

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA

DIABETES MELLITUS FELINA: ÊNFASE EM MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

AUTOR: NILSON JÚNIOR DA SILVA NUNES

PORTO ALEGRE

2014/2

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

Diabetes Mellitus Felina: Ênfase em Métodos de Diagnóstico

Autor: Nilson Júnior da Silva Nunes

**Trabalho apresentado como requisito
parcial para graduação em Medicina
Veterinária.**

**Orientador: Prof.^a Dr.^a Stella Faria De
Valle**

**Co-Orientador: Mv. Juliana Pereira
Matheus**

PORTO ALEGRE

2014/2

AGRADECIMENTOS

Agradecer não é uma tarefa simples. Toda essa jornada louca da faculdade foi longa e cansativa. Mas para que tudo isso acontecesse, e esse pequeno grande sonho de ser médico veterinário se tornasse realidade, muitos obstáculos tive que ultrapassar e muitas pessoas tive o prazer de conhecer.

Gostaria de agradecer a minha família, em especial, ao meu pai e minha mãe. Sem o suporte e o apoio incondicional que recebi deles durante esses longos anos da graduação, nada do que consegui até hoje seria possível. Obrigado pela paciência e compreensão em entender a ausência física devido a dias e noites de estudo, as aulas, os plantões, os estágios, as saídas de campo e os projetos. Obrigado por serem a minha base e meu suporte sempre.

À família LACVet, deixo aqui o meu apreço e carinho, pois foi lá que passei a maior parte do tempo da minha graduação. Fiz amigos e conheci profissionais excelentes, e a estes não poderia deixar de agradecer. Ao Prof. Félix González, Naila Duda, Amanda Muliterno, Mariana Dreyer, e às queridas colegas estagiárias Taís Dolfini, Marina Toso, Karine Leal e Letícia Machado. Por último, mas não menos importante, à minha co-orientadora (co-amiga, co-irmã, co-parceira) Dra. Juliana Matheus, pela sua persistência, disponibilidade e ajuda constante.

À Prof. Dra. Stella de Faria Valle, pela orientação, dedicação, amizade e profissionalismo, e que sempre acreditou no meu potencial.

Aos meus amigos e colegas, que fizeram com que essa jornada tão cansativa fosse mais divertida e alegre.

Aos meus mestres e professores da UFRGS, especialmente os da FAVET, os quais tive a honra de conhecer e contribuíram para minha formação.

Aos meus amigos peludos (e aos pelados, aos de penas e aos de escamas também), que todo o dia me fazem ter a certeza que escolhi a profissão certa.

Por fim, agradeço a todos que de alguma forma participaram dessa minha grande conquista, mandando vibrações positivas para que tudo desse (e ainda dê) certo.

Muito obrigado.

RESUMO

A Diabetes mellitus é uma das endocrinopatias mais comuns na clínica de pequenos animais, caracterizada por distúrbio no pâncreas endócrino com diminuição nos níveis de insulina. Esta deficiência ou ausência de insulina pode ser parcial ou absoluta, e resultar em alterações no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas. A classificação em felinos utiliza os termos Tipo I para a DM Insulinodependente e Tipo II não-insulinodependente ou tardio com os quatro sintomas clássicos como poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso. O paciente felino ainda apresenta peculiaridades como a Diabetes Transitória, o fenômeno de *Somogyi* e a hiperglicemia de estresse como fatores que dificultam o diagnóstico, que pode ser realizado pela dosagem da glicose sanguínea, determinação da frutossamina, dosagem de hemoglobina glicosilada e o exame qualitativo de urina. O tratamento preconizado é o acompanhamento do paciente além da administração de hipoglicemiantes orais, dieta equilibrada, exercícios físicos e uso de insulino terapia. O prognóstico para a Diabetes mellitus felino em geral é reservado em longo prazo. Devido às particularidades do paciente felino diabético, esse trabalho propõe uma revisão bibliográfica sobre o diagnóstico da Diabetes mellitus felina e uma análise experimental sobre a determinação da frutossamina em gatos saudáveis.

Palavras-chave: endocrinopatia, felinos, glicose, frutossamina.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is one of the most common endocrine disorders in the small animal practice and is characterized by a disturbance in the endocrine pancreas with a decrease on insulin levels. This deficiency or absence of insulin can be partial or complete, and result in changes in the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins. The classification in felines uses the terms Type I for insulin dependent DM and Type II for non-insulin dependent or delayed DM with the four classical symptoms such as polyuria, polydipsia, polyphagia and weight loss. The feline patient still presents peculiarities such as the Transitional Diabetes, the phenomenon of Somogyi and stress hyperglycemia as factors that complicate the diagnosis, which can be accomplished by measurement of blood glucose, fructosamine determination, glycosylated hemoglobin test and qualitative urinalysis. The recommended treatment is patient follow-up besides the administration of oral hypoglycemic drugs, balanced diet, exercise and use of insulin therapy. Prognosis for Feline Diabetes mellitus is usually reserved for long term. Due to the particularities of the feline diabetes patients, this paper proposes a bibliographic review on the diagnosis of feline diabetes mellitus and an experimental analysis on the determination of fructosamine levels in healthy cats.

