

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO

Curso de Medicina Veterinária

Vanessa Vanderlei da Silva

DIABETES MELLITUS EM GATOS

São Paulo

2016

Vanessa Vanderlei da Silva

DIABETES MELLITUS EM GATOS

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Medicina Veterinária da Universidade de Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Medicina Veterinária.
Orientador: Prof.^a Dr.^a Viviani De Marco

São Paulo

2016

Vanessa Vanderlei da Silva

DIABETES MELLITUS EM GATOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina Veterinária da Universidade de Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof^a. Dr^a Viviani De Marco

São Paulo,de de 2016

Banca Examinadora

.....

Prof. Dr.....

.....

Profa. Dra.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado forças, saúde e determinação para seguir com meus objetivos e superar as dificuldades.

A minha orientadora professora Viviani De Marco pela atenção e suporte prestado no acompanhamento e correções para conclusão satisfatória dessa conquista.

Aos meus familiares, pelo carinho, incentivo e atenção dada até a conclusão do curso.

E principalmente ao meu esposo e filho que me proporcionaram toda base e estrutura sem medir esforços com muito carinho e amor, superando cada etapa da minha escolha profissional.

“A persistência é o caminho do êxito”.

Charles Chaplin

Resumo

O Diabetes Mellitus é um distúrbio endócrino comum na espécie felina. Caracteriza-se pela incapacidade absoluta ou relativa das células β de produzirem e secretarem a insulina e/ou ação deficiente de insulina nos tecidos, incapacitando a utilização de glicose pelo organismo, ocorrendo como consequência a hiperglicemia persistente. Gatos diabéticos enquanto hiperglicêmicos e sintomáticos, necessitam de insulina exógena para evitar a cetoacidose diabética e para sobreviver. A patogênese em felinos ainda não está totalmente elucidada, porém a obesidade, inatividade física, fármacos, a glicotoxicidade, hipofunção das células β , amiloidose, pancreatite, redução da sensibilidade à insulina são fatores que predisõem a ocorrência da doença. O diagnóstico baseia-se nos sinais clínicos, como poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso, e na constatação de hiperglicemia e glicosúria. O tratamento consiste em reduzir as manifestações clínicas, promover o controle de peso, evitar a hipoglicemia, e a cetoacidose, através de manejo nutricional adequado e insulino terapia. Um rigoroso controle glicêmico é fundamental para se tentar obter a remissão. Entretanto o sucesso do tratamento é extremamente influenciado pela cooperação e dedicação dos proprietários e do acompanhamento veterinário.

O presente trabalho tem como objetivo fazer uma revisão de literatura sobre o Diabetes mellitus em felinos, abordando sua patogênese manifestações clínicas, insulino terapia, manejo nutricional, complicações do diabetes e condições para que ocorra a remissão da doença.

Palavras- chave: Diabetes mellitus. Hiperglicemia. Insulina. Gatos.

ABSTRACT

Diabetes Mellitus is a common endocrine disorder of the feline species. It is characterized by the absolute or relative inability of β -cells to produce and secrete insulin and / or deficient insulin action in tissues, disabling the use of glucose by the body, resulting in persistent hyperglycemia. Diabetic cats, while hyperglycemic and symptomatic, require exogenous insulin to prevent diabetic ketoacidosis and to survive. The pathogenesis in felines is not yet fully elucidated, but obesity, physical inactivity, drugs, glycototoxicity, β -cell hypofunction, amyloidosis, pancreatitis, and insulin sensitivity are factors that predispose to the occurrence of the disease. Diagnosis is based on clinical signs such as polyuria, polydipsia, polyphagia and weight loss, and on the findings of hyperglycemia and glycosuria. Treatment consists of reducing clinical manifestations, promoting weight control, avoiding hypoglycemia, and ketoacidosis, through adequate nutritional management and insulin therapy. Rigorous glycemic control is key to trying to get remission. However the success of the treatment is greatly influenced by the cooperation and dedication of the owners and the veterinary monitoring.

The present work aims to review the literature on Diabetes mellitus in felines, addressing its pathogenesis, clinical manifestations, insulin therapy, nutritional management, complications of diabetes and conditions for the remission of the disease.

Keywords: Diabetes mellitus. Hyperglycemia. Insulin. Cats.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Figura esquemática mostrando a disposição dos tipos de células e os hormônios secretos pelas ilhotas de Langerhans.	02
Figura 2 - Mecanismo básico da secreção de insulina pelas células beta do pâncreas sob estímulo da glicose envolvendo o GLUT, transportador da glicose.03	
Figura 3 – Gatos obesos com diabetes Mellitus	7
Figura 4 – Figura ilustrativa da insulina Glargina (Lantus®)	17
Figura 5 - Figura ilustrativa da insulina Determir (Levemir®)	18
Figura 6 - (A) Utilização de uma lanceta para obter sangue a partir do pavilhão auricular de um gato. (B) Gota de sangue na margem da orelha. (C) medição com glicosímetro e (D) Gota de sangue no coxim palmar.....	23
Figura 7 - Felino diabético apresentando intensa neuropatia diabética associada à postura plantígrada	28

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Preparações da insulina	16
Quadro 2- Protocolo terapêutico com as insulinas Glargina e Detemir em gatos diabéticos.	19
Quadro 3 - Valores de frutossamina.....	24

LISTA DE ABREVIATURAS

$\mu\text{mol/dl}$ – Micromol por decilitro

BID – Administração a cada 12 horas

dL – Decilitro

DM – Diabetes Mellitus

DMDI – Diabetes Mellitus dependente de insulina

DMNDI – Diabetes Mellitus não dependente de insulina

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DPP-4 – Depeptidil peptidase

g/kg – Gramas por quilo

GH – Hormônio do crescimento

GLP-1 – Peptídio semelhante ao glucagon 1

GLUT – Transportador de glicose

i.e – Por exemplo

Mg/dl – miligrama por decilitro

mg/gato – miligrama por gato

NPH – Neutral Protamine Hagedorn

pH - Concentração do íon hidrogênio

PPAI – Polipeptídio amiloide de ilhota

PZI - Insulina protamina zinco

RER – Requerimento energético de repouso

Sid - Administração a cada 24 horas

TNF α – Fator de necrose tumoral alfa

U – Unidade

U/gato – Unidade por gato

U/kg – Unidade por quilograma

U/ml - Unidade por mililitros

UI – Unidade internacional

LISTA DE SÍMBOLOS

% - Porcento

< - Menor que

> - Maior que

≤ - Menor igual que

≥ - Maior igual que

® - Marca registrada

μ - micro

α – Alfa

β – Beta

δ - Delta

Sumário

1 INTRODUÇÃO	1
2 ANATOMIA E FISILOGIA	2
3 EPIDEMIOLOGIA.....	7
4 ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO.....	8
5 CLASSIFICAÇÃO E ETIOPATOGENIA	9
6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	12
7 DIAGNÓSTICO	13
8 TRATAMENTO	15
8.1 Terapia insulínica	15
8.2 Hipoglicemiantes orais	19
8.3 Manejo nutricional	21
8.4 Monitoramento do paciente diabético	22
9 REMISSÃO E RECIDIVA DA DOENÇA	25
10 COMPLICAÇÃO DO DIABETES EM FELINOS.....	27
10.1 Hipoglicemia.....	27
10.1 Neuropatia diabética.....	27
11 PROGNÓSTICO	29
12 REFERENCIAS.....	30

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é definido como um distúrbio endócrino crônico, que se manifesta pela incapacidade absoluta ou relativa de produção e secreção da insulina pelas células β , pela ação deficiente desse hormônio nos tecidos, incapacitando a utilização de glicose pelo organismo. Sem insulina suficiente no organismo, a glicose não consegue entrar nas células e ao permanecer no sangue o nível de glicemia torna-se excessivamente elevado causando hiperglicemia ^(1,3).

