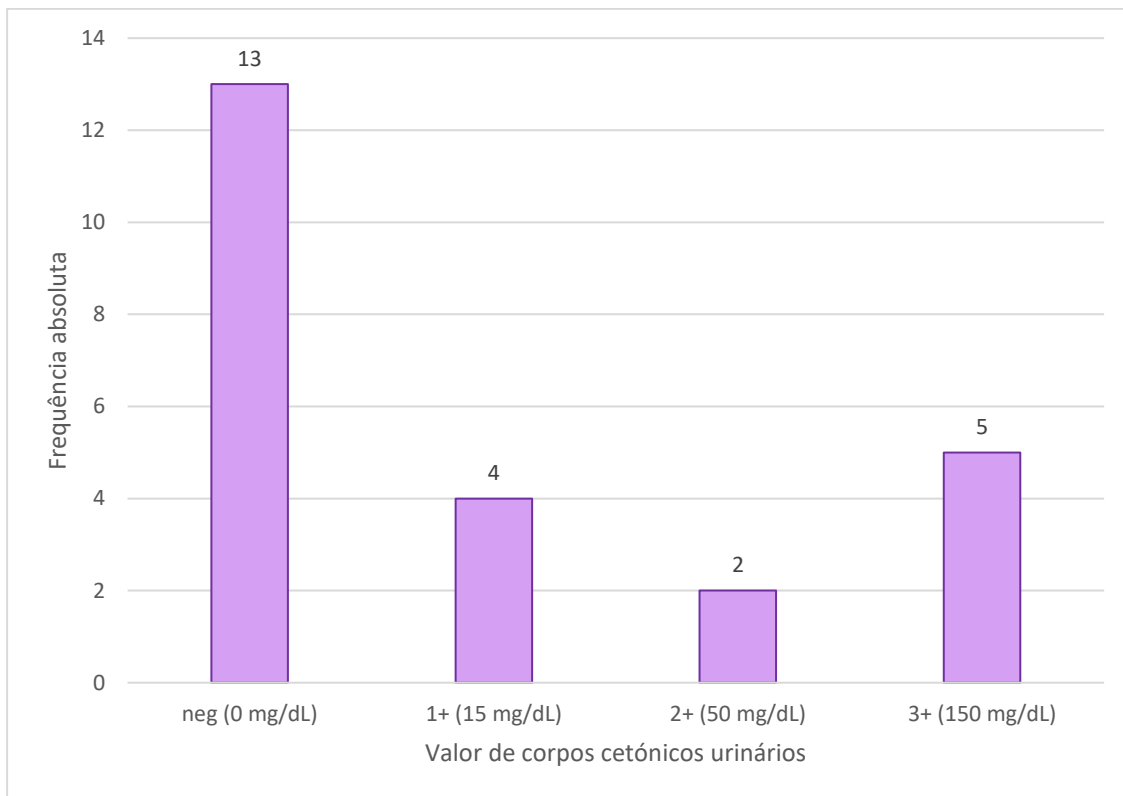


2.3.11. Cetonúria

A existência de cetonúria foi avaliada pela mesma metodologia que a avaliação da glicosúria, já que as referidas tiras de urina analisam vários parâmetros em simultâneo. Não existia evidência da presença de corpos cetônicos na urina de treze pacientes (54%) e onze (46%) apresentaram cetonúria. Quatro gatos (17%) apresentaram um valor de 1+ (correspondente a 15 mg/dL), dois (8%) de 2+ (50 mg/dL), e cinco (21%) de 3+ (150 mg/dL) (gráfico 9). Em 5 casos não foi realizada, e em 33 casos não foi possível determinar a sua realização.

Dos pacientes com cetonúria em que se conhecem os sinais clínicos relatados pelos cuidadores (n=8), quatro (50%) não foram descritos como demonstrar fraqueza, sendo que um destes (12%) apresentou-se a consulta por razões não relacionadas com DM.

Gráfico 9: Frequência absoluta dos valores de cetonúria ao diagnóstico (n=24)



2.3.12. Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1

O valor de IGF-1 foi determinado em 3 gatos após início da insulinoterapia (em um caso 18 dias após, noutro caso 4 meses e, no último, mais de 1 ano após), tendo sido obtido um valor abaixo do considerado para o diagnóstico de acromegália em todos os casos (100%). Os valores obtidos foram 507,0 ng/mL, 406,0 ng/mL e 103,0 ng/m.

2.3.13. Doenças concomitantes

Em oito pacientes não foi possível averiguar se existiam doenças concomitantes, por esta informação não constar nas fichas clínicas. Dos demais cinquenta e quatro, em sete (13%) não foram detetados fatores diabetogênicos, e em quarenta e sete pacientes (87%) estava presente pelo menos um.

Foi diagnosticada doença periodontal em vinte sete pacientes (31%) dos cinquenta e quatro em que foi possível obter informação clínica relativamente a doenças concomitantes. Em sete casos (13%) existia a suspeita de pancreatite. A doença renal crônica e suspeita de outra doença não identificada tiveram, cada uma, uma frequência absoluta de seis (11%). Cinco pacientes (9%) tinham neoplasia, e outros cinco (9%) obesidade. A osteoartrite estava presente em quatro casos (7%). Hipertireoidismo, cistite bacteriana, triadite, FIV e outra doença

inflamatória ocorreram, cada uma, em três casos (6%). Existia ainda um paciente (2%) com piómetra e um paciente (2%) com conjuntivite (gráfico 10).

Gráfico 10: Frequência absoluta das doenças concomitantes (n=88)

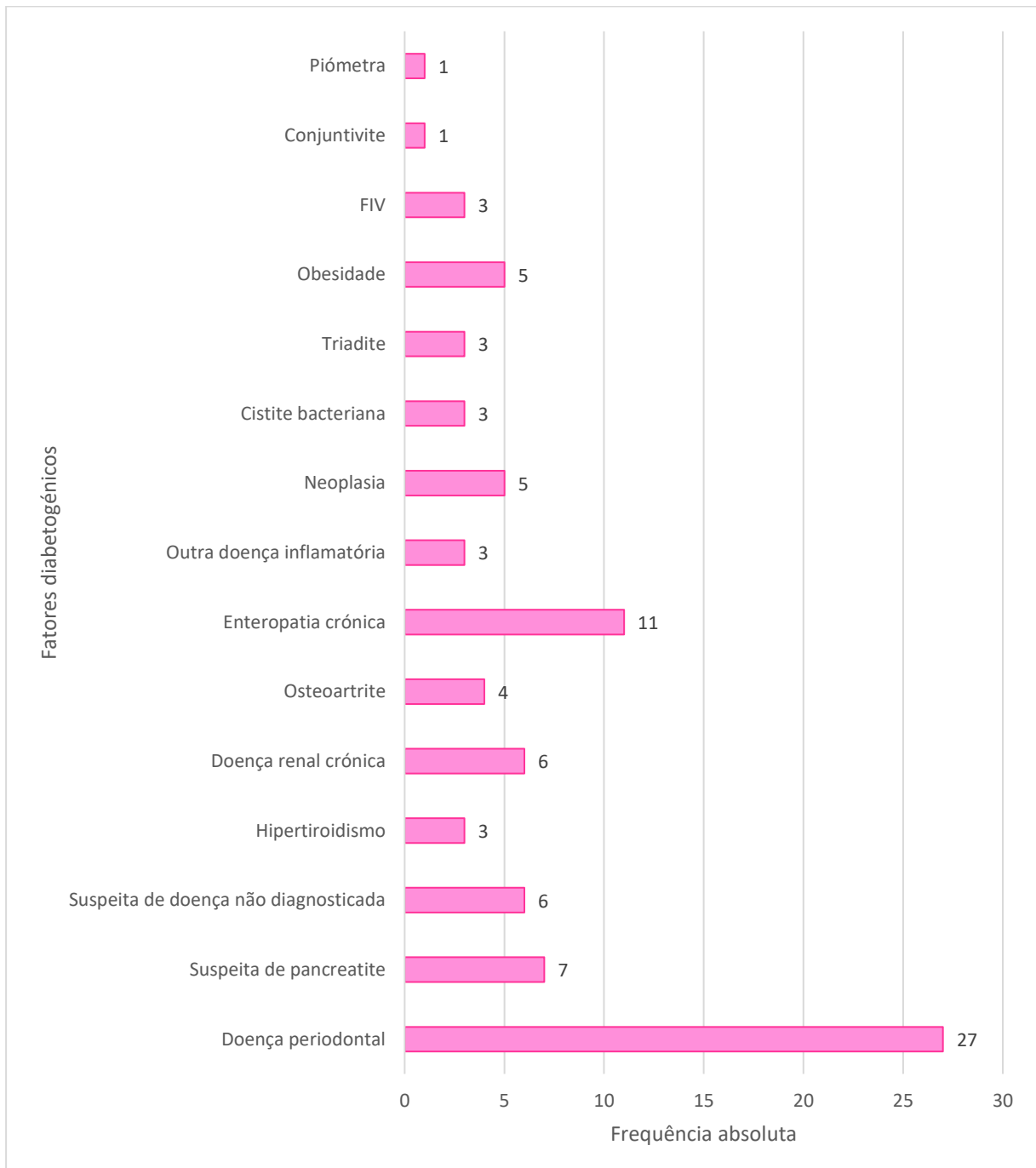


Tabela 2: Frequências das doenças concomitantes (n=88)