Keywords: *endocrinopathy, feline, glucose, fructosamine.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Corte histológico do Pâncreas Felino. Em vermelho, as Ilhotas de Langerhans.....	15
Figura 2	Síntese e secreção da Insulina.....	17
Figura 3	Homeostasia da Glicose.....	18
Figura 4	Felino com DMF em posição plantígrada.....	26
Figura 5	Patofisiologia da cetoacidose diabética.....	27
Figura 6	Corpúsculos de Heinz em felino. Coloração de azul de cresil brilhante	30

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Tipos celulares e hormônios liberados nas ilhotas de Langerhans.....	16
Quadro 2	Comparação entre DMDI e DMNDI em gatos.....	20
Quadro 3	Principais alterações metabólicas em gatos diabéticos.....	28
Quadro 4	Guia para o diagnóstico diferencial de DM em gatos.....	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
Kg	Quilograma
%	Porcentagem
\leq	Menor/Igual
$<$	Menor
\geq	Maior/Igual
$>$	Maior
μg	Micrograma
mL	Mililitro
mg	Miligrama
$\mu\text{g/L}$	Micrograma por litro
$\mu\text{mol/L}$	Micromole por litro
AGL	Ácidos Graxos Voláteis
ALT	Alanina transaminase
BUN	Nitrogênio Ureico Sanguíneo (<i>Blood urea nitrogen</i>)
CAD	Cetoacidose diabética
DM	Diabetes Mellitus
DMDI	Diabetes Mellitus Insulinodependente
DMF	Diabetes Mellitus Felina
DMNDI	Diabetes Mellitus Não-Insulinodependente
DNA	Ácido desoxirribonucleico
E.Q.U.	Exame qualitativo de urina
FA	Fosfatase alcalina
GHb	Hemoglobina glicosilada
Hg	Hemoglobina
NPH	<i>Neutral protamine Hagedorn</i>
PP	Polipeptídio Pancreático
PZI	<i>Protamine zinc insulin</i>
RER	Retículo Endoplasmático Rugoso
RNA	Ácido ribonucleico

RNA _m	Ácido ribonucleico mensageiro
TLI	<i>Trypsin-like immunoreactivity</i>
VLDL	Lipoproteínas de muito baixo peso molecular (<i>Very low density lipoprotein</i>)

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	12
2.	DIABETES MELLITUS FELINA	14
2.1	Histórico	14
2.2	O Pâncreas	15
2.2.1	Insulina	16
2.2.2	Glucagon	19
2.3	Classificação	20
2.3.1	Diabetes mellitus dependente de insulina (DMDI) ou tipo I	21
2.3.2	Diabetes mellitus não dependente de insulina (DMNDI) ou tipo II	21
2.3.3	Diabetes transitório ou Remissão Diabética	21
2.4	Epidemiologia	22
2.5	Patogenia	24
2.6	Sinais Clínicos	25
2.7	Diagnóstico	27
2.7.1	Anamnese e Exame Físico	29
2.7.2	Hemograma	29
2.7.3	Glicemia	30
2.7.4	Produtos do Metabolismo Hepático	31
2.7.5.	Enzimas Pancreáticas	31
2.7.6	Lipídeos	32
2.7.7.	Frutosamina	32
2.7.8.	Hemoglobina Glicada	34
2.7.9	Ionograma	35
2.7.10	Urinálise	36
2.8	Diagnóstico Diferencial	37
2.9	Tratamento	38
2.9.1	Terapia Dietética	38
2.9.2	Terapia Insulínica	40
2.9.3	Hipoglicemiantes Orais	42
2.10	Prognóstico	42
3	CONCLUSÃO	43

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
APÊNDICE A	51

1. INTRODUÇÃO

A Diabetes mellitus (DM) é uma das endocrinopatias mais comuns na clínica de pequenos animais, caracterizada por distúrbio no pâncreas endócrino com diminuição nos níveis de insulina. Esta deficiência ou ausência de insulina pode ser parcial ou absoluta, podendo resultar em alterações no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas. A Diabetes Mellitus Felina (DMF) resulta de um metabolismo anormal da glicose e da gordura, levando ao surgimento de hiperglicemia prolongada, cetoacidose e outras alterações que podem ser fatais se não controladas (LURYE; BEHREND, 2004).

Em felinos, a doença apresenta uma classificação diferenciada onde há o Tipo I (insulinodependente) e o Tipo II (não-insulinodependente ou tardio), ambos com os sintomas clássicos da DM como poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso e glicosúria. A patogênese em felinos ainda não está totalmente elucidada, porém a hipofunção das células β , hiperprodução de amilina, intoxicação por glicose, doença pancreática exócrina, redução da sensibilidade à insulina, obesidade, endocrinopatias e sexo são fatores que predisõem a ocorrência da doença (LEAHY, 2005).

O paciente felino apresenta peculiaridades como a Diabetes Transitória, fenômeno de *Somogyi* e hiperglicemia de estresse fazendo com que, principalmente esta última, dificulte o diagnóstico (REUSCH, 2010) normalmente pela dosagem da glicose sanguínea, que está elevada nos animais portadores da doença. A determinação da frutossamina sérica é utilizada na rotina de diagnóstico da DMF, porém os valores de referência para animais saudáveis e diabéticos ainda são variáveis.

Frutossaminas são proteínas séricas glicosiladas formadas da ligação entre a glicose e proteínas circulantes, e correspondem à avaliação glicêmica sanguínea de aproximadamente uma a duas semanas em gatos (GRECO, 2001) e por esse motivo, representa o teste padrão ouro para diagnóstico da doença em felinos. Outro método laboratorial de diagnóstico da doença em gatos é a dosagem de hemoglobina glicosilada, a qual é formada por uma ligação irreversível da glicose à hemoglobina. Quando as concentrações de glicose plasmática aumentam, a hemoglobina glicosilada aumenta proporcionalmente. O exame qualitativo de urina (E.Q.U.) também é primordial no diagnóstico da diabetes e deve ser levado em consideração na determinação de glicosúria (FELDMAN; NELSON, 2004).

O tratamento preconizado é o acompanhamento do paciente além da administração de hipoglicemiantes orais, utilização de dieta equilibrada, recomendação de exercícios físicos e uso de insulino-terapia. O prognóstico para a DMF em geral é reservado em longo prazo. Devido

às diferenças fisiológicas e particularidades do paciente felino diabético, esse trabalho objetiva uma revisão bibliográfica e análise experimental sobre os conceitos básicos de diagnóstico da DMF.