A prevalência do DM ocorre na proporção de 1 para cada 200 felinos. Em clínicas particulares a frequência é cada vez maior, já que os fatores predisponentes têm aumentado, especialmente a obesidade e o sedentarismo ⁽¹⁾.

A maioria dos gatos diabéticos tem o distúrbio semelhante ao diabetes mellitus tipo 2 humano, caracterizada pelos sintomas clínicos de poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso, além da comprovação de hiperglicemia e glicosúria ^(2,3).

Entender a patogênese da doença é fundamental para a escolha do tratamento, embora a maioria dos gatos inicialmente sejam insulino-dependentes. Alguns podem inclusive apresentar a remissão da doença se os principais fatores predisponentes forem resolvidos ⁽¹⁾.

A persistência das manifestações clínicas e da hiperglicemia podem levar a complicações graves como cetoacidose metabólica e neuropatia diabética, levando o animal à óbito se não for submetido ao tratamento adequado ⁽²⁾.

O sucesso do tratamento depende da administração, tipo e dose de insulina empregada, dieta, exercícios, prevenção de doenças secundárias e o comprometimento do tutor do animal ⁽³⁾.

O objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sobre o Diabetes Mellitus tipo 2 em felinos, abordando os aspectos clínicos gerais da doença, o manejo nutricional, os tipos de insulinas existentes no mercado, monitoramento do paciente, remissão do diabetes e complicações do Diabetes mellitus felino.

2 ANATOMIA E FISIOLOGIA

O Pâncreas é um órgão longo e plano, localizado próximo ao duodeno abdominal, possui importantes funções, sendo endócrinas responsável pela produção de hormônio e exócrino responsável pela produção de enzimas digestivas ⁽⁴⁾.

A maior porção do pâncreas é exócrina que produz importantes enzimas digestivas onde a amilase pancreática, protease e a lipase participam ativamente do processo digestivo, e a porção endócrina responde a insulina e o glucagon que ajudam a regular os níveis sanguíneos da glicose provenientes do alimento digerido e absorvido ⁽⁵⁾.

As células endócrinas do pâncreas são organizadas em discretas ilhotas (ilhotas de Langerhans), que contém quatro tipos de células, (Figura 1), as células beta (β) secretam insulina, as células alfa (α) secretam glucagon, as células delta (δ) secretam somatostatina e as células F ou PP secretam polipeptídeo pancreático ^(4,5).

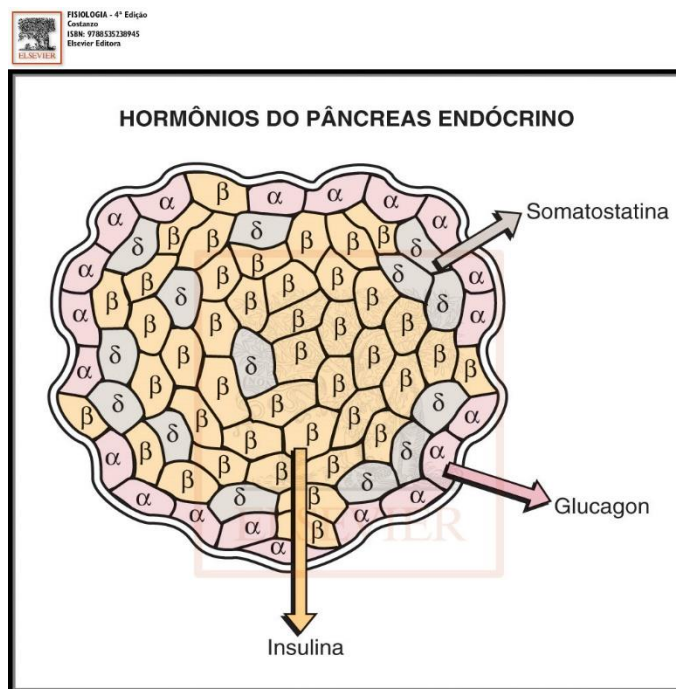


Figura 1 – Figura esquemática mostrando a disposição dos tipos de células e os hormônios secretados pelas ilhotas de Langerhans

(Fonte: Constanzo, 2011)

A insulina é um hormônio proteico que tem como principal função transferir a glicose do sangue para os tecidos do organismo suprindo as células com a nutrição

necessária para o funcionamento e mantendo a glicemia dentro dos valores normais, a falta de insulina, ou de resposta celular à insulina resulta em níveis elevados de glicose no sangue e é denominado de Diabetes mellitus ⁽⁵⁾.

O mecanismo de secreção de insulina ilustrado na figura 2, as células β contêm grande número de transportadores de glicose (GLUT 2) que permitem o influxo de glicose, uma vez na célula a glicose é fosforilada pela glicoquinase em glicose-6-fosfato que é oxidada e forma o trifosfato de adenosina (ATP), que inibe os canais de potássio. O fechamento dos canais de potássio despolariza a membrana celular abrindo os canais de cálcio dependentes de voltagem, produz um influxo de cálcio que estimula a fusão das vesículas com insulina e secreta insulina no líquido extracelular por meio de exocitose ⁽⁴⁾.

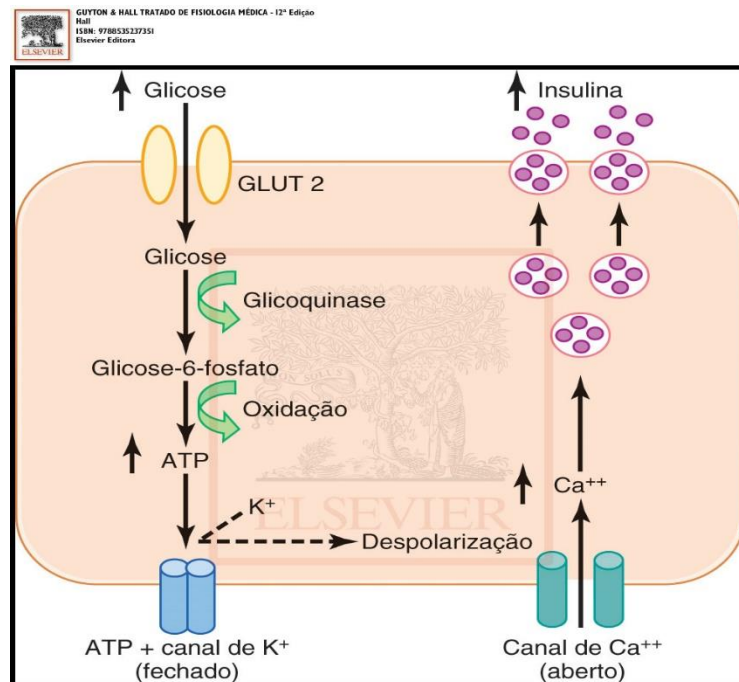


Figura 2 – Mecanismo básico da secreção de insulina pelas células beta do pâncreas sob estímulo da glicose envolvendo o GLUT, transportador da glicose.

(Fonte: Guyton & Hall, 2011)

A Insulina é constituída por duas cadeias polipeptídicas, uma cadeia A de 21 aminoácidos e uma cadeia B de 30 aminoácidos, conectadas por duas pontes

dissulfeto. Há diferenças na composição dos aminoácidos entre as espécies, a insulina felina é similar à insulina bovina, diferindo em apenas um aminoácido ⁽⁴⁾.

A síntese da insulina começa no retículo endoplasmático rugoso com a formação de um polipeptídeo linear pré e pró-insulina, por remoção de um pequeno fragmento peptídico, formando a pró-insulina que é espiralada e os fragmentos terminais são unidos por ligações de dissulfeto. A pró-insulina é concentrada em grânulos secretores no complexo de Golgi, onde é processada e embalada em grânulos que contêm insulina e o peptídeo C ⁽⁴⁾.

A insulina é metabolizada pelo fígado e pelos rins, pelas enzimas que rompem as ligações dissulfeto. As cadeias A e B são liberadas, e submetidas à atividade da protease, as reduz em peptídeos e aminoácidos, sua meia vida é de cerca de dez minutos ⁽⁴⁾.