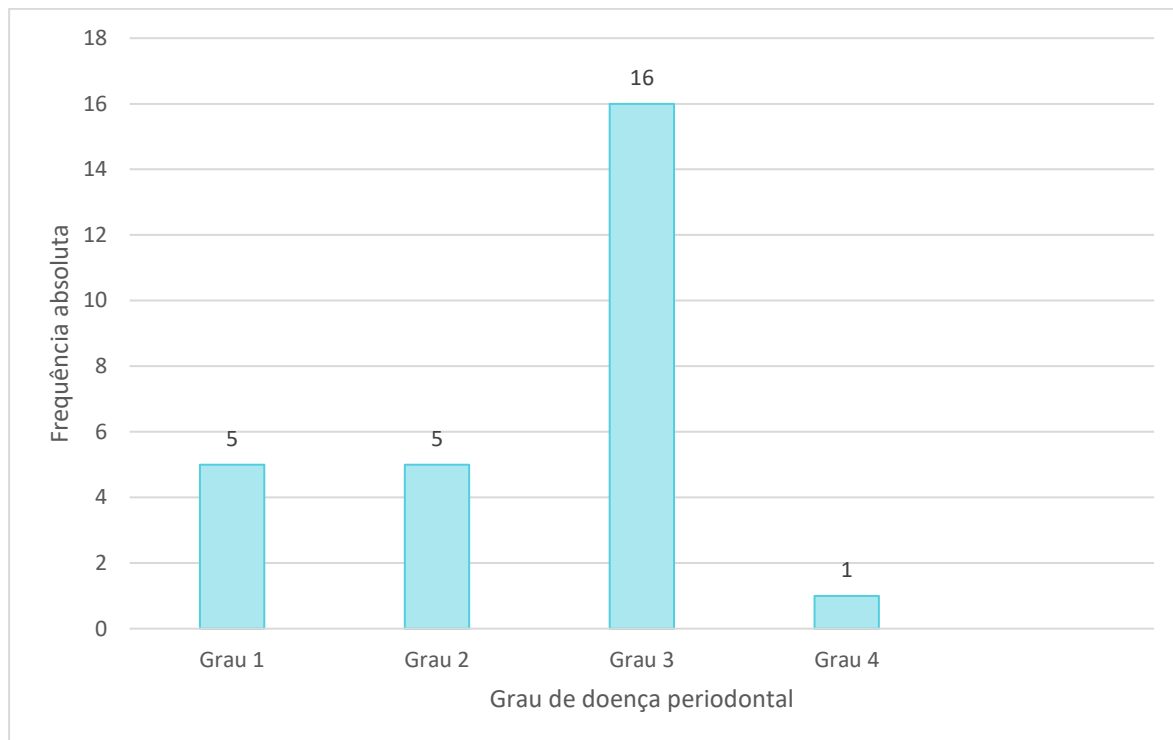
Doença concomitante	Frequência absoluta	Frequência relativa do total de doenças (n=88) (%)	Frequência relativa de pacientes com a doença concomitante (n=54) (%)
Piômetra	1	1,1	2
Conjuntivite	1	1,1	2
FIV	3	3,4	6
Obesidade	5	5,7	9
Triadite	3	3,4	6
Cistite bacteriana	3	3,4	6
Neoplasia	5	5,7	9
Outra doença inflamatória	3	3,4	6
Enteropatia crônica	11	12,5	20
Osteoartrite	4	4,5	7
Doença renal crônica	6	6,8	11
Hipertiroidismo	3	3,4	6
Suspeita de doença não diagnosticada	6	6,8	11
Suspeita de pancreatite	7	8,0	13
Doença periodontal	27	30,7	50

2.3.13.1. Doença periodontal

Dos 54 casos em que foi possível averiguar a presença de doenças concomitantes, vinte sete (50%) apresentavam doença periodontal.

A classificação da doença periodontal no momento do diagnóstico de diabetes foi feita em quatro graus, com base em Perry and Tutt (2015), e de acordo com esta referência, os graus 1 e 2 da doença ocorreram, cada um, em cinco pacientes (19%). Dezasseis pacientes (59%) apresentaram grau 3 e houve apenas um caso (3%) de grau 4 (gráfico 11).

Gráfico 11: Frequência absoluta dos graus de doença periodontal (n=27)



2.3.13.2. Pancreatite

2.3.13.2.1. Imunorreatividade da lipase pancreática específica felina

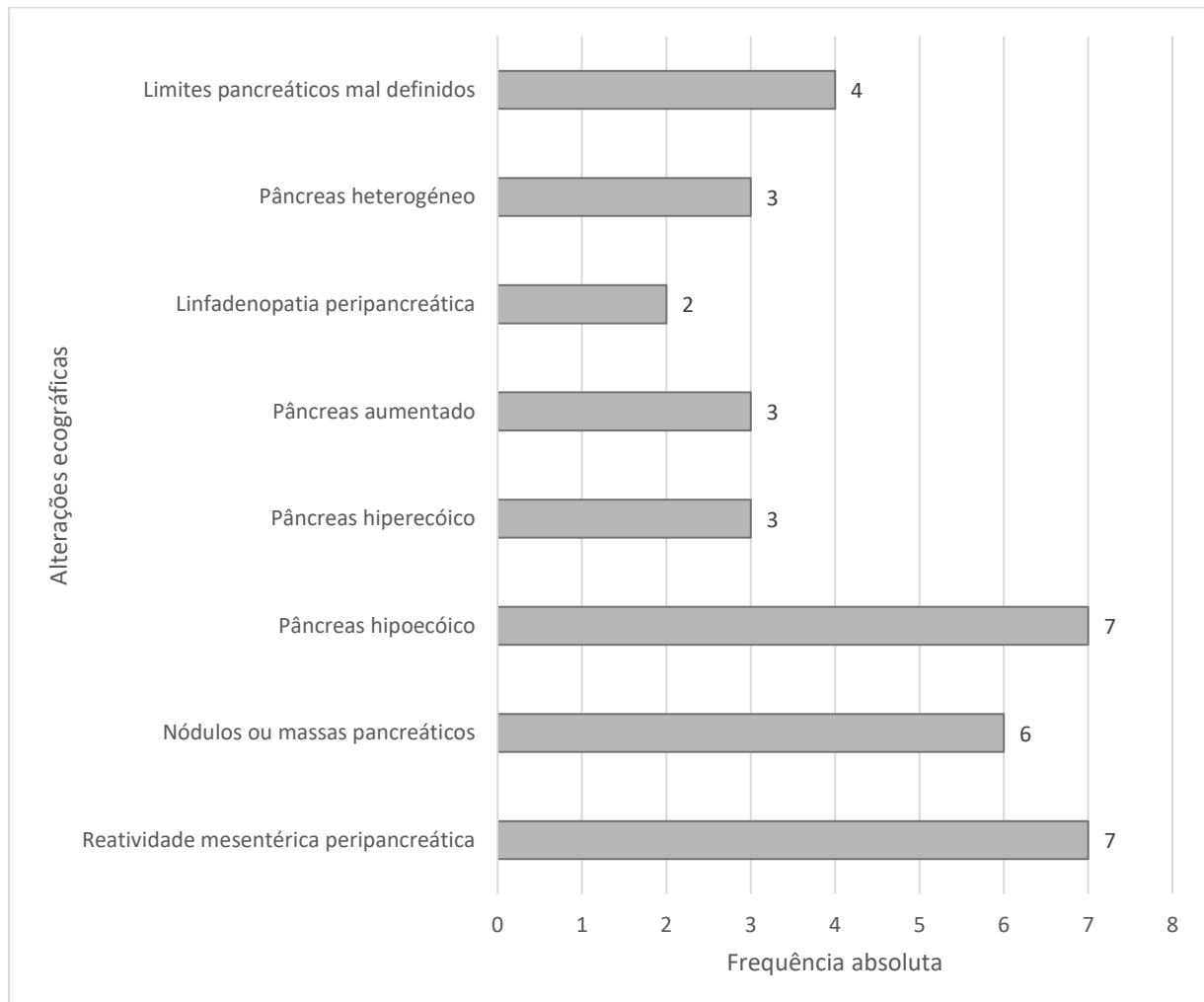
Foi avaliada a imunorreatividade da lipase pancreática específica felina (fPLI) em 3 gatos, não existindo registo desta análise nos demais casos. Um paciente (33%) apresentou um valor aumentado, e os outros dois (67%) normal. Em um dos casos não existe registo de realização de ecografia abdominal, e nos outros dois (incluindo o caso em que a fPLI estava aumentada) estavam presentes sinais ecográficos compatíveis com pancreatite.

2.3.13.2.2. Ecografia abdominal

Foi realizada ecografia abdominal em 29 pacientes, dos quais 22 (76%) apresentavam sinais ecográficos que justificam a suspeita de pancreatite, de acordo com Mattoon and Nyland (2014) e Penninck and d'Anjou (1991). Os sinais mais reportados foram reatividade mesentérica peripancreática e pâncreas hipoecóico, cada um com uma frequência absoluta de sete (19%), seguidos de nódulos ou massas pancreáticas, que foram observadas em seis casos (16%). Os demais sinais ecográficos observados, e que tiveram menor frequência, foram limites pancreáticos mal definidos, pâncreas heterogêneo, linfadenopatia

peripancreática pâncreas aumentado de tamanho, pâncreas hiperecótico, e estão discriminados no gráfico 12.

Gráfico 12: Frequência absoluta das alterações ecográficas compatíveis com pancreatite (n=37)



2.3.14. Diabetes Mellitus iatrogénica

Em três casos (3/62, 5%) houve suspeita de desenvolvimento de DM iatrogénica secundária à administração de corticosteróides. Em um dos casos tratava-se da administração de acetonido de triancinolona, e nos outros dois de prednisolona. Em todos os pacientes, este tratamento teve uma duração superior a 4 semanas antes do estabelecimento de DM.