2. DIABETES MELLITUS FELINA

A DM é uma das doenças endócrinas mais frequentemente diagnosticadas na clínica de pequenos animais e se manifesta em resposta a uma falta relativa ou absoluta de insulina. Desde 1927, quando houve a primeira descrição da DM em gatos, a doença vem sendo diagnosticada em um número crescente de felinos (SOUZA, 2003; RAND, *et al.* 2004) devido a maior ocorrência de fatores de risco como a obesidade, a inatividade física e a idade avançada na população de gatos (REUSCH, 2011).

Apesar da grande maioria dos casos da DMF ser análoga ao diabetes tipo II humano, a resposta ao tratamento é extremamente variável. Além disto, a tendência dos gatos de fazer hiperglicemia por estresse atrapalha bastante o seu monitoramento, fazendo com que muitas vezes ocorram erros de interpretação e ajustes terapêuticos malsucedidos. É importante que ocorra um adequado entendimento da fisiopatogenia e etiologia da DMF para poder prever a melhor forma de tratamento e o prognóstico para cada caso. Não raramente, gatos diabéticos apresentam remissão da doença após variáveis períodos de tempo o que permite que a possibilidade de remissão da DMF deva ser encarada como um objetivo possível (PÖPPL, 2008).

2.1. Histórico

O nome Diabetes Mellitus é originário da Grécia Antiga e foi dado por Celsus, médico romano, há cerca de 2000 mil anos. A palavra Diabetes significa "sifão", pois o sinal clínico mais evidente da doença é o aumento do volume da urina (ROCCA; PLÁ, 1963; NEGRÃO, 2000; MESSINA *et al.*, 2002). Porém, foi por volta de 1674, que o médico britânico Thomas Willis descobriu o porquê da atração das formigas pela urina dos doentes. O nome da doença passou então a ser denominada Diabetes mellitus (*meli* do grego: mel), ou seja, "sifão de mel" (MESSINA *et al.*, 2002).

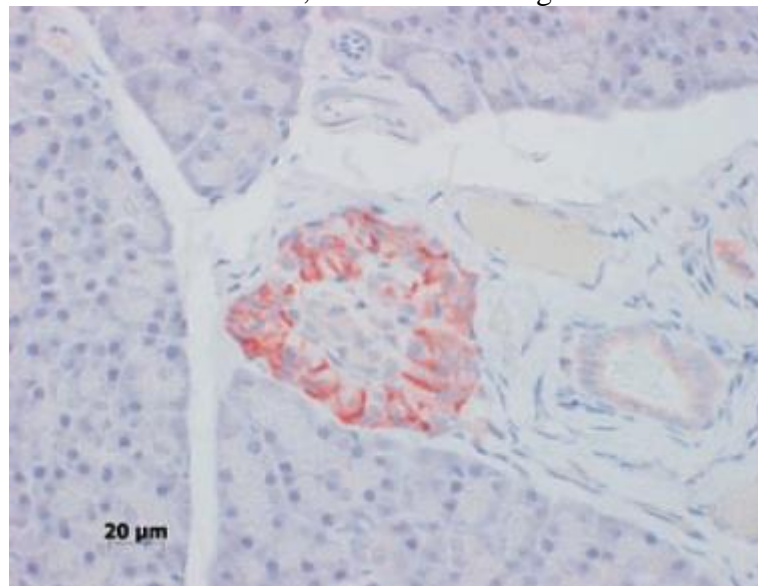
Em 1815 o Dr. M. Chevreul, químico francês, demonstrou que o açúcar dos diabéticos era a glicose. Os trabalhos clínicos e anatomopatológicos adquiriram bastante importância ao final do século passado, quando Mering e Minkowski, cientistas alemães, em 1889, demonstraram que a pancreatômia em cães resultava em Diabetes grave e letal (ROCCA; PLÁ, 1963).

2.2. O Pâncreas

O pâncreas é um órgão glandular com funções endócrinas e exócrinas. É constituído por dois lobos: um lobo direito duodenal (fino, delgado) e um lobo esquerdo esplênico (menor e grosso) (SADLER, 2005). Na maioria dos gatos existe apenas um ducto excretor, o ducto pancreático principal, que se funde com o ducto biliar antes de abrir ao nível da papila duodenal maior (REUSCH, 2010). No entanto, em cerca de 20% dos gatos, o ducto pancreático acessório também está presente (WILLIAMS, 1999).

O pâncreas é formado por dois tipos de tecidos: os ácinos, que secretam o suco digestivo no duodeno e as ilhotas de Langerhans, que secretam a insulina e o glucagon diretamente no sangue (Figura 1).

Figura 1 - Corte histológico do Pâncreas Felino. Em vermelho, as Ilhotas de Langerhans.



Fonte: Rijnberk e Kooistra (2010)

As ilhotas contêm basicamente três tipos de células: Células α , que secretam glucagon, Células β , que secretam insulina e amilina e Célula δ que secreta somastotatina (Quadro 1) (GUYTON; HALL, 2006).

Quadro 1 - Tipos celulares e hormônios liberados nas ilhotas de Langerhans.