A insulina é um hormônio anabólico, ou seja, a partir de moléculas mais simples são criadas moléculas mais complexas, onde sua principal função é garantir o armazenamento de glicose como glicogênio, aminoácidos como proteínas, ácidos graxos como gordura. A presença da insulina é essencial à movimentação da glicose através da membrana plasmática, para o interior da célula. Os tecidos alvos são o fígado, músculo e tecido adiposo. Facilita a oxidação de glicose e lactato em piruvato pela indução de enzimas como a glicocinase, a fosfofrutocinase e a piruvatocinase. Promove a síntese de glicogênio no fígado, tecido adiposo e no músculo, pelo aumento da atividade de glicogênio sintetase com redução da atividade do glicogênio fosforilase ⁽⁴⁾.

A Gliconeogênese é diminuída pela insulina promovendo a síntese proteica em tecidos periféricos, diminuindo a disponibilidade de aminoácidos para a gliconeogênese. Diminui a atividade das enzimas hepáticas envolvidas na conversão de aminoácidos em glicose. No tecido adiposo estimula a síntese dos triglicerídeos ⁽⁴⁾.

Ativa as enzimas piruvato desidrogenase e acetil-Coa carboxilase, que promovem a síntese de ácido graxos. Aumenta a atividade lipoproteína lipase do endotélio dos capilares dos tecidos extra-hepáticos e reduz a lipólise no tecido adiposo. O controle de secreção da insulina pela glicose é um sistema de feedback

positivo, no qual concentrações elevadas de glicose levam ao aumento das concentrações de insulina. O principal antagonista da insulina é o glucagon ⁽⁴⁾.

O glucagon é um hormônio proteico é sintetizado e secretado pelas células α das ilhotas de Langerhans, é um polipeptídeo de cadeia linear simples com 29 aminoácidos, juntamente com a insulina participa do controle do metabolismo glicêmicos ⁽⁸⁾. O glucagon é liberado por exocitose e é metabolizado principalmente pelo fígado e pelos rins ⁽⁴⁾.

As ações do glucagon são coordenadas para aumentar e manter a concentração de glicose no sangue, os fatores da estimulação da secreção informam às células α que ocorreu diminuição da glicose no sangue ⁽⁶⁾. O glucagon atua predominantemente no fígado, aumenta a glicogenólise e diminui a síntese de glicogênio. No diabetes mellitus a entrada de glicose nas células α é reduzida, e as concentrações plasmáticas de glucagon encontram-se elevadas ⁽⁴⁾.

A somatostatina é um hormônio proteico é sintetizado pelas células δ das ilhotas de Langerhans, é um polipeptídeo com 14 aminoácidos, a secreção da somatostatina é estimulada pela ingestão dos nutrientes, diminui a atividade secretora e a motilidade do trato gastrointestinal é inibida pela insulina por um mecanismo parácrino intralhotas ⁽⁸⁾.

A somatostatina pancreática inibe a secreção de insulina e de glucagon por ações parácrinas, nas células α e β . A secreção é aumentada por nutrientes como glicose e aminoácidos, neurotransmissores do sistema nervoso autônomo e aumento da concentração de glucagon. Sua função é modular a resposta da insulina e do glucagon na ingestão de alimentos ⁽⁸⁾.

Polipeptídeo pancreático é uma molécula com 36 aminoácidos, produzido pelas células F do pâncreas, sua secreção é limitada somente ao pâncreas e os efeitos direcionados ao trato gastrointestinal. Inibe a secreção de enzimas pancreáticas e a contração da vesícula biliar, estimula a motilidade intestinal e o esvaziamento gástrico. Sua secreção é estimulada pelos hormônios intestinais, que incluem a colecistocinina, secretina e a gastrina, mas também por estimulação vagal. É pouco influenciado pelos carboidratos e as gorduras, mas a ingestão de proteínas exerce um efeito estimulador sobre sua secreção ⁽⁴⁾.

A glicose é a principal fonte de energia para a maioria dos organismos, sendo necessária sua ingestão para posterior metabolização, consumo e armazenamento. O fígado é o principal tecido envolvido no metabolismo da glicose, podendo secretar glicose para a corrente sanguínea pelo glicogênio (polímeros de molécula de glicose) hepático, em um processo denominado glicogenólise e por meio da gliconeogênese, processo na qual moléculas de glicose são sintetizadas a partir de precursores não glicídicos, como aminoácidos ⁽⁸⁾.

A glicose sanguínea é regulada por diversos hormônios, esses hormônios influenciam o metabolismo com receptores e sistemas de transporte apropriados nas células alvos. A atividade da insulina reduz a glicose sanguínea promovendo a captação, utilizada ou estocada por hepatócitos, miócitos e adipócitos. Nos hepatócitos a insulina influencia a captação de glicose, alterando as atividades de enzimas hepáticas que promovem a glicólise ou a síntese do glicogênio ou reduzindo a gliconeogênese. A entrada da glicose nas células é modulada por uma família de proteínas denominadas transportadores de glicose (GLUT-1 a GLUT-7). A insulina promove a entrada da glicose em miócitos e adipócitos por meio de GLUT-4 como principal transportador de glicose ⁽⁷⁾.

3 EPIDEMIOLOGIA

A prevalência do DM em felinos em clínicas particulares parece ser cada vez maior. O aumento da ocorrência se dá devido à maior sobrevivência dos felinos, ao diagnóstico mais preciso, ao atendimento veterinário cada vez mais especializado e principalmente pelo aumento dos fatores predisponentes, especialmente a obesidade e o sedentarismo na população felina (figura 3), já que atualmente uma grande parte vive confinada e sem estímulos a prática de atividades físicas ⁽¹⁾.

O DM pode ser diagnosticado em qualquer idade, mas ocorre frequentemente em gatos machos, idosos, obesos e que tenham sido castrados. A raça mais acometida no Brasil são os Siameses, mas também ocorre nas raças Maine coon e Burmês ^(1,2).



Figura 3 – Gatos obesos com diabetes Mellitus.

(Fonte: Profa. Dra. Viviani De Marco)

Cerca de 80 a 95% dos casos, o diabetes felino é do tipo 2. Por ser frequentemente encaminhado para o profissional especializado, a prevalência desses casos tende a ser mais elevada nas instituições de referência do que nas de prática geral ⁽¹⁾.

4 ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

A etiologia do DM felino é multifatorial e seus eventos iniciais não estão completamente elucidados. Associa-se à diminuição da secreção da insulina ou o aumento dos fatores de resistência insulínica, incluindo fatores genéticos e ambientais, como obesidade, dieta, exposição a fármacos, amiloidose ou pancreatite crônica ⁽²⁾.

A perda das células β das ilhotas pancreáticas está associada a depósitos de amiloides que são derivados de um polipeptídeo amiloide de ilhota (PPAI) ou amilina. O PPAI é um produto secretório normal das células e é cossecretado com a insulina pelas células β . As fibrilas amiloides derivadas da PPAI são citotóxicas e estão associadas à morte celular apoptótica das ilhotas. Se a deposição de amiloide for progressiva as células das ilhotas são destruídas levando ao quadro de DM ^(2,6).

Os fatores predisponentes para o surgimento do DM estão relacionados com o peso corporal, o sexo, a idade e possivelmente a raça. Machos castrados têm maior probabilidade de desenvolver a doença em comparação às fêmeas. Os machos ganham mais peso e tem concentrações de insulina basal mais altas e sensibilidade à insulina mais baixas, quando comparado às fêmeas ⁽²⁾.