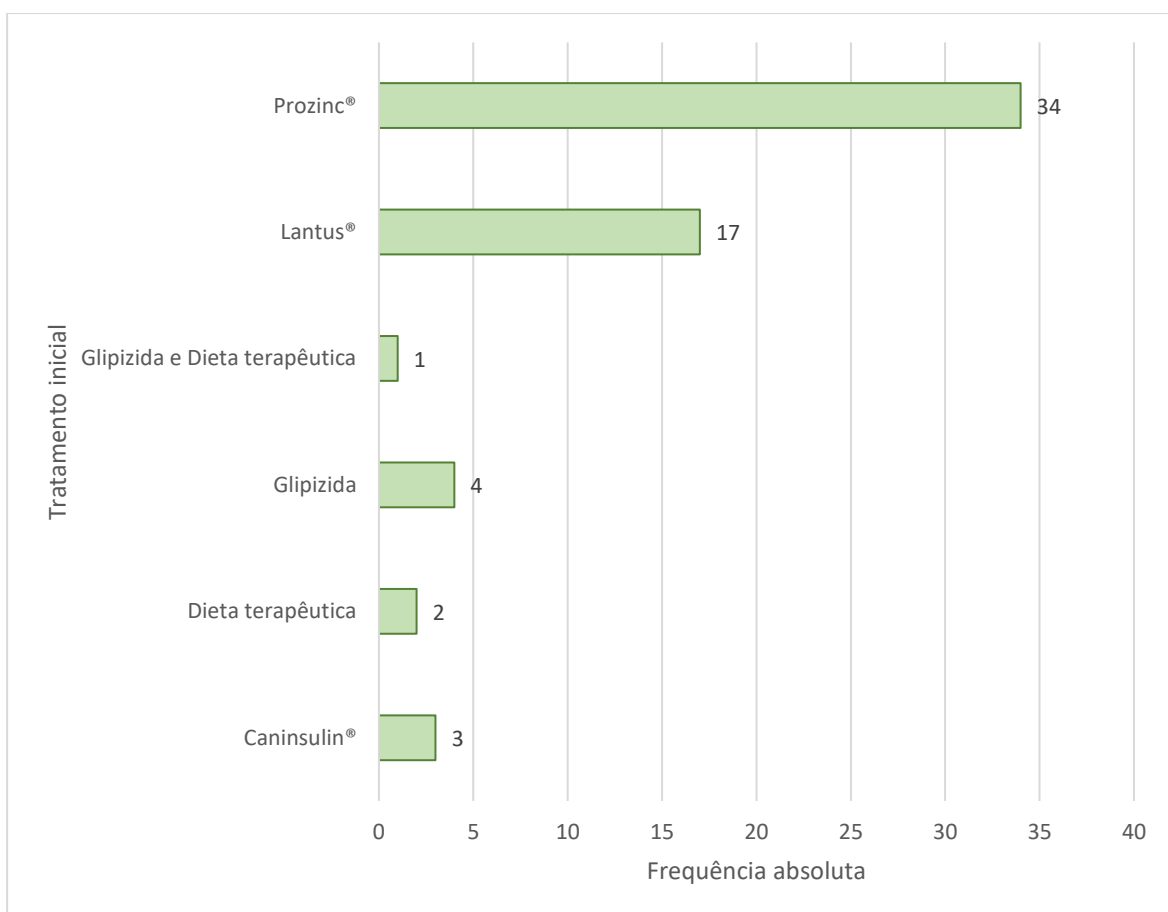
2.3.15. Tratamento

2.3.15.1. Terapêutica inicial

A maioria dos pacientes iniciou terapêutica com insulina Prozinc® (n=34, 56%). A insulina Lantus® foi o segundo tratamento mais prescrito (n=17, 28%). Caninsulin® foi utilizada em três pacientes (5%). Seis pacientes (10%) não iniciaram insulino terapia numa fase inicial, sendo que quatro (6%) apenas foram medicados com glipizida, dois (3%) com dieta terapêutica, e um (2%) com a associação de ambas. Em um caso não foi possível determinar a terapia inicial (gráfico 13).

Um dos casos clínicos em que o gato iniciou o tratamento apenas com a dieta terapêutica, teve essa decisão tomada por parte dos detentores, que iriam estar ausentes do país e não se iriam acompanhar do paciente, tendo havido resistência em iniciar a insulino terapia apenas pela *petsitter* e na ausência de uma monitorização atenta. Este paciente não chegou a iniciar insulino terapia, e faleceu menos de 1 mês após o diagnóstico.

Gráfico 13: Frequência absoluta das diferentes terapêuticas instituídas inicialmente (n=61)



2.3.15.2. Alteração do plano terapêutico

Houve necessidade de alteração de terapia em oito pacientes (8/61, 13%), dos quais quatro (4/8, 50%) transitaram de insulino terapia com Lantus®, para Prozinc®. Um gato (1/8, 12,5%) passou de Caninsulin® para Lantus®, tendo ocorrido o inverso em um outro paciente (1/8, 12,5%). Um gato (1/8, 12,5%) que iniciou Prozinc® passou a ser tratado com Lantus®, e um paciente (1/8, 12,5%) que apenas iniciou terapia dietética iniciou posteriormente insulino terapia com Lantus®. O segundo gato que tinha iniciado apenas dieta terapêutica faleceu em menos de um mês.

2.3.16. Remissão diabética

Ocorreu a reversão da doença em cinco pacientes (5/62, 8%). Desses cinco casos, um (1/5, 20%) manteve-se em remissão, não tendo ocorrido recidiva da doença, e o animal estava vivo até à data de recolha dos dados. Dois pacientes (2/5, 40%) voltaram a apresentar sinais clínicos de doença, dos quais, em um caso (1/2, 50%) menos de 6 meses após estabelecimento de remissão, e noutro (1/2, 50%) menos de 2 anos após. Não foi possível determinar se dois (2/5,40%) dos cinco pacientes que entraram em remissão, assim permaneceram, ou se sofreram relapso.

Dos três casos de suspeita de DM iatrogénica mencionados anteriormente, dois (2/3, 67%) entraram em remissão diabética. Destes dois, um (1/2, 50%) permaneceu em remissão até à data de recolha dos dados e outro (1/2, 50%) desconhece-se se voltou a ter sinais clínicos de doença

2.3.17. Desfecho clínico e causa de morte

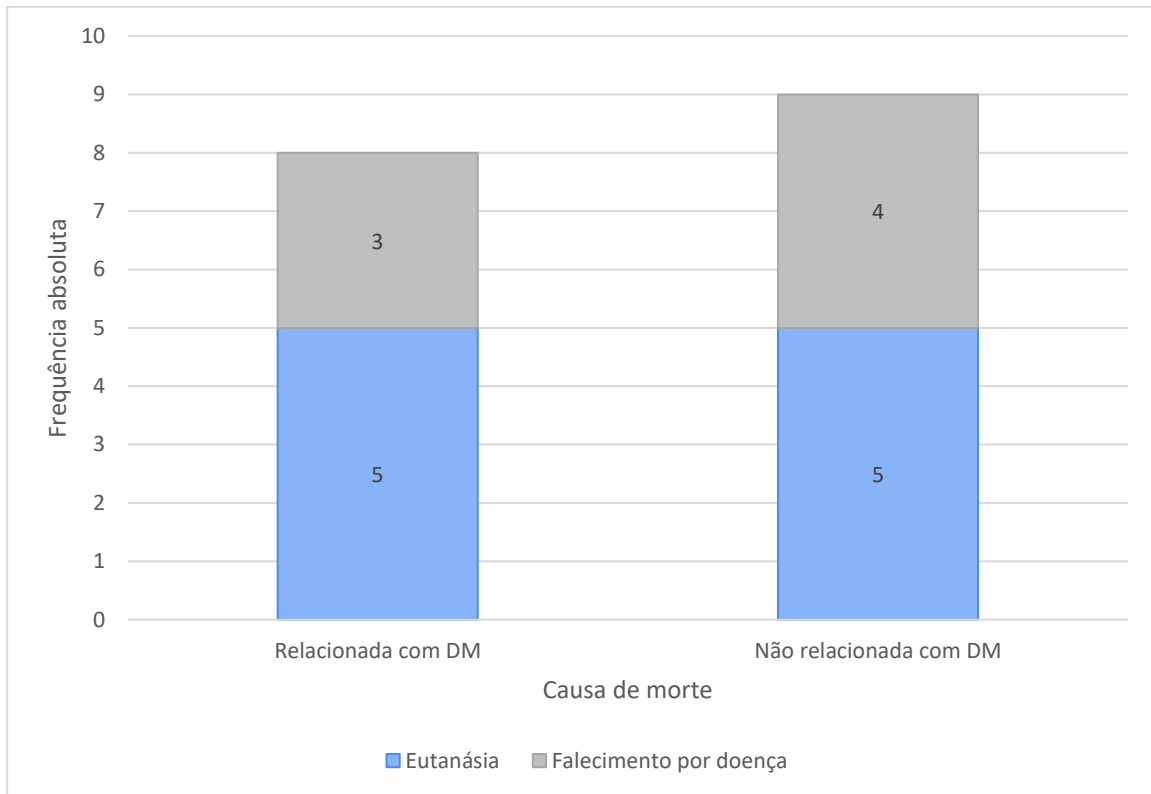
Não foi possível determinar o desfecho clínico de cinco pacientes (5/62, 8%).

Dos cinquenta e sete pacientes em que este é conhecido, trinta e um estavam vivos no momento da recolha dos presentes dados, sendo a taxa de sobrevivência 54% (31/57).

Vinte seis pacientes (26/57, 46%) já teriam falecido.

Conhece-se a causa de morte de dezassete pacientes, estando em oito casos (8/17, 47%) relacionada com a DM e suas complicações, quer por eutanásia (n=5, 5/8, 62,5%) ou falecimento pelas complicações decorrentes da doença (n=3, 3/8, 37,5%). Os demais nove pacientes (9/17, 53%) faleceram ou foram eutanasiados por razões não relacionadas com a DM (gráfico 14).

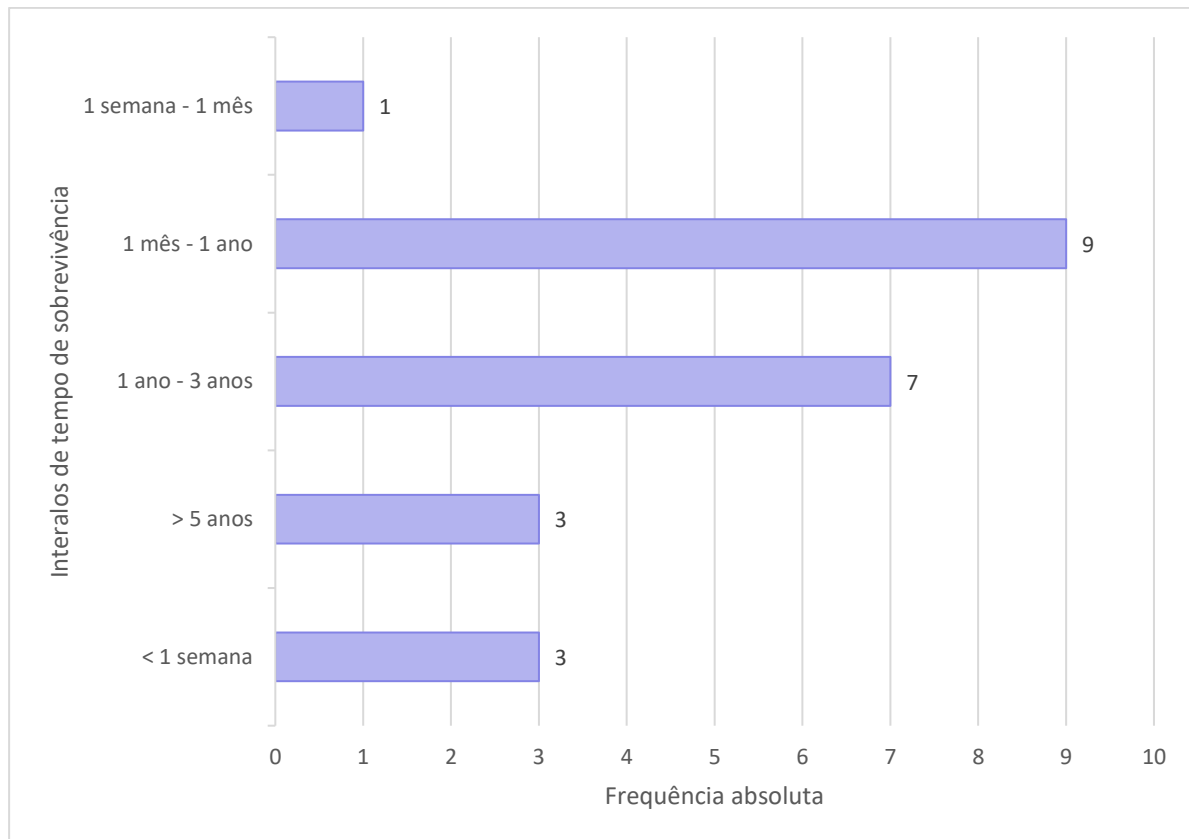
Gráfico 14: Frequência absoluta das causas de morte dos pacientes falecidos (n=17)