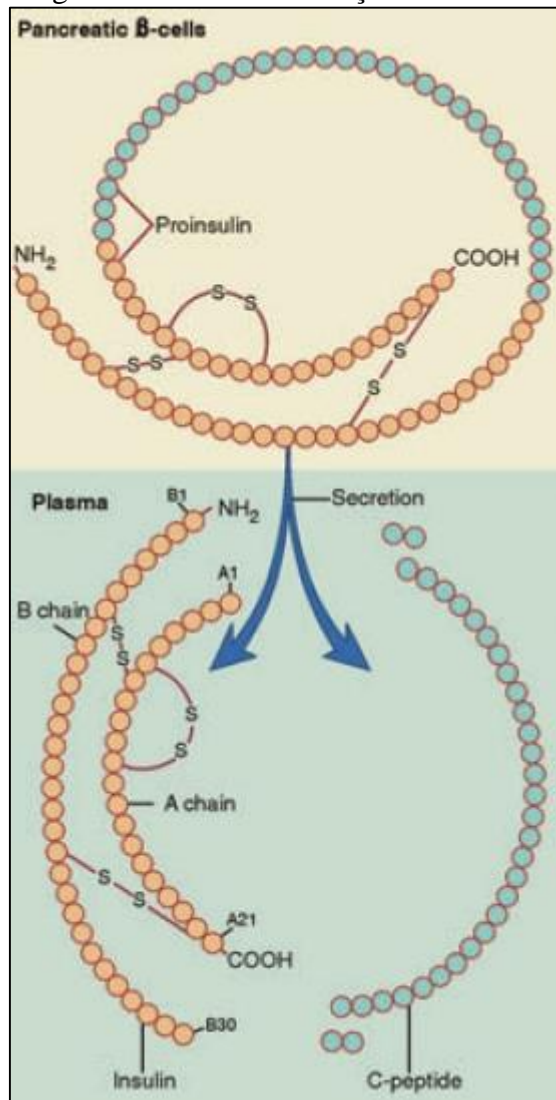
CÉLULA	% TOTAL	LOCALIZAÇÃO	AÇÃO	FUNÇÃO
B	70%	Ao longo da ilhota (concentrada no centro)	Secretam insulina e amilina	Reduzir a concentração de glicose sanguínea.
A	20%	Periferia da Ilhota	Secretam glucagon	Aumentar a concentração de glicose sanguínea.
δ	5%	Ao longo da Ilhota	Secretam somastotatina	Parácrina: inibir secreção hormonal. Exócrina: inibe o processo digestivo.

Fonte: Adaptado de Gartner e Hiatt (1997)

2.2.1. Insulina

No pâncreas, a insulina é sintetizada como uma pré-pró-insulina no retículo endoplasmático rugoso (RER) das células β onde também é clivado para formar a pró-insulina (Figura 2). A maior parte desta pró-insulina é clivada no complexo de Golgi para formar insulina e peptídeo C e posteriormente, acondicionados nos grânulos de secreção das células β , liberados juntamente com quantidades menores e variáveis de pró-insulina (CUNNINGHAM, 2004; GANONG, 2005).

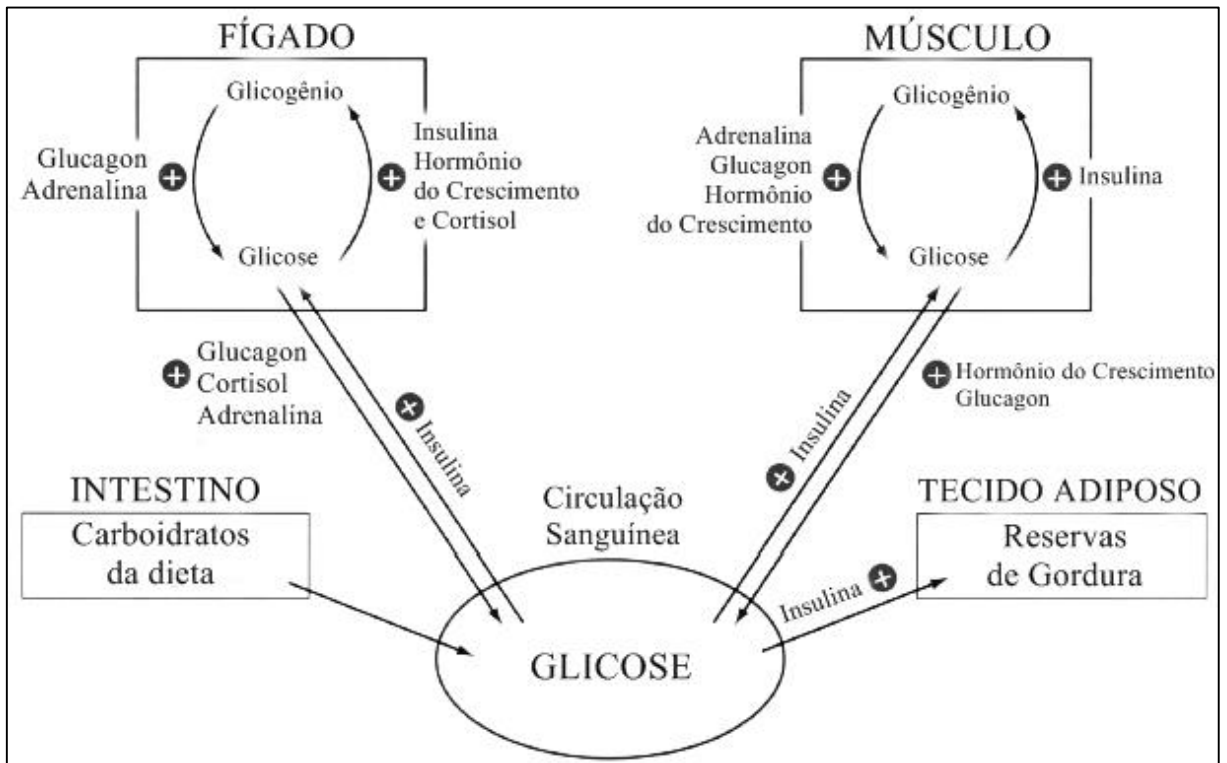
Figura 2 - Síntese e Secreção da Insulina.



Fonte: Rijnberk e Kooistra (2010)

Sua síntese e posterior secreção são estimuladas pelo aumento nos níveis de glicose no sangue (Figura 3) (AHREN; TABORSKY, 2003). A secreção de insulina endógena pode ser dividida em duas fases: a fase basal, em que a insulina é secretada continuamente a uma taxa constante, e a fase *in bolus*, na qual a insulina é secretada em resposta a nutrientes, geralmente pós alimentação (OWENS; BOLLI, 2008).

Figura 3 - Homeostasia da Glicose.