5 CLASSIFICAÇÃO E ETIOPATOGENIA

Diabetes Mellitus é classificado em medicina veterinária como:

- DM tipo 1- causada pela destruição imunomediada das células β por anticorpos e linfócitos T, levando à perda progressiva e, eventualmente, completa da secreção de insulina. Este tipo de diabetes é raro em felinos ⁽⁹⁾.
- DM tipo 2- caracterizada por resistência à insulina com disfunção das células β concomitante ⁽⁹⁾.
- Diabetes secundária às endocrinopatias – induzem a resistência à insulina (i.e: acromegalia, hiperadrenocorticismo ou hipertireoidismo) ^(1,9).
- Outros tipos específicos de diabetes - nesses casos a doença é causada por uma variedade de problemas que diminuem número de células β (i.e: adenocarcinoma pancreático ou pancreatite) ⁽¹⁾.

A classificação do DM em gatos baseia-se ainda no sucesso terapêutico. Dados histológicos, clínicos e laboratoriais indicam que a forma mais frequente de diabetes em gatos é análoga ao diabetes tipo 2 no homem, uma anormalidade combinada de disfunção da célula β (secreção de insulina reduzida) e resistência insulínica ⁽²⁾.

Alguns medicamentos, incluindo os glicocorticoides e os progestágenos, causam resistência à insulina, principalmente quando utilizados cronicamente ou sob a forma de ação prolongada ⁽¹⁾.

A perda da função das células β é uma característica do DM tipo 2, sendo uma das principais causas a apoptose desencadeada por danos nas células β , associado à hiperfunção crônica que ocorre secundariamente à resistência à insulina crônica. Outras causas de perda de células β incluem pancreatite e deposição da amiloide. Algumas perdas da função são reversíveis, como ocorre nas fases iniciais da glicotoxicidade ⁽³⁾.

A glicotoxicidade ou toxicidade da glicose é quando ocorre uma supressão de secreção de insulina pelos níveis persistentemente elevados de glicose sanguínea. A princípio a supressão de insulina é funcional e reversível. A gravidade do efeito tóxico

da glicose depende do grau e da duração da hiperglicemia. A elevação dos níveis plasmáticos de ácidos graxos possui efeito semelhante ao da toxicidade por glicose nas células β , chamado de lipotoxicidade ou toxicidade por lipídeos e também é responsável pela supressão da secreção de insulina ⁽¹⁰⁾.

O amiloide é derivado da amilina. A amilina é secretada pelas células β , juntamente com a insulina. O depósito amiloide nas ilhotas leva potencialmente à perda permanente das células β e ocorre devido à uma grande produção de amilina, induzindo pelo excesso de GH e da Dexametasona, processamento anormal da amilina, dietas com alta concentração de gordura também podem predispor os gatos à deposição da amiloide ⁽¹⁾.

A pancreatite leva a uma variável perda de células β , ⁽⁹⁾. Um estudo realizado por Caney SMS ⁽¹⁵⁾, foi encontrado lesões consistentes com pancreatite em aproximadamente metade dos pacientes diabéticos, pancreatite crônica presente na maioria e pancreatite aguda em 5% no exame post mortem feito em gatos diabéticos.

A obesidade em gatos provoca resistência à insulina e tem sua sensibilidade diminuída em mais de 50% quando comparada com animais saudáveis e com o peso ideal da mesma espécie. Um dos hormônios secretados pelo tecido adiposo, a adiponectina, desempenha um papel importante no desenvolvimento do diabetes. Em pacientes felinos obesos, há uma diminuição da concentração dessa adipocina, com consequente aumento da resistência à insulina ⁽⁹⁾.

O tecido adiposo também secreta mediadores inflamatórios como interleucinas e fator de necrose tumoral alfa (TNF α). Esses mediadores diminuem os efeitos intracelulares da insulina pelo aumento na fosforilação do substrato do receptor desse hormônio. Esse substrato mediaria os efeitos da insulina e depois se ligariam a receptores de insulina no músculo e tecido adiposo. Ao diminuírem os efeitos da insulina, essas adipocinas pró-inflamatórias estão envolvidas na diminuição da sensibilidade à insulina ⁽⁹⁾.

A acromegalia é uma síndrome que resulta no excesso de produção do hormônio de crescimento endógeno, causada por um adenoma hipofisário, que promove um defeito de pós-receptores na ação da insulina a nível dos tecidos alvos, provocando intensa resistência à insulina ^(9,11).

Hiperadrenocorticism indica um excesso da atividade de glicocorticoide, causada por administração de fármacos em excesso ou aumento da atividade endógena de glicocorticoide. Os glicocorticoides são capazes de induzir diabetes através da insuficiência de absorção de glicose no tecido, diminui afinidade do receptor da insulina e dos transportadores de glicose, aumentada gliconeogênese hepática provocando hiperglicemia crônica e esgotamento das células beta pancreáticas. Cerca de 80% dos gatos com HAC são diabéticos ⁽¹¹⁾.

6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas do Diabetes mellitus em felinos são polidipsia, poliúria polifagia e perda de peso ^(1,3).

A polidipsia e a poliúria podem ser identificadas pelo tutor do animal semanas ou meses antes do diagnóstico. Concentrações de glicose sanguínea superior a 250-300mg/dl, ultrapassam o limiar de reabsorção renal nos túbulos proximais, ocorrendo perda de glicose na urina (glicosúria), e acarretando diurese osmótica (poliúria). Compensatoriamente à poliúria, ocorre aumento da ingestão hídrica (polidipsia compensatória ou secundária) podendo ocorrer desidratação. A perda de glicose faz com que o animal emagreça. A ingestão de alimento e a saciedade são controladas por dois centros hipotalâmicos, denominados de “centro da fome” e “centro da saciedade”, respectivamente. A glicose que entra nas células no centro da saciedade é mediada pela insulina e afeta a sensação de fome. Quando a glicose não entra no centro da saciedade por conta do DM, resulta na falta de inibição do centro fome, tornando os animais polifágicos apesar da hiperglicemia ^(1,2,9).

A polifagia quase sempre é associada pelo proprietário como “boa saúde”. Por isso, pode atrasar a consulta do animal até que ocorra significativa perda de peso ou fraqueza dos membros pélvicos (neuropatia periférica), postura plantígrada, dificuldade de saltar e instabilidade de marcha. Os gatos diabéticos deixam de se lambar, podem ter um pelo eriçado e seborreia oleosa ^(1,2,9).

Os gatos diabéticos também correm o risco de desenvolver doença sistêmica como cetonemia e acidose metabólica se não diagnosticados e tratados. Os gatos com cetoacidose exibirão sintomas de depressão, letargia, desidratação, anorexia, êmese, taquipneia e hálito cetônico ⁽¹⁾.

7 DIAGNÓTICO

O diagnóstico do DM deve ser baseado na identificação de sinais clínicos apropriados, hiperglicemia persistente em jejum (glicemia > 288mg/dl) e glicosúria diagnosticada quando a concentração de glicose no sangue é superior ao limiar renal (>252 a 288mg/dl). As alterações laboratoriais incluem anemia leve, leucograma de estresse, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e aumento das atividades das enzimas pancreáticas, quando associado à pancreatite. Gatos diabéticos desidratados podem ter evidências de cetonemia, acidose, azotemia pré-renal e distúrbios eletrolíticos ⁽³⁾.

Gatos diagnosticados com uma hiperglicemia discreta (<250 mg/dl) podem inicialmente ser manejados com dieta úmida específica para diabéticos e perda de peso, mas devem ser monitorados frequentemente ⁽³⁾.

Atenção especial deve ser dada à possibilidade do gato desenvolver hiperglicemia de estresse por estar em ambiente hospitalar. Neste caso, há um aumento da concentração de glicose no sangue por aproximadamente 3-4 horas, mas ela raramente resulta em glicemia superior a 288 mg/dl, mas frequentemente estão no intervalo de 126 a 336 mg/dl ⁽³⁾.

Um animal assintomático com glicemia inferior a 360 mg/dl na ausência de glicosúria, deve ser retestado após 4 horas ou mais tarde ⁽³⁾.

A concentração de frutossamina circulante normalmente está elevada em gatos diabéticos (> 400 mg/dl). A frutossamina é formada pela ligação irreversível e não-enzimática de glicose com proteínas séricas, principalmente a albumina. Sua determinação fornece uma estimativa da glicemia durante as últimas 2 a 3 semanas, e diferencia gatos hiperglicêmicos não-diabéticos (hiperglicemia de estresse) de gatos diabéticos ^(1,9).