2.3.18. Tempo de sobrevivência

Considerando o total da amostra, trinta e um pacientes (50%) estavam vivos no momento da recolha dos dados, vinte e seis (42%) haviam falecido, e desconhecia-se o estado de cinco casos (8%). Não foi possível averiguar o tempo de sobrevivência de três dos vinte e seis falecidos (12%). Assim, este foi calculado nos demais vinte e três pacientes da amostra (37%). Destes, três pacientes (3/23, 13%) sobreviveram menos de 1 semana após o diagnóstico de DM, um (1/23, 4%) sobreviveu entre 1 semana e 1 mês, nove (9/23, 39%) sobreviveram entre 1 mês e 1 ano, sete (7/23, 31%) entre 1 e 3 anos, e três (3/23, 13%) sobreviveram mais de 5 anos (gráfico 15).

Gráfico 15: Frequência absoluta do tempo de sobrevivência dos pacientes falecidos em intervalos de tempo (n=23)



2.4. Discussão

O presente estudo é constituído apenas por um grupo de gatos doentes, não contemplando um grupo controlo. Pelo seu carácter retrospectivo, não foi possível obter informações sobre os casos que estivessem omissas da ficha clínica. Posto isto, a frequência relativa das diversas variáveis calculadas na secção dos resultados pode não corresponder à realidade da casuística no Grupo Hospital do Gato.

Na população em análise existem mais pacientes machos, representando 64% da amostra, do que fêmeas. Este valor está em consonância com os dados bibliográficos existentes, nomeadamente com Lederer et al. (2009) que descreve que 60 a 70% dos pacientes com DM felina são machos.

A elevada percentagem de pacientes sujeitos a gonadectomia (95%) pode prender-se com o facto de a maioria dos pacientes do Grupo Hospital do Gato terem passado por este processo, por incentivo dos clínicos, e não por existir uma predisposição maior ao desenvolvimento da doença por parte dos gatos castrados e gatas esterilizadas. No entanto, na ausência de um grupo controlo, não é possível confirmar ou refutar a presente hipótese.

A vasta maioria dos gatos não apresentava raça definida (80%). Pode ser aplicada à raça a mesma linha orientadora de pensamento mencionada anteriormente, relativamente à elevada percentagem de pacientes com gonadectomia, em particular relativamente aos pacientes sem raça definida e aos pacientes sujeitos a gonadectomia, já que a amostra está enviesada por a maioria dos pacientes acompanhados no Grupo Hospital do Gato não apresentarem raça definida. Também existe a possibilidade de os pacientes caracterizados como da raça siamês não pertencerem, de fato, a esta raça, mas serem gatos domésticos com pelagem de cor semelhante aos primeiros. Em caso afirmativo, a raça siamesa pode estar sobre representada.

Seria interessante avaliar a presença do polimorfismo no gene “melanocortin 4 receptor”, relacionado com o excesso de peso, nos pacientes classificados como não tendo raça definida que se enquadrassem na descrição de gato doméstico de pêlo curto, já que nestes está relatada uma associação entre o polimorfismo mencionado e a ocorrência de DM felina (Forcada et al. 2014). No entanto, esta informação não estava disponível para nenhum dos pacientes da amostra, já que é pouco acessível e não aparenta ter utilidade prática no manejo da doença.

Considerando a escala de 1 a 5 utilizada neste estudo para avaliar a condição corporal dos pacientes, a categoria com maior representação é a de sobrepeso, com uma frequência relativa de 38%, estando de acordo com o descrito na bibliografia, já que o excesso de peso e obesidade são fatores de risco para o desenvolvimento de DM felina pelo aumento da resistência à insulina (Appleton et al. 2001). Ainda existiu uma representação importante das outras duas categorias, estando 33% dos pacientes abaixo do peso ideal e 29% com o peso ideal.

Relativamente aos pacientes abaixo do peso ideal, a sua proporção pode ser explicada pelo decorrer da doença causar perda de peso, e a possibilidade de alguns pacientes serem diagnosticados num estadio avançado, apoiado por 46% dos pacientes apresentarem cetonúria ao diagnóstico (Little and Baral 2024). Existe também a possibilidade de estarem outros fatores diabetogénicos em curso nestes pacientes, bem como nos pacientes com condição corporal ideal, já que se trata de uma doença complexa influenciada por fatores genéticos, ambientais e patogénicos. Nestes casos, a doença pode ser mais grave ou ter uma progressão mais rápida, não existindo tempo para uma perda de peso acentuada (Rand and Gottlieb 2017). Em suma, os pacientes recentemente diagnosticados com DM tendem a não apresentar um índice de condição corporal ideal.

No momento do diagnóstico a maioria dos pacientes tinha mais de 6 anos de idade (86%), estando em concordância com o descrito na bibliografia de acordo com O'Neill et al. (2016).

A maioria dos pacientes vivia exclusivamente no interior de uma habitação (77%). Contudo, existe uma boa representatividade do estilo de vida misto (23%) em que os pacientes vivem dentro de uma habitação, mas têm também acesso ao exterior. Poder-se-ia hipotetizar que o acesso à rua diminuiria o risco de obesidade e, conseqüentemente, o risco de desenvolver DM felina. Todavia, os dados não corroboram esta possibilidade, apesar de também não a refutarem, pois estão limitados pela inexistência de um grupo de controle que permita avaliar a proporção deste estilo de vida na população dos doentes do Grupo Hospital do Gato, ainda que seja estimada como inferior aos pacientes exclusivamente de interior.

A elevada percentagem de pacientes alimentados com uma dieta mista (72%) pode dever-se às recomendações dos clínicos neste sentido, e não consistir numa relação de causa-efeito entre alimentação mista e desenvolvimento de DM, nomeadamente atendendo ao fato que, dos 4 pacientes obesos que se conhece o seu tipo de dieta, a maioria (n=3, 75%) alimentavam-se exclusivamente de ração seca.

Todos os sinais clínicos de DM felina descritos na bibliografia por Little and Baral (2024) e Lutz et al. (2019) estiveram presentes na população em estudo, sendo a perda de peso (24%), a poliúria (22%) e a polidipsia (22%) os sinais com maior frequência relativa, seguidos de fraqueza ou letargia (14%), inapetência (9%) e polifagia (7%). No entanto, 4% dos pacientes foram a consulta por outra razão, não tendo os cuidadores reportado nenhum sinal clínico compatível com DM felina. Uma possível justificação para estes casos é a doença ter sido detetada num estadio inicial em que os sinais clínicos ainda não são muito evidentes, ou mesmo que existissem sinais clínicos notórios, os detentores não os detetarem. Por exemplo, numa casa onde habitam vários gatos é mais difícil identificar as alterações comportamentais de cada indivíduo, nomeadamente frequência de micção, quantidade de água ingerida e apetite.

A maioria dos pacientes (53%) apresentava valores de glicémia superiores a 421 mg/dL no momento do diagnóstico de DM, aumentando consideravelmente a suspeita clínica de DM, ainda que exista a possibilidade de se dever a hiperglicémia de stresse, em especial nos pacientes mais sensíveis. O intervalo de valores mais baixo foi de 181 a 240 mg/dL, e teve uma frequência relativa de 4%. Nestes casos, em particular, é imperativo ponderar o diagnóstico de DM felina avaliando outras variáveis, como é o caso da presença de sinais clínicos, a associação de outros testes laboratoriais, e a repetição da medição da glicémia (por exemplo, realizando uma curva de glicémia em casa), nomeadamente para distinguir a doença da ocorrência de hiperglicémia por stresse.

O fato de o Grupo Hospital do Gato ser certificado *Fear Free* e os seus colaboradores adotarem práticas *cat friendly* pode justificar os valores de glicémia mais baixos em alguns pacientes. Estes podem estar numa situação relativamente pouco stressante, quando

comparado com pacientes de outros CAMV sobre os quais foram elaborados os dados bibliográficos (Lutz et al. 2019).

Oitenta e um por cento dos pacientes apresentava um valor de frutossamina aumentado ao diagnóstico. Trata-se de uma ferramenta importante mas, no entanto, não pode ser usada para descartar a possibilidade de doença, notando que, 19% dos casos em que este valor estava disponível na ficha clínica, apresentaram um valor inferior a 349 micromol/L, o limite superior do intervalo de referência normal. Valores de frutossamina dentro do intervalo de referência normal podem então ocorrer em pacientes com DM felina, já que este parâmetro reflete os valores de glicemia no organismo das últimas 2 semanas, ou última semana, de acordo com alguns autores (Link and Rand 2008; Gal et al. 2017; Lutz et al. 2019). O seu valor pode estar dentro do normal em casos de hiperglicemia abaixo de 360 mg/dL, como já vimos ser possível ocorrer em pacientes diabéticos no ponto anterior (Lutz et al. 2019), e em pacientes que padeçam de hipertiroidismo não controlado ou hipoproteinemia (Link and Rand 2008; Gal et al. 2017).