Fonte: Adaptado de Villiers e Blackwood (2005)

A obesidade é o principal fator de resistência à insulina em felinos, através de uma variedade de mecanismos, incluindo mudanças nos hormônios secretados de tecido adiposo, e através de mediadores inflamatórios sistêmicos (APPLETON; RAND, 2001; HUTLEY; PRINS, 2005). Substâncias oriundas do tecido adiposo constituem um elo entre obesidade e doenças metabólicas, como as adipocinas, que atuam como imunomoduladores e influenciam a sensibilidade à insulina (AMÉLIO *et al.*, 2014).

A adiponectina é um hormônio do tecido adiposo que possui efeitos sobre o fígado, músculo esquelético, ilhotas pancreáticas e tecido adiposo e está diminuída na obesidade, aumentando assim, a resistência à insulina (LI *et al.*, 2009). A leptina, outra adipocina, também já foi verificada em gatos e trata-se de um hormônio inibidor do apetite produzido pelo tecido adiposo que eleva a concentração na obesidade e está associada de forma independente com a diminuição da sensibilidade à insulina, portanto, pode estar relacionada à patogênese da diabetes em gatos (HOENIG *et al.*, 2007; APPLETON, 2000). Esses hormônios diminuem os efeitos intracelulares de insulina, ligando-se aos seus receptores nos tecidos musculares e adiposos. Ao diminuir os efeitos da insulina, essas adipocinas pró-inflamatórias estão envolvidas diretamente na diminuição da sensibilidade à insulina (TILG; MOSCHEN, 2008).

Além destes fatores, outros aspectos podem ser considerados como fatores de resistência à insulina como o uso de glicocorticoides que, mesmo em doses terapêuticas, pode provocar resistência à insulina e indução de DM secundária. A glicotoxicidade pode causar prejuízos à função secretora das células β e promover uma menor sensibilidade periférica à insulina (PÖPPL, 2008).

Teorias sobre a causa de menor secreção de insulina incluem os danos às ilhotas pancreáticas por deposição de amiloide (amiloidose), glicotoxicidade e lipotoxicidade sendo que nessas situações, a diminuição da secreção de insulina ocorre quando as células β são incapazes de aumentar sua produção (LEAHY, 2005). A amiloidose ocorre pelo acúmulo de amilina nas ilhotas pancreáticas que tende a ser secretada de forma conjunta com a insulina pelas células β , e tem efeito inibitório sobre a secreção de glucagon (YOUNG, 2005). Ela está presente desproporcionalmente em maiores quantidades em indivíduos com resistência à insulina, prejudicando a função das células β (REINEHR, 2007).

Em felinos, glicotoxicidade foi determinada em concentrações séricas muito elevadas de glicose (acima de 540 mg/dL), agindo assim, como um acelerador da falha das células β . No entanto, estudos posteriores verificaram que a toxicidade da glicose pode levar a uma deficiência funcional das células β com concentrações de glicose inferiores (18 mg/dL), sugerindo assim que a glicotoxicidade atue muito mais cedo na patogênese da diabetes (POITOUT, 2008).

A lipotoxicidade, caracterizada pelo aumento crônico dos ácidos graxos livres, apresenta um efeito semelhante à glicotoxicidade sobre as células β . O tecido adiposo pode secretar citocinas que causam alterações celulares através de uma cascata inflamatória em resposta a uma sobrecarga de nutrientes. Essas citocinas pró-inflamatórias afetam a função das células β e podem desencadear a apoptose (DONATH; SHOELSON, 2011).

É difícil separar os efeitos da glicotoxicidade e da lipotoxicidade, porém estes efeitos tóxicos da hiperglicemia e hiperlipidemia crônica podem atuar em conjunto na supressão da secreção de insulina e na destruição das células β (PÖPPL, 2008).

2.2.2. Glucagon

Os principais efeitos do glucagon sobre o metabolismo da glicose são a quebra do glicogênio hepático (glicogenólise) e o aumento da gliconeogênese no fígado. Assim, o glucagon é chamado de hormônio hiperglicêmico (GUYTON; HALL, 2006).

O glucagon é produzido por células pancreáticas α e é conhecido como um antagonista da insulina (YOUNG, 2005). Esse hormônio é composto por 29 aminoácidos em uma única

cadeia e possui atividade não só no pâncreas, como no intestino delgado e no estômago. Como ocorre com outros hormônios polipeptídicos, o glucagon é sintetizado primeiramente no retículo endoplasmático (RE) como parte de uma molécula precursora, é envolto pelo complexo de golgi e o processamento final ocorre nos grânulos secretores. O hormônio é liberado por exocitose, sendo metabolizado principalmente pelo fígado e pelos rins. Sua meia vida plasmática é de aproximadamente 5 minutos (CUNNINGHAM, 2008).

2.3. Classificação

A DMF é uma doença crônica sistêmica decorrente de uma deficiência relativa ou absoluta de insulina e é categorizada de diferentes formas (SCHULMAN, 2003). A DM é classificada frequentemente em tipo I e tipo II, uma segunda classificação considera a necessidade de insulina ou não, ou seja, diabetes mellitus insulino dependente (DMDI) ou diabetes mellitus não-insulino dependente (DMNDI) (GUPTILL *et al.*, 2002). O tipo de Diabetes é determinado pelas alterações microscópicas verificadas no pâncreas (FRISBY, 2004a) (Quadro 2).

Quadro 2 - Comparação entre DMDI e DMNDI em gatos.