Outra opção para auxiliar o diagnóstico é a mensuração plasmática de β -hidroxibutirato, produto da oxidação dos ácidos graxos, valores acima de 0,58 mmol/l geralmente estão associados ao DM ⁽²⁾.

Cetose, evidenciada pelos níveis elevados de β -hidroxibutirato, e hiperlipidemia são susceptíveis de ocorrer em gatos diabéticos com concentrações de glicose plasmática >360 mg/dl, especialmente se presente durante 2 semanas ou mais ⁽³⁾.

Glicosúria na presença de hiperglicemia persistente é considerada diagnóstico de DM, e quando associado a infecções do trato urinário deve ser examinado o sedimento evidenciando a bactéria, é recomendada a cultura de urina ⁽³⁾. A prevalência de infecções do trato urinário bacteriana em gatos com DM tem variado entre 7% e 14%, segundo Caney SMA ⁽²⁵⁾.

Recomenda-se uma avaliação completa do estado de saúde do gato uma vez estabelecido o diagnóstico de DM. A avaliação laboratorial mínima deve incluir hemograma completo, perfil bioquímico, concentração da tiroxina sérica e exame de urina tipo 1 com cultura bacteriana. Se possível ultrassonografia abdominal devido à alta incidência de pancreatite ⁽⁶⁾.

8 TRATAMENTO

Quando diagnosticado o DM é de vital importância instituir o tratamento o mais rápido possível. Os três principais objetivos do tratamento do DM são reduzir as manifestações clínicas (poliúria, polidipsia, perda de peso), atingir um bom controle glicêmico e reduzir o desenvolvimento de complicações (cetoacidose, neuropatia diabética) ^(1,2).

Preconiza-se reduzir a hiperglicemia e a hiperlipidemia para aumentar as chances de preservar a função das células β e atingir a remissão dos diabetes. A administração de insulina associada à modificação na dieta é o principal tratamento utilizado para gatos diabéticos ⁽¹⁾.

8.1 Terapia Insulínica

A insulino terapia é o tratamento de eleição para o DM. As insulinas são caracterizadas por sua duração e intensidade de ação, além da espécie de origem (Quadro 1) ⁽²⁾.

Insulina	Laboratório	Tipo	Espécie	Concentração
Ação curta				
Novolin R®	Novo Nordisk	Regular	Humana	U-100
Humolin R®	Eli Lilly	Regular	Humana	U-100
Humalog®	Eli Lilly	Lispro	Análogo H	U-100
Novolog®	Novo Nordisk	Asparte	Análogo H	U-100
Ação intermediária				
Humulin N®	Eli Lilly	NPH	Humana	U-100
Novolin N®	Novo Nordisk	NPH	Humana	U-100
Vetsulin/Caninsulin®	MSD	Lenta	Suína	U-40
PZI VET®	IDEXX	PZI	Bovina-suína	U-40
Ação longa				
Lantus®	Sanofi-Aventis	Glargina	Análogo H	U-100
Levemir®	Novo Nordisk	Determir	Análogo H	U-100

Quadro 1 - Preparações de insulina

(Fonte: Simões DMN, In: Jericó MM, 2014)

As insulinas de ação intermediária utilizadas como primeira opção em cães (NPH e Lenta), dificilmente são eficazes em gatos por apresentarem uma ação mais curta nessa espécie para atingir um bom controle glicêmico, dificultando a obtenção da remissão nessa espécie ⁽²⁾. Embora não recomendada, o protocolo de dose inicial se baseia nos valores glicêmicos apresentados pelo animal, devendo-se aplicar 0,25 U/kg quando a glicemia é inferior a 360 mg/dl e 0,5 U/kg quando a glicemia é superior a 360 mg/dl, não devendo exceder 3 Unidades. Vale lembrar que o peso deve ser o peso ideal e não o atual ⁽³⁾.

A insulina regular é utilizada principalmente no tratamento da cetoacidose diabética, pois apresenta efeito hipoglicemiante potente tem curta duração, podendo ser administrada por vias intravenosa, intramuscular ou subcutânea ⁽²⁾.

A insulina protamina zinco (PZI: 90% bovina e 10% suína) é uma das escolhas no tratamento do diabetes em felinos, mas não está disponível no Brasil, sua dose inicial recomendada é de 1U/gato a cada 12 horas ⁽²⁾.

A insulina Glargina (Lantus®) é um análogo da insulina sintética (Figura 3), produzida a partir de tecnologia de DNA recombinante, utilizando *Escherichia coli*. É considerada uma insulina basal. Nesta insulina várias alterações de aminoácidos foram feitas: substituição da asparagina na posição 21 com a glicina e adição de 2 argininas à cadeia B nas posições 31 e 32. Essas alterações permitem que a insulina permaneça solúvel em solução ácida (pH=4), como é fornecida. Porém, quando aplicada no tecido subcutâneo onde o pH é de 7,4, a solução ácida é neutralizada, formando microprecipitados que permitem a liberação lenta e constante de insulina para a circulação sanguínea. (3,12,13).

A glargina é descrita como uma insulina que não apresenta picos de ação. No entanto sem picos não significa uma ausência de nadir, em vez disso, refere-se à taxa de utilização da glicose após a aplicação da insulina. A insulina glargina mostrou-se eficaz em terapias de manutenção em gatos diabéticos. Está associada com menos episódios de hipoglicemia em comparação a outros tipos de insulina. O uso da insulina glargina duas vezes por dia, em gatos recém diagnosticados, com dieta e monitorização do controle glicêmico contribuíram para altas taxas de remissão (12)



Figura 4- Figura ilustrativa da insulina Glargina (Lantus®)

(Fonte: <https://magic.piktochart.com/embed/3378645-untitled-infographic>)

A glargina é comercializada para uso humano com uma vida útil de 28 dias à temperatura ambiente depois de aberta e pode durar até 6 meses se mantido

refrigerada. Não é recomendável a diluição nem mistura para insulina glargina, leva à formação de precipitado nebuloso na seringa ⁽¹³⁾.

Detemir (Levemir[®]) é outro análogo da insulina com ação basal (Figura 4), é produzido usando tecnologia de Dna recombinante na levedura (*Saccharomyces cerevisiae*), e a molécula de insulina é modificado por adição de uma cadeia de ácido graxo, ligado ao aminoácido lisina na posição B29, essa modificação facilita a ligação reversível às proteínas do plasma, principalmente a albumina, e é liberada lentamente no sangue e nos tecidos ^(2,3).



Figura 5- Figura ilustrativa da insulina Detemir (Levemir[®])

(Fonte: <http://diabetes.wikia.com/wiki/Insulin>)

Detemir é comercializada com uma vida de prateleira de 6 semana, pode ser mantida em temperatura ambiente após aberta, pode ser diluído em água ou soro fisiológico estéril, quando diluído, inclui também o aditivo microbiano (metacresol), para não causar risco de contaminação, recomenda-se que a diluição seja feita imediatamente antes da administração ⁽¹³⁾.

O protocolo terapêutico com a insulina Glargina e Detemir (Quadro 2), exige uma monitorização glicêmica semanalmente, para alterar a dose da insulina e a realização da curva glicêmica (realização de glicemias a cada 3 horas durante 12 horas), 1 vez por semana ou 1 vez a cada 2 semanas durante os primeiros 4 meses de terapia ⁽¹³⁾.