Apesar de, na maioria dos casos existir glicosúria ao diagnóstico, em 5% esta estava ausente. A excreção de glucose na urina ocorre quando a glicemia apresenta valores acima de 250-290 mg/dL, pelo que pode ser aplicado o mesmo raciocínio que foi feito relativamente à frutossamina, pois podem verificar-se valores de glicemia abaixo dos valores mencionados em pacientes diabéticos, não apresentando então glicosúria. Conclui-se, tal como no caso da frutossamina, que é um parâmetro essencial a determinar quando existe suspeita de DM felina, a sua ocorrência não implica necessariamente a existência de doença, nem a sua ausência permite descartar doença (Reinert and Feldman 2016; Rand and Gottlieb 2017).

A presença de ácido acetoacético na urina foi avaliada em 24 pacientes, existindo uma frequência relativa para cetonúria de 46%. É possível que este teste complementar de diagnóstico tenha sido realizado em mais pacientes, mas estar omisso da ficha clínica, por exemplo por apresentar um valor negativo para cetonúria. Esta possibilidade justifica a elevada proporção de casos de cetonúria na amostra, já que apenas se contabilizaram os casos em que existe registo de esta análise ter sido realizada. Por outro lado, um valor negativo para este parâmetro não exclui a possibilidade de estar em curso CAD. A substância avaliada pelas tiras de urina em questão surge, pelo menos, 5 dias após início da deteção de BHB na urina, pelo que seria possível realizar um diagnóstico mais precoce ao avaliar-se a sua presença. Contudo, aparelhos que realizem a sua medição são pouco acessíveis (Link et al. 2013; Little and Baral 2024). Dos pacientes positivos para cetonúria, em que se conhecem os sinais clínicos, 50% não apresentaram fraqueza como queixa relatada pelos detentores, e um paciente (12%) foi a consulta sem apresentar sinais clínicos para DM, de acordo com o seu detentor. Estes dados reforçam a importância de manter uma rotina de avaliação médica

para os pacientes, em especial a partir dos 6 anos de idade, já que os sinais clínicos de doença podem ser subtis ou passar despercebidos.

Três pacientes realizaram a medição de IGF-1 após início da insulinoterapia, tendo-se obtido valores abaixo do considerado para hipersomatotropismo em todos os casos.

Num caso, a colheita de sangue para análise foi realizada 18 dias após início do tratamento. O valor obtido nesta medição foi de 406,0 ng/mL, não ultrapassando o valor estabelecido para o diagnóstico de hipersomatotropismo, mas, por outro lado, encontrando-se acima do valor considerado normal para animais jovens, que não era o caso deste paciente de 6 anos. Pode-se hipotetizar que o período de insulinoterapia prévia não foi suficiente para evitar a ocorrência de um falso negativo. Poderia ser conveniente repetir esta análise posteriormente.

Em outro caso, o período entre o início de insulinoterapia e a recolha da amostra de sangue foi superior a 4 meses e o valor de IGF-1 obtido foi de 103,0 ng/mL, um valor considerado normal para um gato adulto como o paciente, que tinha 6 anos.

O último gato ao qual foi realizada a medição de IGF-1 teve a sua amostra colhida mais de um ano após início do tratamento com insulina. Tratava-se de um gato de 7 anos no momento da colheita e apresentou um valor de 507,0 ng/dL, acima do valor normal para gatos jovens, que não era o caso, mas ainda abaixo do limite a partir do qual se considera acromegália. Pode-se questionar se todos os pacientes com hipersomatotropismo apresentam um valor de IGF-1 sempre acima do valor de referência estabelecido pelo laboratório, existindo a possibilidade de ser apropriado repetir esta análise posteriormente. Em contrapartida, existe a possibilidade de alguns fatores aumentarem o valor de IGF-1, deixando-o acima daquele que seria expectável para um gato de 7 anos que não padeça de hipersomatotropismo, nomeadamente a insulinoterapia que estava a ser realizada há mais de um ano.

Nenhum dos 3 pacientes foi diagnosticado com hipersomatotropismo, porém, o número reduzido de pacientes que realizou esta análise, nomeadamente devido ao seu custo, não permite aferir conclusões relativamente à sua frequência real na amostra.

Quase 90% dos pacientes apresentaram pelo menos uma doença concomitante confirmada, possivelmente constituindo um fator diabetogénico. Isto pode reforçar o papel dos mesmos no desenvolvimento de DM felina, ou, por outro lado, ser uma consequência natural da idade dos pacientes diabéticos, já que estes são adultos e tendem a ter mais de 6 anos.

O fator diabetogénico mais frequente na amostra foi a doença periodontal. Trata-se de uma afeção inflamatória acompanhada de infeção e, como tal, consiste num fator de risco para o desenvolvimento de DM (Niemi 2008; Lutz et al. 2019; Little and Baral 2024).

Dos casos em que foi possível avaliar a presença de doenças concomitantes no momento do diagnóstico de DM, metade (50%) apresentavam doença periodontal. Esta elevada frequência pode ser justificada pela elevada prevalência desta doença nos gatos, pela dificuldade dos cuidadores em detetar sinais da doença em estadios iniciais, e por a amostra ser constituída por gatos adultos, como mencionado no ponto anterior.

Apenas existe registo de avaliação de fPLI em 3 casos, estando aumentado em apenas um. Dos dois casos em que há registo de ecografia abdominal, ambos apresentavam sinais ecográficos compatíveis com pancreatite, sendo que num deles a fPLI estava normal.

Mais de metade (76%) dos casos em que foi feita ecografia existiam sinais ecográficos compatíveis com pancreatite. Esta frequência relativa é superior à obtida no estudo de Zini et al. (2015), em que 31% dos pacientes com DM apresentavam sinais ecográficos compatíveis, e 60% apresentavam pelo menos um método de diagnóstico (ecografia abdominal, fPLI ou DGGR-Lipase) que suportava a suspeita pancreatite. Os clínicos imagiologistas do Grupo Hospital do Gato contam com formação contínua e vários anos de experiência em ecografia de felinos, que se faz acompanhar de uma elevada sensibilidade para as alterações ecográficas mais comuns nos gatos, o que pode explicar a elevada frequência de casos com suspeita de pancreatite com base na ecografia abdominal, já que a sensibilidade desta técnica está dependente do operador (Forman et al. 2021).

Os três casos em que existiu suspeita de DM iatrogénica estavam relacionados com a administração de corticosteroides, durante mais de 4 semanas. Apesar de não existirem dados concretos sobre o número de pacientes do Grupo Hospital do Gato que realizaram corticoterapia por um longo prazo, estima-se empiricamente que seja um valor elevado. Existe a possibilidade de este pequeno número de casos de DM iatrogénica se dever à medição da glicémia antes da realização de qualquer corticoterapia, bem como a sua monitorização ao longo do tratamento. Esta é uma prática padrão dos clínicos no Grupo Hospital do Gato que, caso não fosse realizada, poderia aumentar falsamente o número de casos em que há suspeita de DM induzida pela administração de corticosteroides, pois a doença seria precedente à corticoterapia, e não causada por esta última.

Também a preferência por fármacos com menos efeitos sistémicos sempre que possível pode contribuir para este reduzido número de casos (Little and Baral 2024).

A insulina mais utilizada no tratamento de DM felina no Grupo Hospital do Gato é a Prozinc®, a insulina de medicina veterinária mais indicada para o tratamento de DM felina. A segunda mais utilizada é a Lantus®, também com boa taxa de sucesso terapêutico, mas esta de medicina humana (Lutz et al. 2019). O fármaco glipizida foi prescrito durante alguns anos, mas recentemente deixou de estar disponível em Portugal para medicina veterinária.

A taxa de remissão diabética de uma amostra depende de muitos fatores, nomeadamente a disponibilidade de tempo e dinheiro dos detentores para investirem num plano terapêutico mais intensivo, com o objetivo de tentar atingir reversão da doença. As limitações socioeconómicas, dificuldade em realizar injeções e na obtenção de amostra de sangue para medição de glicémia, bem como a dificuldade em dispor de tempo para a monitorização adequada, podem explicar a baixa percentagem de casos de remissão (8%), dado que a maioria dos pacientes realiza insulino terapia com fármacos que têm elevadas taxas de remissão reportadas (Behrend et al. 2018).

A taxa de sobrevivência obtida neste estudo foi de 54%. Todavia, incluiu pacientes recém diagnosticados, pelo que pode estar falsamente elevada.

Quase metade das mortes (47%) estiveram relacionadas com a DM. Por outro lado, o elevado número de casos de cetoacidose diabética no momento do diagnóstico de DM felina justifica a existência de maior número de mortes nos primeiros dias após o diagnóstico (Cooper et al. 2015; Little and Baral 2024).

Dos pacientes falecidos, 13% sobreviveram menos de 1 semana após o diagnóstico de DM, podendo tratar-se de casos de cetoacidose diabética que não sobreviveram ao internamento.

O período com maior representatividade foi de 1 mês a 1 ano (39%), podendo estar relacionado com a ocorrência de doenças concomitantes, e a sua progressão ter sido agravada pelo desenvolvimento de DM, o aparecimento de doenças concomitantes após o estabelecimento da DM dada a faixa etária preponderante nesta amostra, ou com a dificuldade da realização de insulino terapia ou medição de glicémia em casa.

Como descrito na revisão bibliográfica, os fatores que aparentam estar associados a maior tempo de sobrevivência são a remissão da doença, ausência de diagnóstico de cetoacidose diabética, o consumo de uma dieta pobre em hidratos de carbono, e valores de glicémia mais baixos no momento do diagnóstico e durante o tratamento. É prática padrão no Grupo Hospital do Gato aconselhar os detentores a transitar os seus gatos para uma dieta terapêutica indicada para DM, ou seja, pobre em hidratos de carbono, exceto se houver outra doença que exija maneio nutricional (Little and Baral 2024).

Mais de metade (53%) dos pacientes apresentou um valor de glicémia ao diagnóstico acima de 420 mg/dL. Contudo, ainda existiu um número considerável de pacientes com valores abaixo de 360 mg/dL (21%).

Apesar destas variáveis influenciarem favoravelmente o tempo de sobrevivência, a baixa taxa de remissão (8%) e a elevada incidência de cetonúria no momento do diagnóstico contribuem para a redução do mesmo.