Características	DMDI	DMNDI
% Casos	50-75	25-50
Idade de Início	Meia-idade ou idoso	Meia-idade ou idoso
Velocidade de Início	Geralmente rápido	Gradual
Peso	Geralmente magro; eventualmente acima do peso.	Geralmente obeso; eventualmente magro.
Sinais Clínicos	Moderado a grave; polidipsia, poliúria, polifagia e perda do peso.	Variável, geralmente suave; polidipsia, poliúria, polifagia e perda do peso.
Cetose	Comum	Raro
Fatores de Risco	Obesidade, determinadas medicações e doenças.	Obesidade, determinadas medicações e doenças.
Insulina	Necessário	Geralmente não necessário
Agentes Hipoglicemiantes Orais	Ineficaz	Frequentemente eficaz
Dieta	Importante, com insulina.	Unicamente pode ser eficaz

Fonte: Adaptada de Frisby (2004a)

Em felinos, utilizam-se os termos Tipo I, Tipo II (NELSON; STRUBLE, 1997) e Tipo III ou Diabetes secundária, com base nos mecanismos fisiopatológicos e alterações que afetam as células β (NORMAN; MOONEY, 2000). Porém, Feldman e Nelson (2004), também denominam a Diabetes secundária em Diabetes Transitória.

2.3.1. Diabetes mellitus dependente de insulina (DMDI) ou tipo I

Esse tipo é caracterizado por uma combinação de suscetibilidade genética e destruição imunomediada das células β , com progressiva, e muitas vezes completa deficiência de insulina (FELDMAN; NELSON, 2004). A destruição imunomediada das ilhotas pancreáticas é dividida em estágios, começando pela suscetibilidade genética e passando pela ocorrência de um evento que desencadeia na autoimunidade das células β (HOENIG, 2002). A perda da função das células é irreversível, portanto o paciente é obrigado a manter a terapia insulínica para o controle glicêmico (REPETTI; BORLINA, 2003; FRISBY, 2004a).

2.3.2. Diabetes mellitus não dependente de insulina (DMNDI) ou tipo II

Ocorre por uma resistência periférica à insulina e por disfunção das células β (HOENIG, 2002). Acredita-se que esses defeitos tenham origem genética, mas fatores ambientais como a obesidade, podem acentuar o problema. A resistência hepática à insulina é potencialmente induzida por um aumento nas concentrações séricas de ácidos graxos livres (AGL) na circulação portal resultando em excesso de produção de glicose hepática e hiperglicemia pós-prandial (McGARRY, 2002).

Muitas alterações nos receptores de insulina e nas vias de sinalização pós-receptor contribuem para a resistência ao hormônio, assim como a reduzida secreção de insulina, a qual é um dos principais pontos da patogênese da intolerância à glicose na DM tipo II. Os pacientes acometidos por esta forma da doença não dependem de insulina para o controle da enfermidade (NELSON, 2004).

2.3.3. Diabetes transitória ou Remissão Diabética

Um outro tipo de diabetes que é, praticamente, exclusiva da espécie felina é observado em gatos diabéticos, em tratamento com insulina ou hipoglicemiantes orais que podem, de forma gradual ou súbita, entrar em remissão diabética, ocorrendo uma resolução espontânea da doença (REUSCH, 2010).

A remissão diabética em gatos é a capacidade de manter a euglicemia por um período mínimo de duas semanas após ter cessado a terapia insulínica, sem o reaparecimento de sinais

clínicos de diabetes (ZINI *et al.*, 2010; MARSHALL; RAND, 2009). A capacidade de atingir um bom controle glicêmico em gatos diabéticos recém-diagnosticados é importante pois permite uma resolução mais rápida da disfunção da célula β e aumenta a probabilidade de remissão, melhorando assim, a qualidade de vida do paciente (MARSHALL; RAND, 2009).

2.4. Epidemiologia

A predisposição racial parece apoiar a ideia de um componente genético na patogênese da DMF. Em um estudo feito em gatos birmaneses, 1 a cada 50 gatos desenvolvem a doença, enquanto que em gatos domésticos a frequência foi de 1 para 200 (COLLIARD *et al.*, 2009).

Enquanto uma elevação da ocorrência da doença em gatos pode ser parcialmente responsável pelo aumento da prevalência da DMF ao longo dos anos, é também provável que os gatos diabéticos vivam mais tempo do que no passado. A redução da taxa de mortalidade de casos reflete uma mudança na disposição dos donos em seguirem o tratamento assim como uma melhoria dos métodos terapêuticos de controle (SCHERMERHORN, 2008).

Os fatores epidemiológicos que influenciam o aparecimento da DMF podem ser divididos em fatores de risco genéticos e ambientais (GUPTILL *et al.*, 2003; REUSCH, 2010). Vários fatores que aumentam a predisposição para o desenvolvimento da doença têm sido identificados sendo que, entre os mais documentados encontram-se o aumento da idade, o gênero masculino, a castração, a inatividade física, a administração de glicocorticóides e progestágenos e a obesidade (REUSCH *et al.*, 2010).

Na espécie felina, à medida que a idade aumenta, maior a probabilidade do desenvolvimento da DMF, sendo que a maioria dos gatos, no diagnóstico, apresenta idade superior a 8 anos, com um pico de incidência entre 10 e 13 anos (RAND; MARSHALL, 2005) com cerca de 95% dos felinos com mais de 5 anos de idade (REUSCH, 2010). Em um estudo realizado na Austrália, foi verificado que a idade ao diagnóstico foi significativamente superior em felinos da raça Burmese (13,6 anos) quando comparada à idade apresentada pelos felinos da raça doméstico de pelo curto/longo (10,9 anos) (LEDERER *et al.*, 2007).

Em relação a predisposição sexual, um felino do sexo masculino possui 1,5 vezes mais probabilidade de desenvolver DMF, por isso, atualmente, 70 a 80% dos felinos afetados pela DMF são do sexo masculino (REUSCH, 2010; HOENIG, 2002). Uma possível explicação para esta predisposição sexual é de que os machos ganham maior peso vivo quando comparados às fêmeas, levando a diminuição da sensibilidade à insulina (APPLETON *et al.*, 2001). Os animais

castrados, principalmente machos, possuem quase 2 vezes mais probabilidade de desenvolver DMF (HOENIG, 2002).