PROTOCOLO DE DOSES (GLARGINA E DETERMIR)	
Parâmetros utilizados para ajustes de dose	Mudança na dosagem
Preconiza-se começar com 0,5 U/kg Bid, se a glicemia for >360mg/dl ou 0,25U/kg Bid, se for <360mg/dl, não exceder uma dose total de 3U/gato. Não aumentar na primeira semana, mas diminuir se necessário.	
Se a concentração de glicose no sangue pré-insulina for >216mg/dl e o *nadir >180mg/dl.	Aumentar 0,25 - 1 U Bid.
Se a concentração de glicose no sangue pré-insulina for 180-216mg/dl e o nadir der 90-160mg/dl.	Manter a mesma dose
Se a glicose pré-insulina der <180mg/dl ou se o nadir der <65mg/dl.	Reduzir em 0,25 - 1 U Bid. Glicemia pré-insulina <180mg/dl com dose de insulina de 0,5 U/kg/Sid, suspender e checar remissão.
Se forem observados sinais clínicos de hipoglicemia.	Reduzir a dose em 50%.

* Nadir: menor valor da glicose após a aplicação da insulina em uma curva glicêmica.

Quadro 2. Protocolo de dosagem de insulina Glargina e detemir para gatos.

Fonte: (Blom Ca & Rand J, 2014)

8.2 Hipoglicemiantes orais

Os hipoglicemiantes orais são uma opção quando o proprietário elege a eutanásia em vez da insulina injetável, mas requer a presença de massa funcional das células β pancreáticas ⁽¹⁴⁾.

Os agentes hipoglicemiantes orais e aqueles injetáveis podem ser divididos em 5 diferentes grupos de acordo com o seu mecanismo de ação: os secretagogos de insulina (sulfoniluréias, glinidas); os sensibilizadores de insulina com ação predominante no fígado (biguanidas/metformina); sensibilizadores de insulina com ação predominante nos tecidos periféricos (glitazonas), inibidores da absorção de carboidratos (inibidores da α -glucosidase), terapias relacionadas às incretinas -

inibidores Dipeptidil-peptidase 4 (DPP-4), agonistas peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1)⁽¹⁵⁾.

Em Medicina Veterinária, porém, até o momento, o único grupo de medicamentos empregados com ensaios clínicos que garantam a sua segurança e eficácia é o das sulfoniluréias⁽¹⁵⁾.

Nos gatos diabéticos utiliza-se uma sulfonilureia de segunda geração, a glipizida, tem efeito primário de estimulação direta da secreção pelas células β do pâncreas e melhora a sensibilidade tecidual à insulina circulante, inibe a glicogenólise hepática, aumenta a utilização da glicose hepática e diminuição da extração de insulina hepática. Inicia-se a terapia com a dose de 2,5 mg/gato, a cada 12 horas. Os efeitos colaterais são vômito, diarreia, anorexia e icterícia, são vistos após 2 semanas, se o controle glicêmico não for alcançado a dose passa para 5 mg/gato, a cada 12 horas. O tratamento não é recomendado para gatos recém-diagnosticados ou para aqueles com manifestações mais graves da doença, como cetoacidose diabética, perda de peso importante e neuropatia diabética^(2,14).

Incretinas são hormônios liberados do trato gastrointestinal durante a ingestão alimentar que potencializam a secreção de insulina pelas células β , mas para tanto, deve existir massa funcional suficiente. Dentre as incretinas, destaca-se o GLP-1, produzida nas células L do trato intestinal, notadamente no íleo. A GLP-1, no entanto, é rapidamente degradada pela enzima DPP-4, o que levou ao desenvolvimento de fármacos agonistas de GLP-1 resistentes à degradação e também fármacos inibidores da atividade de DPP-4. Ambos os fármacos melhoram o controle glicêmico, sendo que os agonistas de GLP-1 devem ser aplicados por via subcutânea e os inibidores de DPP-4 por via oral⁽¹⁶⁾.

Em humanos com Diabetes tipo 2, os análogos de GLP-1 têm sido utilizados tanto como monoterapia como em associação com outras drogas hipoglicemiantes. Estudos em roedores demonstraram que os análogos de GLP-1 não só preservam a massa de células Beta como também induzem a proliferação das mesmas⁽¹⁶⁾.

Um estudo realizado por Gilor et al⁽¹⁶⁾ demonstrou que uso do análogo de GLP-1 exenatide em felinos saudáveis em diferentes doses 0,2, 0,5, 1,0 e 2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bid durante 5 dias promoveu um importante aumento na secreção de insulina na ordem

de 320%, 364%, 547% e 198%, respectivamente. O exenatide também está disponível na sua forma de liberação lenta o que permite que seja aplicado apenas uma vez por semana ao invés de duas vezes ao dia.

A administração do inibidor de DPP-4, denominado de sitagliptina, na dose de 1, 3, 5 e 10 mg/kg/sid. durante 5 dias também resultou na elevação da secreção da insulina (43%, 101%, 70% e 56%, respectivamente), porém de forma menos efetiva que o exenatide⁽¹⁶⁾.

Estudos clínicos com os análogos de incretinas estão em desenvolvimento, no entanto, seu alto custo deve tornar o tratamento na rotina clínica proibitivo⁽¹⁶⁾.

8.3 Manejo nutricional

A escolha da dieta apropriada depende do paciente, isto é, gatos magros devem recuperar o peso perdido com uma dieta palatável e alterações na dieta devem ser feitas gradualmente após atingir o peso ideal. Já gatos obesos que, geralmente apresentam resistência à insulina, o aumento da secreção de insulina pode causar amiloidose e destruição das ilhotas de Langerhans com consequente redução da produção da insulina. Em estudos recentes, dietas ricas em proteínas e pobres em carboidratos são benéficas para gatos diabéticos, favorecem a perda de peso em animais obesos, reduzem a hiperglicemia pós-prandial e estimulam a secreção da insulina⁽²⁾.

Um estudo realizado por Zoran DI, et al.⁽¹⁷⁾ cita fortes evidências clínicas para uma dieta em gatos com a seguinte estratégia: alto teor de proteína (>40% energia metabolizável, > 10g/ 100kcal), para prevenir a perda de massa muscular, e concentrações baixas de carboidratos (<15 % energia metabolizável, <25 % de matéria seca ou <3 g / 100 kcal), com baixo teor de gordura, com isso há concentrações mais baixas de glicose pós-prandial. Em outro estudo, quando associado o consumo de alimentos secos e molhados ocorre menos risco para o diabetes em comparação com apenas (dietas secas ricas em carboidratos), ou somente molhado (Baixo carboidrato). A dieta correta quando associada com insulina

de longa ação como a glargina e a determir, reduz a flutuação das concentrações de glicose no sangue pós-prandial, reverte a glicotoxicidade e recupera a capacidade de secreção da insulina, aumentando a chance de entrar em remissão.

Gatos domiciliados necessitam de uma dieta com requerimento energético de repouso (RER) de 45 a 50 kcal/kg/dia, a quantidade de calorias a ser oferecida deve ser calculada com base no peso ideal, pela seguinte fórmula ⁽²⁾:

$$\text{RER (baseado no peso ideal em kg)} = 70 \times (\text{peso ideal})^{0,75}$$

[ou 40 a 45 x peso ideal (em kg)].

Se o valor calculado não for menor do que o que já está comendo, reduzir em 10 a 20% e reavaliar em 2 a 4 semanas, promovendo perda de peso gradual de 1 a 2% por semana ⁽²⁾.

Em gatos já submetidos à insulino terapia deve-se ficar atento à necessidade de redução de dose de insulina quando se muda a dieta para baixa concentração de carboidrato para evitar hipoglicemia ⁽¹⁷⁾.

Embora a alimentação possa ficar disponível o dia inteiro, recomenda-se as 2 porções principais sejam oferecidas junto com a aplicação da insulina, principalmente quando se utiliza as insulinas basais, como glargina e determir, e preferencialmente ração úmida ⁽²⁾. A ração úmida é a mais recomendada para o gato diabético por conter níveis mais baixos de carboidratos, e densidade energética menor e maior teor de água ⁽²⁵⁾.

Durante a perda de peso é primordial o monitoramento do controle glicêmico e também a dosagem da frutossamina e glicosúria. A tendência é necessitarem menos de insulina e muitos podem ter remissão diabética ⁽²⁾. Assim, os gatos em remissão diabética vão continuar com a dieta de baixo carboidrato e alta proteína indefinidamente ⁽¹⁴⁾.