O fato de não ter sido analisado um grupo controle, composto por gatos saudáveis, impossibilitou a avaliação do impacto dos fatores de risco mencionados na bibliografia, relativamente a esta amostra. Também a natureza retrospectiva deste estudo dificultou a elaboração de conclusões, já que em muitos casos existia informação omissa nas fichas clínicas dos pacientes.

Existem ainda procedimentos que teriam sido interessantes avaliar em mais gatos, como é o caso da medição dos valores de IGF-1, fPLI e T4 total.

A realização de ecografia abdominal, ainda que realizada em mais casos, poderia fornecer mais informações, caso houvesse registro da sua realização em todos os pacientes. Ainda a determinação da DGGR-Lipase, que não foi realizada em nenhum caso, poderia permitir aferir dados mais rigorosos sobre a prevalência de pancreatite e a utilidade de cada ferramenta diagnóstica para esta afeção.

2.5. Conclusão

A DM felina é uma doença de elevada importância na prática clínica de medicina felina. A abordagem ao gato diabético deve ser adaptada a cada caso particular. Para tal, o clínico deve conhecer as diferentes estratégias de monitorização e tratamento da doença. A DM tem o potencial para impactar profundamente a vida dos detentores e a relação entre estes e os seus gatos, e o plano de abordagem à doença deve ser adaptado à disponibilidade dos detentores.

Este estudo incidiu sobre uma amostra de 62 gatos diabéticos, sendo a maioria machos castrados, adultos, sem raça definida, com uma condição corporal acima ou abaixo do ideal.

Os sinais clínicos que mais frequentemente precipitaram a ida ao CAMV foram perda de peso, poliúria e polidipsia. A maioria dos gatos apresentaram valores de glicémia ao diagnóstico superiores a 421 mg/dL, no entanto alguns tiveram abaixo de 240 mg/dL.

O valor de frutamina estava elevado na maioria dos pacientes. Não obstante, ainda existiram casos em que estava dentro do intervalo de referência normal, não invalidando o diagnóstico de DM. Verificou-se glicosúria na maioria dos casos, e quase metade dos pacientes sobre os quais existe registro da realização de urianálise apresentavam cetonúria.

A medição da IGF-1 foi realizada em 3 casos, no entanto em nenhum deles se concluiu a existência acromegália.

A maioria dos pacientes apresentava alguma doença concomitante que poderia constituir um fator diabetogénico. A doença periodontal foi a mais frequente, seguida de suspeita de pancreatite.

Em três casos existiu a suspeita de se ter desenvolvido DM iatrogénica secundária à administração de corticosteroides. Destes, dois entraram em remissão, corroborando a hipótese de a doença iatrogénica constituir um fator positivo para a ocorrência de remissão diabética.

O tratamento mais prescrito foi insulina protamina zinco. Com a recente aprovação para comercialização e uso de velaglifoquina na DM felina, seria interessante avaliar a resposta dos pacientes a este fármaco num futuro estudo, já que à data de recolha dos presentes dados esta terapia ainda não era uma opção para os gatos diabéticos.

Aproximadamente metade dos pacientes haviam falecido à data da recolha dos dados. Quase metade destas mortes estiveram relacionadas com a DM. Dos pacientes falecidos, a maioria sobreviveu entre 1 mês e 3 anos. Alguns sobreviveram mais de 5 anos após o diagnóstico da doença.

A elevada frequência de pacientes sujeitos a gonadectomia, sem raça definida e com alimentação mista pode dever-se ao fato de a amostra estar enviesada neste sentido, por a maioria dos pacientes do Grupo Hospital do Gato deterem estas características.

A elevada percentagem de gatos com valores de glicémia relativamente baixos (abaixo de 421 mg/dL) pode dever-se às numerosas medidas colocadas em prática para reduzir o stresse do paciente, associado à visita ao hospital. Por outro lado, a elevada percentagem de gatos que apresentavam cetonúria no momento do diagnóstico pode estar associada ao fato de a realização de urianálise estar omissa em muitas fichas, possivelmente por não apresentar alterações dignas de registo, aumentando assim, falsamente, a percentagem calculada de pacientes com cetonúria.

Ainda relativamente aos exames complementares de diagnóstico, a elevada proporção de pacientes com sinais ecográficos compatíveis com pancreatite pode-se dever à experiência dos médicos veterinários imagiologistas do Grupo Hospital do Gato em ecografia felina, particularmente em alterações imagiológicas do pâncreas, já que a patologia do pâncreas é frequente nesta espécie.

Por fim, é plausível que a baixa proporção de pacientes diabéticos que entraram em remissão diabética esteja relacionada com limitações dos próprios detentores. A realização de um protocolo intensivo com o objetivo de atingir a normoglicémia, de forma a maximizar a probabilidade de o paciente entrar em remissão não é possível para todos os cuidadores. Estes protocolos incluem um maior risco da ocorrência de episódios de hipoglicémia e exigem uma monitorização atenta dos pacientes, no que respeita a sinais clínicos de hipoglicémia, e dos valores de glicémia, várias vezes ao dia. Nos casos em que os gatos passam muitas horas sozinhos, nomeadamente durante o horário de trabalho dos seus cuidadores, a possibilidade da ocorrência de um episódio de hipoglicémia na ausência do detentor é um

fator impeditivo da implementação deste tipo de protocolo de insulino terapia, e reduz a probabilidade de atingir remissão (Little and Baral 2024).

Considerando as limitações da natureza retrospectiva deste estudo, os resultados obtidos estão dentro do esperado considerando a bibliografia existente. As variações observadas podem ser explicadas pelo contexto da vida privada dos detentores e da própria população de doentes do Grupo Hospital do Gato.

BIBLIOGRAFIA

Alt N, Kley S, Haessig M, Reusch CE. 2007. Day-to-day variability of blood glucose concentration curves generated at home in cats with diabetes mellitus. *J Am Vet Med Assoc.* 230(7):1011–7. <https://doi.org/10.2460/javma.230.7.1011>

Anderson JD, Rondeau DA, Hess RS. 2019. Lispro insulin and electrolyte supplementation for treatment of diabetic ketoacidosis in cats. *J Vet Intern Med.* 33(4):1593–1601. <https://doi.org/10.1111/jvim.15518>

Appleton DJ, Rand JS, Sunvold GD. 2001. Insulin sensitivity decreases with obesity, and lean cats with low insulin sensitivity are at greatest risk of glucose intolerance with weight gain. *J Feline Med Surg.* 3(4):211–28. <https://doi.org/10.1053/jfms.2001.0138>

Del Baldo F et al. 2021. Accuracy of a flash glucose monitoring system in cats and determination of the time lag between blood glucose and interstitial glucose concentrations. *J Vet Intern Med.* 35(3):1279–1287. <https://doi.org/10.1111/jvim.16122>

Behrend E et al. 2018. 2018 AAHA Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* 54(1):1–21. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6822>

Behrend EN et al. 2024. Velagliflozin, a once-daily, liquid, oral SGLT2 inhibitor, is effective as a stand-alone therapy for feline diabetes mellitus: the SENSATION study. *J Am Vet Med Assoc.* 262(10):1343–1353. <https://doi.org/10.2460/javma.24.03.0174>

Benedict SL, Mahony OM, McKee TS, Bergman PJ. 2022. Evaluation of bexagliflozin in cats with poorly regulated diabetes mellitus. *Can J Vet Res.* 86(1):52–58

Bennett N et al. 2006. Comparison of a low carbohydrate-low fiber diet and a moderate carbohydrate-high fiber diet in the management of feline diabetes mellitus. *J Feline Med Surg.* 8(2):73–84. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2005.08.004>

Bensellam M, Laybutt DR, Jonas J-C. 2012. The molecular mechanisms of pancreatic β -cell glucotoxicity: recent findings and future research directions. *Mol Cell Endocrinol.* 364(1–2):1–27. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.08.003>

Bindokas VP et al. 2003. Visualizing superoxide production in normal and diabetic rat islets of Langerhans. *J Biol Chem.* 278(11):9796–801. <https://doi.org/10.1074/jbc.M206913200>

Biourge V et al. 1997. Effect of weight gain and subsequent weight loss on glucose tolerance and insulin response in healthy cats. *J Vet Intern Med.* 11(2):86–91. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1997.tb00078.x>

Bruskiewicz KA, Nelson RW, Feldman EC, Griffey SM. 1997. Diabetic ketosis and ketoacidosis in cats: 42 cases (1980-1995). *J Am Vet Med Assoc.* 211(2):188–92

Callegari C et al. 2013. Survival time and prognostic factors in cats with newly diagnosed diabetes mellitus: 114 cases (2000–2009). *J Am Vet Med Assoc.* 243(1):91–95. <https://doi.org/10.2460/javma.243.1.91>

Carneiro J, Junqueira L. 2013. *Histologia Básica Texto e Atlas.* 12th ed. Guanabara Koogan.