Os fatores de risco genéticos ainda não foram bem caracterizados na espécie felina (REUSCH, 2011). No entanto, estudos no Reino Unido, Austrália e Nova Zelândia descreveram uma frequência da DMF superior em felinos da raça Burmese quando comparados com os felinos da raça doméstico de pelo curto/longo (RAND; MARSHALL, 2005; LEDERER *et al.*, 2007; MCCANN *et al.*, 2007). Na Austrália, a prevalência da DMF foi 3 vezes superior nos felinos da raça Burmese (22,4 casos por 1000) quando comparada aos felinos da raça doméstico de pelo curto/longo (7,6 casos por 1000) (LEDERER *et al.*, 2007). Em outro estudo realizado no Reino Unido, os felinos da raça Burmese foram 4 vezes mais afetados que os da raça doméstico de pelo curto/longo, apresentando uma prevalência de 17,5 casos por 1000 e 4,3 casos por 1000, respectivamente (MCCANN *et al.*, 2007).

A obesidade é o fator de risco ambiental mais importante para a DMF sendo que já foi verificado que felinos obesos possuíam 3,9 vezes maior probabilidade de desenvolverem diabetes do que aqueles com condição corporal considerada ideal (REUSCH, 2011). É importante salientar que apesar da obesidade provocar resistência à insulina, nem todos os gatos obesos desenvolverão DMF (REUSCH, 2011). Felinos que vivem exclusivamente dentro de casa e não caçam para obter comida, são fisicamente inativos quando comparados com os felinos em meio selvagem e são mais propensos a desenvolverem DMF em consequência do aumento da resistência à insulina pelo sobrepeso (RAND; MARSHALL, 2005).

Em relação a dieta, os felinos evoluíram como carnívoros estritos e grande parte das dietas comerciais são ricas em hidratos de carbono, os quais causam um aumento da produção de insulina pelas células β , fazendo com que ocorram falhas (RAND *et al.*, 2004; FARROW *et al.*, 2002). Esta mudança de uma dieta pode ser parcialmente responsável pelo aumento da incidência da DMF (RAND *et al.*, 2004).

A pancreatite pode levar ao desenvolvimento de diabetes transitória e permanente através de destruição e perda de células β , exacerbando ou induzindo resistência periférica à insulina. Essa afecção é uma doença concomitante reconhecida em gatos diabéticos e nos exames *post mortem*, encontraram-se lesões consistentes com pancreatite em cerca de metade dos pacientes diabéticos. O tratamento da pancreatite é indicado com o objetivo de melhorar o controle glicêmico e a qualidade de vida do paciente (DE COCK *et al.*, 2007).

2.5. Patogenia

A DM resulta de uma deficiência relativa ou absoluta da secreção de insulina pelas células β pancreáticas. Por sua vez, a deficiência de insulina causa uma diminuição da utilização de glicose, aminoácidos e ácidos graxos pelos tecidos, e uma aceleração da glicogenólise e gliconeogênese hepáticas. Estas alterações metabólicas levam ao aumento de glicose na circulação sanguínea causando hiperglicemia, excedendo a capacidade de reabsorção de glicose pelas células tubulares renais, resultando em glicosúria. Em gatos saudáveis, o limiar tubular renal para a excreção de glicose na urina é de 290 mg/dL enquanto em gatos diabéticos, pode variar entre 200 e 300 mg/dL (FELDMAN; NELSON, 2004).

A diminuição da utilização da glicose ingerida, pelos tecidos periféricos, é entendida pelo organismo como “fome”, desencadeando mecanismos compensatórios que levam ao surgimento dos sinais clínicos. A capacidade da glicose de entrar nas células do centro da saciedade é mediada pela insulina, assim, em animais diabéticos, esse mecanismo não promove a inibição do centro da fome ocasionando a polifagia, apesar da hiperglicemia (FELDMAN; NELSON, 2004).

O mecanismo da DM Tipo I é caracterizado por uma destruição seletiva e irreversível das células β pancreáticas, levando a uma deficiência progressiva e absoluta na secreção de insulina, ficando o paciente dependente de insulino terapia para o controle da glicemia (NELSON, 2010; REUSCH *et al.*, 2010). Geralmente ocorre como resultado de um processo autoimune e está associado a uma predisposição genética e fatores ambientais ainda pouco definidos (PRESCOTT, 2005). Estudos demonstram que, em aproximadamente 50% dos casos, a doença resulta de um processo imunomediado semelhante ao que ocorre em humanos, tendo sido já identificados alguns anticorpos contra constituintes das ilhotas de Langerhans (CATCHPOLE, 2008). Este tipo de DM é extremamente rara no gato (REUSCH, 2010).

A DM Tipo II ocorre quando há falha de células β , resultando numa insuficiente quantidade de insulina secretada para manter a normoglicemia. A alta demanda crônica para secretar insulina leva à falência das células β , com perda por apoptose, a qual é parcialmente mediada por um dano oxidativo. Em situações como a resistência à insulina, uma maior concentração deste hormônio no plasma é necessária para produzir o mesmo consumo de glicose nos tecidos, comparado a sensibilidade normal. Alguns gatos tem intrinsecamente uma baixa sensibilidade à insulina e estão em risco de desenvolver tolerância à glicose com o ganho de peso (APPLETON *et al.*, 2001).

Ainda na DM Tipo II, além de exaustão de células β em decorrência da resistência crônica à insulina, tais células são perdidas devido à deposição de amiloide. Fibrilas amiloides maduras cercam as células β , isolando-as dos vasos sanguíneos do pâncreas. Em média, 30% das ilhotas pancreáticas são substituídas por amiloide nos gatos diabéticos, embora alguns gatos têm a deposição de amiloide mais profunda. Esta perda de células β , aumenta a susceptibilidade ao diabetes, especialmente se há aumento da demanda por secreção de insulina como resultado de fatores intrínsecos e obesidade (LEDERER *et al.*, 2004).

2.6. Sinais Clínicos

Um paciente com DMF surge à consulta normalmente com poliúria e polidipsia (80%), perda de peso (70%) e polifagia (20%). Há relatos ainda de perda tanto de apetite quanto de consumo de água, resultando em desidratação, alterações eletrolíticas, cetoacidose diabética, infecção ou pancreatite (RAND, 2012).