8.4 Monitoramento do paciente diabético

O monitoramento do animal deve ser realizado com a ajuda do tutor, em uma avaliação diária do paciente, planejando os horários da aplicação da insulina, fazer a alimentação indicada, relatar ao veterinário alterações no peso corporal, ingestão de água <20ml (dieta úmida) e <70ml (dieta seca), produção de urina, possíveis sinais de hipoglicemia. Além disso as curvas glicêmicas seriadas podem ser utilizadas para determinar mudanças na insulinoterapia ⁽¹⁻³⁾.

Aconselha-se o tutor a realizar a glicemia em casa para evitar a hiperglicemia induzida pelo estresse quando for solicitado curva glicêmica, com o auxílio de um glicosímetro portátil, picar com uma agulha ou lanceta a ponta da orelha ou o coxim palmar ou plantar, colocar a fita do teste de glicose na gota de sangue para a medição da glicose (Figura 5). Também pode ser utilizadas canetas para a aplicação de insulina como: HumaPen Luxura HD (Eli Lilly) e o NovoPen Júnior / Demi (Novo Nordisk). As amostras são coletadas antes da administração da insulina manhã e noite, e a cada 2-4 horas por um período de até 10 a 12 horas para identificar o nadir da glicose (menor valor da glicose durante o teste), a cada 3 dias. É o melhor método para determinar o tipo, a dose, nadir da glicose e a frequência de administração de insulina ^(1,2,12).

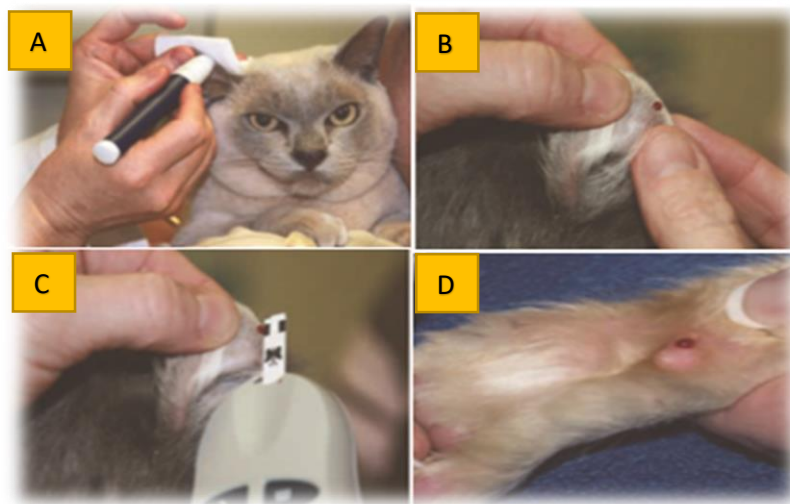


Figura 6- (A) Utilização de uma lanceta para obter sangue a partir do pavilhão auricular de um gato. (B) Gota de sangue na margem orelha. (C) medição com glicosímetro e (D) Gota de sangue no coxim palmar.

(Fonte: Bloom CA and Rand J, Journal of Feline Medicine and Surgery, 2014)

A avaliação da glicosúria é feita por fitas reagentes que estimam a glicose na urina por mudança e intensidade da cor. É um teste semiquantitativo, e a dose da insulina não deve ser ajustada com base nesse teste apenas. Se a glicose for negativa, o gato pode apresentar um bom controle, se a glicose der 2+ ou menos (escala 0 a 4+) apresenta um controle razoável ⁽²⁾.

A frutossamina é útil para diferenciar hiperglicemia transitória induzida pelo estresse em gatos saudáveis de hiperglicemia persistente em gatos com DM. Aumenta significativamente em 2 a 4 dias após a indução experimental de hiperglicemia em gatos ⁽²⁾.

Valores de frutossamina para o gato diabético	
Controle	Valores
Excelente	< 400 µmol/l
Bom	400 a 475 µmol/l
Regular	475 a 550 µmol/l
Ruim	>550 µmol/l

Quadro 3. Valores de frutossamina.

Fonte: (Fonte: Simões DMN, In: Jericó MM, 2014)

9 REMISSÃO E RECIDIVA DA DOENÇA

Remissão diabética em gatos foi definido previamente como a capacidade de manter a euglicemia sem terapia com insulina ou hipoglicemiantes orais por pelo menos 4 semana consecutivas, sem o reaparecimento de sintomas clínicos de diabetes ⁽¹⁸⁾.

A remissão diabética é relacionada quando ocorre a hipoglicemia persistente, apesar da administração de pequenas doses de insulina (≤ 1 U por injeção), se a glicemia for <150 mg/dl antes da aplicação de insulina, se as glicosúria for negativa e se a concentração sérica de frutamina for menor que $350 \mu\text{mol/dl}$ ^(2,6).

Mesmo quando a remissão é atingida, as células β permanecem com disfunção, e os gatos podem ainda apresentar diminuição da massa funcional de células nas ilhotas pancreáticas. A maioria dos gatos diabéticos que atingiram remissão continuam a ter intolerância à glicose, e devem ser considerados pré-diabéticos ⁽¹⁸⁾.

A remissão é alcançada melhor com a insulina de longa ação tais como glargina e detemir, dietas de baixo carboidrato, iniciação rápida da terapia, monitoramento intensivo da glicemia envolvendo medições frequentes em casa e/ou hospital, ajustes apropriados de dose de insulina destinadas a alcançar concentração normal ou quase normal de glicose no sangue ⁽¹²⁾.

Realização de excelente controle glicêmico no prazo de 6 meses após o diagnóstico com média de glicose no sangue $< 288\text{mg/dl}$. A descontinuação de medicamentos que antagonizam a insulina, tais como esteróides glicocorticoides ⁽¹⁷⁾.

A obesidade apesar de estar associada a maior risco de desenvolver diabetes não foi associada positiva ou negativamente à remissão. O aumento das concentrações de colesterol pode prejudicar a função ou a viabilidade das células β . A hiperglicemia excessiva pode levar a toxicidade grave e irreversível das células β , impedindo a remissão ⁽²⁾.

A investigação sobre fatores de risco para a recidiva está em curso. A maioria dos gatos em remissão têm intolerância à glicose e uma minoria têm a concentração de glicose em jejum prejudicada. A administração de corticosteroides deve ser evitada

em gatos em remissão, principalmente quando a tolerância a glicose é diminuída. A recidiva é diagnosticada quando apresenta manifestações clínicas compatíveis com diabetes e a concentração de glicose no sangue persistir por > 198 mg/dl associada a glicosúria. O animal que apresenta remissão após 1-2 meses é feito o teste de tolerância à glicose e repetido anualmente. O teste é medido com a glicose de jejum com a 1 g/kg de glicose, se ultrapassar 5 horas para retornar o valor de <117 mg/dl é considerado intolerância à glicose grave ou moderada ^(18,19).

10 COMPLICAÇÕES DO DIABETES EM FELINOS

As complicações resultantes do diabetes ou do tratamento são comuns em gatos diabéticos. As complicações mais comuns são hipoglicemia, pancreatite crônica, a perda de peso, diminuição do hábito de higiene, resultando em uma pelagem seca, sem brilho e emaranhada e neuropatia diabética dos membros posteriores e podem também correr o risco de cetoacidose ⁽⁶⁾.

10.1 Hipoglicemia

A hipoglicemia é uma complicação comum da insulino-terapia, está presente quando a concentração de glicose sanguínea for inferior a 60 mg/dl. Pode ocorrer com dose excessiva da insulina (i.e: Efeito Somogy – hipoglicemia <65mg/dl, seguido de hiperglicemia >300mg/dl ou queda brusca da glicose em < 2 horas), inapetência prolongada do animal, e em gatos que apresentam remissão diabética ^(2,6).