- Claus MA, Silverstein DC, Shofer FS, Mellema MS. 2010. Comparison of regular insulin infusion doses in critically ill diabetic cats: 29 cases (1999-2007). *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 20(5):509–17. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2010.00567.x>
- Cook AK, Behrend E. 2024. SGLT2 inhibitor use in the management of feline diabetes mellitus. *J Vet Pharmacol Ther*. [published online ahead of print]. <https://doi.org/10.1111/jvp.13466>
- Cooper RL, Drobatz KJ, Lennon EM, Hess RS. 2015. Retrospective evaluation of risk factors and outcome predictors in cats with diabetic ketoacidosis (1997-2007): 93 cases. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 25(2):263–72. <https://doi.org/10.1111/vec.12298>
- Deiting V, Mischke R. 2021. Use of the “FreeStyle Libre” glucose monitoring system in diabetic cats. *Res Vet Sci*. 135:253–259. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.09.015>
- DiFazio J, Fletcher DJ. 2016. Retrospective comparison of early- versus late-insulin therapy regarding effect on time to resolution of diabetic ketosis and ketoacidosis in dogs and cats: 60 cases (2003-2013). *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 26(1):108–15. <https://doi.org/10.1111/vec.12415>
- Eigenmann JE et al. 1983. Progesterone-controlled growth hormone overproduction and naturally occurring canine diabetes and acromegaly. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 104(2):167–76. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1040167>
- European Health. 2024. European Health; [accessed 2024 Dec 18]. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231120160841/anx_160841_en.pdf
- Farrow HA et al. 2013. Effect of dietary carbohydrate, fat, and protein on postprandial glycemia and energy intake in cats. *J Vet Intern Med*. 27(5):1121–35. <https://doi.org/10.1111/jvim.12139>
- Feinstein R et al. 1993. Tumor necrosis factor-alpha suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J Biol Chem*. 268(35):26055–8
- Feldman EC, Nelson RW, Feldman MS. 1997. Intensive 50-week evaluation of glipizide administration in 50 cats with previously untreated diabetes mellitus. *J Am Vet Med Assoc*. 210(6):772–7
- Forcada Y, Holder A, Church DB, Catchpole B. 2014. A polymorphism in the melanocortin 4 receptor gene (MC4R:c.92C>T) is associated with diabetes mellitus in overweight domestic shorthaired cats. *J Vet Intern Med*. 28(2):458–64. <https://doi.org/10.1111/jvim.12275>
- Forman MA et al. 2021. ACVIM consensus statement on pancreatitis in cats. *J Vet Intern Med*. 35(2):703–723. <https://doi.org/10.1111/jvim.16053>
- Frank G et al. 2001. Use of a high-protein diet in the management of feline diabetes mellitus. *Vet Ther*. 2(3):238–46
- Freeman L et al. 2011. WSAVA Nutritional Assessment Guidelines. *J Feline Med Surg*. 13(7):516–525. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2011.05.009>

Frey E et al. 2022. 2022 AAAP/AAHA Antimicrobial Stewardship Guidelines. *J Am Anim Hosp Assoc.* 58(4):1–5. <https://doi.org/10.5326/1547-3317-58.4.1>

Gal A et al. 2017. Serum Fructosamine Concentration in Uncontrolled Hyperthyroid Diabetic Cats Is within the Population Reference Interval. *Vet Sci.* 4(1). <https://doi.org/10.3390/vetsci4010017>

Gerber KL, Freeman KP. 2016. ASVCP guidelines: quality assurance for portable blood glucose meter (glucometer) use in veterinary medicine. *Vet Clin Pathol.* 45(1):10–27. <https://doi.org/10.1111/vcp.12310>

Gilor C, Graves TK, Gilor S, Ridge TK, Weng H-Y, et al. 2011. The incretin effect in cats: comparison between oral glucose, lipids, and amino acids. *Domest Anim Endocrinol.* 40(4):205–12. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2011.01.002>

Gilor C, Graves TK, Gilor S, Ridge TK, Rick M. 2011. The GLP-1 mimetic exenatide potentiates insulin secretion in healthy cats. *Domest Anim Endocrinol.* 41(1):42–9. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2011.03.001>

Gilor C, Ridge TK, Attermeier KJ, Graves TK. 2010. Pharmacodynamics of insulin detemir and insulin glargine assessed by an isoglycemic clamp method in healthy cats. *J Vet Intern Med.* 24(4):870–4. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0544.x>

Gilor C, Rudinsky AJ, Hall MJ. 2016. New Approaches to Feline Diabetes Mellitus: Glucagon-like peptide-1 analogs. *J Feline Med Surg.* 18(9):733–43. <https://doi.org/10.1177/1098612X16660441>

Gostelow R, O'Neill D, Brodbelt D. 2017. Diabetic reversion in cats examined in UK primary-care practices: Occurrence and risk factors (abstract). *J Vet Intern Med.* [published online ahead of print]

Gostelow R, Scudder C, Forcada Y. 2017. One year, prospective, randomized trial comparing efficacy of glargine and protamine zinc insulins in diabetic cats (abstract). *J Vet Intern Med.* [published online ahead of print]

Gottlieb S, Rand JS, Marshall R, Morton J. 2015. Glycemic status and predictors of relapse for diabetic cats in remission. *J Vet Intern Med.* 29(1):184–92. <https://doi.org/10.1111/jvim.12509>

Hadd MJ et al. 2023. Safety and effectiveness of the sodium-glucose cotransporter inhibitor bexagliflozin in cats newly diagnosed with diabetes mellitus. *J Vet Intern Med.* 37(3):915–924. <https://doi.org/10.1111/jvim.16730>

Hazuchova K et al. 2016. Royal Veterinary College;

Heinemann L et al. 2000. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care.* 23(5):644–9. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.5.644>

Hoenig M et al. 2000. A feline model of experimentally induced islet amyloidosis. *Am J Pathol.* 157(6):2143–50. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64852-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64852-3)

Hoenig M, Clark M, Schaeffer DJ, Reiche D. 2018. Effects of the sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor velagliflozin, a new drug with therapeutic potential to treat diabetes in cats. *J Vet Pharmacol Ther.* 41(2):266–273. <https://doi.org/10.1111/jvp.12467>

- Holst JJ, Vilsbøll T, Deacon CF. 2009. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol.* 297(1–2):127–36. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.08.012>
- Infarmed. 2024. Bydureon, exenatido, suspensão injetável de liberação prolongada - cessação de comercialização.
- Kerwin SC. 2010. Osteoarthritis in Cats. *Top Companion Anim Med.* 25(4):218–223. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2010.09.004>
- Knies M, Teske E, Kooistra H. 2022. Evaluation of the FreeStyle Libre, a flash glucose monitoring system, in client-owned cats with diabetes mellitus. *J Feline Med Surg.* 24(8):e223–e231. <https://doi.org/10.1177/1098612X221104051>
- Koenig A, Drobatz KJ, Beale AB, King LG. 2004. Hyperglycemic, hyperosmolar syndrome in feline diabetics: 17 cases (1995–2001). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care.* 14(1):30–40. <https://doi.org/10.1111/j.1534-6935.2004.00117.x>
- Laluha P et al. 2004. [Stress hyperglycemia in sick cats: a retrospective study over 4 years]. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 146(8):375–83. <https://doi.org/10.1024/0036-7281.146.8.375>
- Lane SL, Koenig A. 2019. Development and evaluation of a formula to correct blood glucose concentration measurements in hemodiluted and hemoconcentrated feline blood samples tested by use of a veterinary point-of-care glucometer. *J Am Vet Med Assoc.* 254(10):1180–1185. <https://doi.org/10.2460/javma.254.10.1180>
- Lechner MJ, Hess RS. 2019. Comparison of glucose concentrations in serum, plasma, and blood measured by a point-of-care glucometer with serum glucose concentration measured by an automated biochemical analyzer for canine and feline blood samples. *Am J Vet Res.* 80(12):1074–1081. <https://doi.org/10.2460/ajvr.80.12.1074>
- Lederer R et al. 2009. Frequency of feline diabetes mellitus and breed predisposition in domestic cats in Australia. *Vet J.* 179(2):254–8. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.09.019>
- Linari G et al. 2022. Insulin glargine 300 U/ml for the treatment of feline diabetes mellitus. *J Feline Med Surg.* 24(2):168–176. <https://doi.org/10.1177/1098612X211013018>
- Link KR, Rand JS. 2008. Changes in blood glucose concentration are associated with relatively rapid changes in circulating fructosamine concentrations in cats. *J Feline Med Surg.* 10(6):583–92. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2008.08.005>
- Link KRJ, Allio I, Rand JS, Eppler E. 2013. The effect of experimentally induced chronic hyperglycaemia on serum and pancreatic insulin, pancreatic islet IGF-I and plasma and urinary ketones in the domestic cat (*Felis felis*). *Gen Comp Endocrinol.* 188:269–81. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2013.04.029>
- Little Susan, Baral R. 2024. Endocrine pancreatic disorders. In: Little S, editor. *The Cat: Clinical Medicine and Management*. 2nd ed. Elsevier; p 721–751
- Lutz T et al. 2019. Endocrine Pancreas - Section 5. In: Feldman E, Federico F, Peterson M, editors. *Feline endocrinology*. 1st ed. Edra; p 431–592
- Malerba E et al. 2019. Use of lispro insulin for treatment of diabetic ketoacidosis in cats. *J Feline Med Surg.* 21(2):115–123. <https://doi.org/10.1177/1098612X18761696>

- Marshall RD, Rand JS, Gunew MN, Menrath VH. 2013. Intramuscular glargine with or without concurrent subcutaneous administration for treatment of feline diabetic ketoacidosis. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 23(3):286–90. <https://doi.org/10.1111/vec.12038>
- Marshall RD, Rand JS, Morton JM. 2008. Glargine and protamine zinc insulin have a longer duration of action and result in lower mean daily glucose concentrations than lente insulin in healthy cats. *J Vet Pharmacol Ther*. 31(3):205–12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.00947.x>
- Marshall RD, Rand JS, Morton JM. 2009. Treatment of newly diagnosed diabetic cats with glargine insulin improves glycaemic control and results in higher probability of remission than protamine zinc and lente insulins. *J Feline Med Surg*. 11(8):683–91. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.05.016>
- Martin G, Rand J. 2000. Current understanding of feline diabetes: part 2, treatment. *J Feline Med Surg*. 2(1):3–17. <https://doi.org/10.1053/jfms.2000.0057>
- Martin GJ, Rand JS. 2001. Pharmacology of a 40 IU/ml porcine lente insulin preparation in diabetic cats: findings during the first week and after 5 or 9 weeks of therapy. *J Feline Med Surg*. 3(1):23–30. <https://doi.org/10.1053/jfms.2001.0111>
- Mattoon J, Nyland T. 2014. *Small Animal Diagnostic Ultrasound*. 3rd ed. Elsevier.
- Mazzaferro EM, Greco DS, Turner AS, Fettman MJ. 2003. Treatment of feline diabetes mellitus using an alpha-glucosidase inhibitor and a low-carbohydrate diet. *J Feline Med Surg*. 5(3):183–9. [https://doi.org/10.1016/S1098-612X\(03\)00006-8](https://doi.org/10.1016/S1098-612X(03)00006-8)
- McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. 1965. Intestinal factors in the control of insulin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 25(10):1317–24. <https://doi.org/10.1210/jcem-25-10-1317>
- Michiels L et al. 2008. Treatment of 46 cats with porcine lente insulin—a prospective, multicentre study. *J Feline Med Surg*. 10(5):439–51. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2007.10.013>
- Mizisin AP et al. 2002. Neurological complications associated with spontaneously occurring feline diabetes mellitus. *J Neuropathol Exp Neurol*. 61(10):872–84. <https://doi.org/10.1093/jnen/61.10.872>
- Nauck MA et al. 1986. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab*. 63(2):492–8. <https://doi.org/10.1210/jcem-63-2-492>
- Nelson RW, Feldman EC, Ford SL, Roemer OP. 1993. Effect of an orally administered sulfonylurea, glipizide, for treatment of diabetes mellitus in cats. *J Am Vet Med Assoc*. 203(6):821–7
- Nelson RW, Henley K, Cole C, PZIR Clinical Study Group. 2009. Field safety and efficacy of protamine zinc recombinant human insulin for treatment of diabetes mellitus in cats. *J Vet Intern Med*. 23(4):787–93. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0342.x>
- Niemiec BA. 2008. Periodontal Disease. *Top Companion Anim Med*. 23(2):72–80. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2008.02.003>

- Niessen SJM. 2010. Feline acromegaly: an essential differential diagnosis for the difficult diabetic. *J Feline Med Surg.* 12(1):15–23. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.12.003>
- Niessen SJM et al. 2022. Agreeing Language in Veterinary Endocrinology (ALIVE): Diabetes mellitus - a modified Delphi-method-based system to create consensus disease definitions. *Vet J.* 289:105910. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2022.105910>
- Niessen SJM et al. 2024. Efficacy and safety of once daily oral administration of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor velagliflozin compared with twice daily insulin injection in diabetic cats. *J Vet Intern Med.* 38(4):2099–2119. <https://doi.org/10.1111/jvim.17124>
- Niessen SJM, Church DB, Forcada Y. 2013. Hypersomatotropism, acromegaly, and hyperadrenocorticism and feline diabetes mellitus. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 43(2):319–50. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.12.004>
- Norris CR, Nelson RW, Christopher MM. 1999. Serum total and ionized magnesium concentrations and urinary fractional excretion of magnesium in cats with diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis. *J Am Vet Med Assoc.* 215(10):1455–9
- O'Neill DG et al. 2016. Epidemiology of Diabetes Mellitus among 193,435 Cats Attending Primary-Care Veterinary Practices in England. *J Vet Intern Med.* 30(4):964–72. <https://doi.org/10.1111/jvim.14365>
- Osto M et al. 2011. Subacute Endotoxemia Induces Adipose Inflammation and Changes in Lipid and Lipoprotein Metabolism in Cats. *Endocrinology.* 152(3):804–815. <https://doi.org/10.1210/en.2010-0999>
- Penninck D, d'Anjou M-A. 1991. *Atlas of Small Animal Ultrasonography.* 2nd ed. Wiley.
- Perry R, Tutt C. 2015. Periodontal disease in cats. *J Feline Med Surg.* 17(1):45–65. <https://doi.org/10.1177/1098612X14560099>
- Poncelet L, Salmon I, Jolly S, Summers BA. 2011. Primary bilateral pontine demyelination in a cat with similarity to central pontine myelinolysis. *Vet Pathol.* 48(3):751–3. <https://doi.org/10.1177/0300985810375807>
- Quimby J et al. 2021. 2021 AAHA/AAFP Feline Life Stage Guidelines. *J Feline Med Surg.* 23(3):211–233. <https://doi.org/10.1177/1098612X21993657>
- Rand J, Gottlieb S. 2017. Feline Diabetes Mellitus. In: Ettinger S, Feldman E, Côté E, editors. *Textbook of veterinary internal medicine.* Vol. 2. 8th ed. Elsevier; p 4306–4344
- Rand JS et al. 2002. Acute stress hyperglycemia in cats is associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine. *J Vet Intern Med.* 16(2):123–32. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2002\)016<0123:ashici>2.3.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2002)016<0123:ashici>2.3.co;2)
- Rand JS et al. 2004. Canine and feline diabetes mellitus: nature or nurture? *J Nutr.* 134(8 Suppl):2072S-2080S. <https://doi.org/10.1093/jn/134.8.2072s>
- Rand JS. 2013. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 43(2):367–79. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2013.01.004>
- Reece W. 2015. *Dukes' physiology of domestic animals.* 13th ed. Wiley & Sons.

- Reeve-Johnson MK et al. 2017. Cutpoints for screening blood glucose concentrations in healthy senior cats. *J Feline Med Surg.* 19(12):1181–1191. <https://doi.org/10.1177/1098612X16685675>
- Reinert NC, Feldman DG. 2016. Acquired Fanconi syndrome in four cats treated with chlorambucil. *J Feline Med Surg.* 18(12):1034–1040. <https://doi.org/10.1177/1098612X15593108>
- Restine LM, Norsworthy GD, Kass PH. 2019. Loose-control of diabetes mellitus with protamine zinc insulin in cats: 185 cases (2005-2015). *Can Vet J.* 60(4):399–404
- Retnakaran R et al. 2010. The response to short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 12(1):65–71. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01129.x>
- Retnakaran R. 2015. Novel Strategies for Inducing Glycemic Remission during the Honeymoon Phase of Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes.* 39 Suppl 5:S142-7. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2015.08.007>
- Riederer A et al. 2016. Effect of the Glucagon-like Peptide-1 Analogue Exenatide Extended Release in Cats with Newly Diagnosed Diabetes Mellitus. *J Vet Intern Med.* 30(1):92–100. <https://doi.org/10.1111/jvim.13817>
- Romero-Vélez F, Rejas J, Ruiz de Gopegui R. 2025. Efficacy and Safety of Non-Insulin Antidiabetic Drugs in Cats: A Systematic Review. *Animals.* 15(17):2561. <https://doi.org/10.3390/ani15172561>
- Roomp K, Rand J. 2009. Intensive blood glucose control is safe and effective in diabetic cats using home monitoring and treatment with glargine. *J Feline Med Surg.* 11(8):668–82. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.04.010>
- Roomp K, Rand J. 2012. Evaluation of detemir in diabetic cats managed with a protocol for intensive blood glucose control. *J Feline Med Surg.* 14(8):566–72. <https://doi.org/10.1177/1098612X12446211>
- Root M V, Johnson KH, Allen WT, Johnston SD. 1995. Diabetes mellitus associated with pancreatic endocrine insufficiency in a kitten. *J Small Anim Pract.* 36(9):416–20. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1995.tb02972.x>
- Rudinsky AJ et al. 2015. Pharmacology of the glucagon-like peptide-1 analog exenatide extended-release in healthy cats. *Domest Anim Endocrinol.* 51:78–85. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2014.12.003>
- Rudloff E. 2017. Diabetic ketoacidosis in the cat: Recognition and essential treatment. *J Feline Med Surg.* 19(11):1167–1174. <https://doi.org/10.1177/1098612X17735762>
- Saini NK et al. 2021. Comparison of pharmacodynamics between insulin glargine 100 U/mL and insulin glargine 300 U/mL in healthy cats. *Domest Anim Endocrinol.* 75:106595. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2020.106595>
- Scaramal JD et al. 1997. Natural estrous cycle in normal and diabetic bitches in relation to glucose and insulin tests. *Medicina (B Aires).* 57(2):169–80
- Scudder C, Church D. 2024. Feline comorbidities: hypersomatotropism-induced diabetes in cats. *J Feline Med Surg.* 26(2). <https://doi.org/10.1177/1098612X241226690>

- Scuderi MA et al. 2018. Safety and efficacy assessment of a GLP-1 mimetic: insulin glargine combination for treatment of feline diabetes mellitus. *Domest Anim Endocrinol.* 65:80–89. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2018.04.003>
- Sherwin RS, Saccà L. 1984. Effect of epinephrine on glucose metabolism in humans: contribution of the liver. *Am J Physiol.* 247(2 Pt 1):E157-65. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1984.247.2.E157>
- Sparkes AH et al. 2015. ISFM consensus guidelines on the practical management of diabetes mellitus in cats. *J Feline Med Surg.* 17(3):235–50. <https://doi.org/10.1177/1098612X15571880>
- Tschuor F et al. 2011. Remission of diabetes mellitus in cats cannot be predicted by the arginine stimulation test. *J Vet Intern Med.* 25(1):83–9. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0649.x>
- Tudurí E et al. 2016. Glucagon-Like Peptide 1 Analogs and their Effects on Pancreatic Islets. *Trends Endocrinol Metab.* 27(5):304–318. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.03.004>
- Vallon V. 2015. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annu Rev Med.* 66:255–70. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051013-110046>
- Veterinária Atual. 2024. Veterinária Atual; [accessed 2024 Dec 18]. <https://www.veterinaria-atual.pt/na-clinica/boehringer-senvelgo/>
- Waite O et al. 2025. Frequency, Risk Factors, and Mortality for Diabetes Mellitus in 1 225 130 Cats Under Primary Veterinary Care in the United Kingdom in 2019. *J Vet Intern Med.* 39(4). <https://doi.org/10.1111/jvim.70161>
- Weng J et al. 2008. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet.* 371(9626):1753–60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60762-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60762-X)
- Zeugswetter F, Handl S, Iben C, Schwendenwein I. 2010. Efficacy of plasma beta-hydroxybutyrate concentration as a marker for diabetes mellitus in acutely sick cats. *J Feline Med Surg.* 12(4):300–5. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.10.002>
- Zeugswetter FK, Rebuzzi L, Karlovits S. 2010. Alternative sampling site for blood glucose testing in cats: giving the ears a rest. *J Feline Med Surg.* 12(9):710–3. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.07.014>
- Zini E, Osto M, et al. 2009. Hyperglycaemia but not hyperlipidaemia causes beta cell dysfunction and beta cell loss in the domestic cat. *Diabetologia.* 52(2):336–46. <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1201-y>
- Zini E et al. 2010. Predictors of clinical remission in cats with diabetes mellitus. *J Vet Intern Med.* 24(6):1314–21. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0598.x>
- Zini E et al. 2015. Longitudinal evaluation of serum pancreatic enzymes and ultrasonographic findings in diabetic cats without clinically relevant pancreatitis at diagnosis. *J Vet Intern Med.* 29(2):589–96. <https://doi.org/10.1111/jvim.12565>

**Zini E, Moretti S, Tschuor F, Reusch CE. 2009. Evaluation of a new portable glucose meter designed for the use in cats. *Schweiz Arch Tierheilkd.* 151(9):448–51.
<https://doi.org/10.1024/0036-7281.151.9.448>**

**Zoran DL, Rand JS. 2013. The Role of Diet in the Prevention and Management of Feline Diabetes. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.* 43(2):233–243.
<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.11.004>**