Glicemia <54 mg/dl pode desencadear manifestações clínicas, como letargia, fraqueza, ataxia, desorientação, convulsões e coma, e ocorre antes que os mecanismos contrarregulatórios (secreção de glucagon, cortisol, epinefrina e GH) da glicose sejam capazes de compensar e reverter a hipoglicemia ^(2,6).

O tratamento inicial para hipoglicemia é descontinuar a insulina até que a hiperglicemia seja recorrente e reduzir a dose de insulina em 25% a 50% e realizar uma curva glicêmica. Se a hipoglicemia for recorrente a remissão diabética deve ser considerada ⁽⁶⁾.

10.2 Neuropatia diabética

A patogênese da neuropatia diabética é multifatorial. Existe lesão nas células de Schwann e posterior quadro de desmielinização a causa é desconhecida, mas

existem 3 hipóteses: a vascular, a axônica e a metabólica. Uma alteração na atividade da via polióis, ocorre reação na redução da glicose a sorbitol pela aldose redutase e na oxidação do sorbitol a frutose pela sorbitol desidrogenase, a ativação dessa via pela hiperglicemia resulta na depleção de mioinositol com importante papel na função celular do nervo ⁽²⁾.

Testes eletrofisiológicos mostram desmielinização em todos os níveis motores e nervos periféricos sensoriais, com diminuição das velocidades de condução nervosa nos membros pélvicos e torácicos e da amplitude potencial da ação muscular, quando há anormalidade eletromiográficas são consistentes com a denervação ⁽⁶⁾.

As manifestações clínicas são fraqueza de membros pélvicos, dificuldade em pular, subir ou descer de locais ou objetos, postura e andar plantígrados (Figura 6- caminha com apoio dos membros pélvicos sobre os tarsos), atrofia muscular e irritabilidade à manipulação dos membros pélvicos, podendo progredir para os membros torácicos ⁽²⁾.



Figura 7 - Felino diabético apresentando intensa neuropatia diabética associada à postura plantígrada.

(FONTE: <http://portalvet.royalcanin.com.br/artigo.aspx?id=124>)

Não existe tratamento para neuropatia, mas o controle da hiperglicemia diminui o risco e melhora as manifestações clínicas do quadro ⁽²⁾.

11 PROGNÓSTICO

O prognóstico vai depender da adesão e disciplina do proprietário, ficando mais reservado na presença de doenças concorrentes e das complicações crônicas do diabetes. O tempo médio de sobrevida é de aproximadamente 3 anos e há uma alta taxa de mortalidade durante os primeiros 6 meses devido a doenças simultâneas (cetoacidose, pancreatite e insuficiência renal) ^(2,6).

Em geral ele é bom quando há remissão (>80%) da doença, reservado quando há difícil controle glicêmico e ruim na presença de cetoacidose ou resistência insulínica ^(2,18,19).

12 REFERENCIAS

- 1 Rand J, Marshall. Diabetes Melito Felina. In: Mooney CT, Peterson ME. Manual de Endocrinologia canina e felina. 3 ed. São Paulo: Roca; 2009. p. 157- 172.
- 2 Simões DMN. Diabetes Mellitus em gatos. In: Jericó MM. Tratado de medicina interna de cães e gatos. Vol. 2. 1 ed. São Paulo: Roca;2015. p. 1736-1746.
- 3 Rand J. Feline Diabetes mellitus. In: Mooney CT, Peterson ME. Manual of Canine and Feline Endocrinology. 4 ed. São Paulo: Roca; 2015 p. 133- 144.
- 4 Cunningham JG, Klein BG. Glândulas endócrinas e suas funções. Tratado de fisiologia veterinária. 5ed. Rio de janeiro: Elsevier; 2014. p. 391-405.
- 5 Colville T. O sistema endócrino. Anatomia e fisiologia clínica para medicina veterinária. 2ed. Rio de Janeiro: Elsevier: 2010. p. 369-370.
- 6 Nelson RW. Distúrbios Endócrinos. Medicina interna de pequenos animais. 5ed. Rio de janeiro: Elsevier; 2015. p. 798-821.
- 7 Stockham SL, Scott MA. Glicose, cetoaminas e hormônios reguladores relacionados. Fundamentos de patologia clínica veterinária. 2ed. Rio de janeiro: Guanabara; 2012. p. 589-612.
- 8 Costanzo LS. Fisiologia endócrina. Fisiologia. 4ed. Rio de janeiro: Elsevier; 2012. p. 422-430.
- 9 Rand JS. Pathogenesis of Feline Diabetes. Vet Clin Small Anim 43, Elsevier; 2013. p. 221-231.
- 10 Chandler EA, Gaskell CJ RM. Sistemas principais. Clínica terapêutica em felinos. 3 ed. São Paulo: Roca:2006. p. 438-452.
- 11 Niessen SJM, Church DB, Forcada Y. Hypersomatotropism, Acromegaly, and Hyperadrenocorticism and Feline Diabetes Mellitus. Vet Clin Small Anim 43: Elsevier, p. 319-350, 2013.
- 12 Blom CA, Rand J. Feline Diabetes Mellitus, Clinical use of Long-acting glargina and detemir. Journal of feline medicine and surgery, London, v 16, n 3. p. 205-215, 2014.
- 13 Roomp K, Rand JS. Management of Diabetic Cats with Long-acting Insulin. Vet Clin Small Anim 43, Elsevier, p. 251-266, 2013.
- 14 Palm CA, Feldman EC. Oral Hypoglycemics in Cats with Diabetes Mellitus. Vet Clin Small Anim 43, n.2, Philadelphia, Elsevier, p. 407-415, 2013.

- 15 Gilor C., Ridge T.K., Attermeier K.J., Graves T.K. Pharmacodynamics of insulin detemir and insulin glargine assessed by an isoglycemic clamp method in healthy cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 24, p. 870-74, 2010.
- 16 Gilor C., Graves TK, Lascelles DBX, Thomson AE, Simpson W, Halpern DS. The effects of body weight, body condition score, sex, and age on serum fructosamine concentrations in clinically healthy cats. *American Society for Veterinary Clinical Pathology*, p.322-328, 2010.
- 17 Zoran DL, Rand JS. The Role of Diet in the Prevention and Management of Feline Diabetes. *Vet Clin Small Anim* 43,n 2,Philadelphia, Elsevier, p. 233-243, 2013.
- 18 Gottlieb S, Rand Js. Remission in Cats Including Predictors and Risk Factors. *Vet Clin Small Anim* 43, Philadelphia, v 29, n 1. Elsevier, p.245-249, 2013.
- 19 Gottlieb S, Rand JS, Marshall R, Morton J. Glycemic Status and Predictors of Relapse for Diabetic Cats in Remission. *J Vet Intern Med*, p. 1-9, 2014.
- 20 Caney SMA. Pancreatitis and Diabetes in Cats. *Vet Clin Small Anim* 43, Elsevier, p. 303-317, 2013
- 21 Rand JS. Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic State in Cats. *Vet Clin Small Anim*; Elsevier, p. 367-379, 2013.
- 22 Niessen SJM, Church DB, Forcada Y. Hypersomatotropism, Acromegaly, and Hyperadrenocorticism and Feline Diabetes Mellitus. *Vet Clin Small Anim* 43: Elsevier, p. 319-350, 2013.
- 23 Gilor C, Graves TK, Gilor S, Ridge TK, Rick M. The GLP-1 mimetic exenatide potentiates insulin secretion in healthy cats. *Domestic Animal Endocrinology* 41, Elsevier,p. 42-49, 2011
- 24 Gilor C, Graves TK, Gilor S, Ridge TK, H.-Y. Weng HY, Dossin O. The incretin effect in cats: comparison between oral glucose, lipids, and amino acids. *Domestic Animal Endocrinology* 40, Elsevier, p. 205-212, 2011.
- 25 Caney SMA. Management of cats lente insulin: Tips and Traps. *Vet Clin Small Anim* 43, Elsevier, 2013. p. 251-282