A hiperglicemia e glicosúria persistentes são as causas da polidipsia e poliúria, as quais se manifestam quando os níveis de glicemia ultrapassam o limiar de reabsorção renal (RUCINSKY *et al.*, 2010). À medida que a concentração plasmática de glicose vai aumentando, sua capacidade de reabsorção é excedida, resultando em glicosúria, causando assim, uma diurese osmótica que leva a poliúria e, conseqüentemente, à polidipsia. A diminuição da utilização de glicose pelos tecidos periféricos leva à perda de peso, outro sintoma característico da DMF. Além desses sinais, a falha de inibição do centro da saciedade ocasiona sinais de polifagia (NELSON, 2010).

Cerca de 10% dos felinos diabéticos apresentam sinais clínicos de neuropatia diabética, que incluem fraqueza dos membros posteriores, diminuição da capacidade de saltar e postura plantígrada (Figura 4) (REUSCH *et al.*, 2010). Na maioria dos felinos, os sinais de neuropatia estão restritos aos membros posteriores. A dificuldade em caminhar ou em saltar pode ser o único motivo que trouxe o felino à consulta, podendo apresentar ainda perda de massa muscular e irritabilidade quando manipulado nos membros afetados (RIOS; WARD 2008). Geralmente, os sinais clínicos de neuropatia diabética desaparecem com tratamento da DMF (REUSCH, 2010).

Figura 4 - Felino com DMF em posição plantígrada.

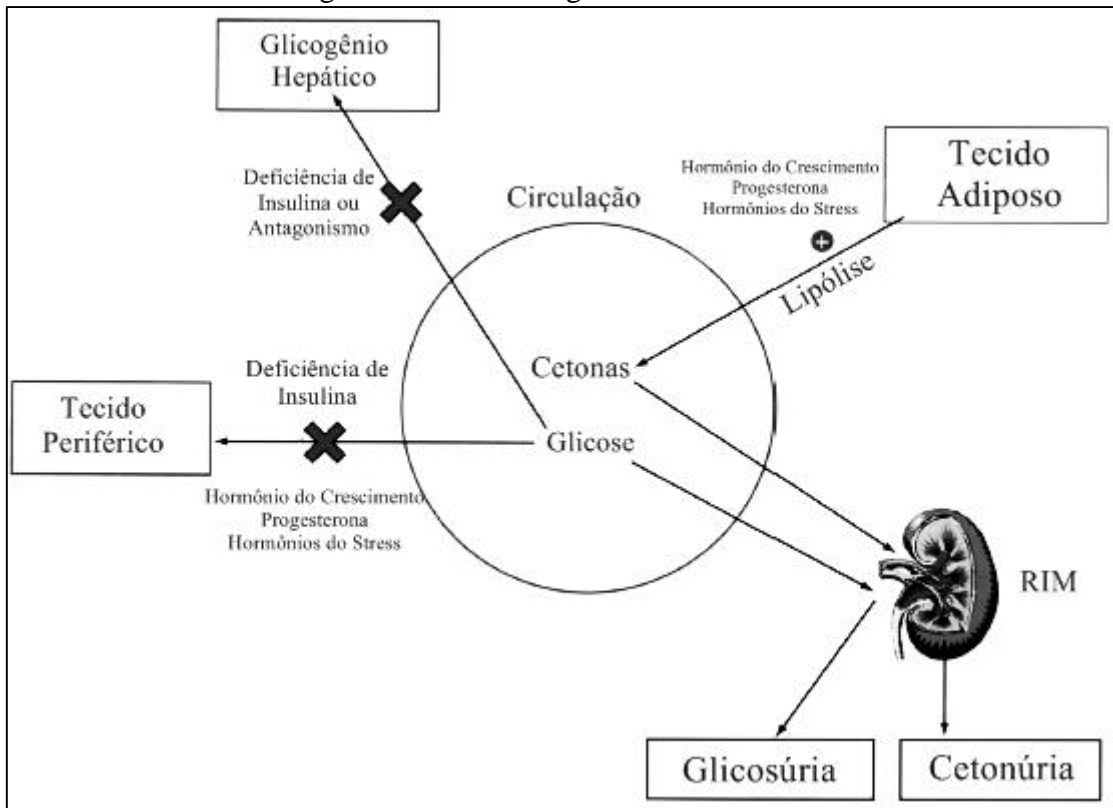


Fonte: Mooney *et al.* (2004).

Outros sinais clínicos da DMF são alterações dermatológicas e oftálmicas (RIOS; WARD, 2008; REUSCH *et al.*, 2010) e sinais clínicos não característicos da DMF, caso o animal apresente doenças concomitantes como pancreatite, hiperadrenocorticismismo ou acromegalia (REUSCH *et al.*, 2010).

Uma das complicações do DM é a cetoacidose diabética (CAD). Diante de uma deficiência relativa ou absoluta de insulina ocorre uma elevada concentração de hormônios diabetogênicos, liberando grandes quantidades de ácidos graxos livres (AGLs) do tecido adiposo, posteriormente armazenados no fígado (HESS, 2009; NELSON; COUTO, 2009; REUSCH *et al.*, 2010; HALL, 2011b). Nos hepatócitos, os AGLs podem ser convertidos em corpos cetônicos (Figura 5). É um distúrbio metabólico grave e deve ser tratado rapidamente (CATCHPOLE, *et al.* 2005; NELSON 2010).

Figura 5 - Patofisiologia da cetoacidose diabética



Fonte: Adaptado de Villiers e Blackwood (2005)

2.7. Diagnóstico

No processo diagnóstico, algumas particularidades da espécie felina são importantes. A glicemia nesta espécie não varia conforme a idade e não há necessidade de jejum para sua determinação. Gatos normalmente fazem diversas refeições pequenas por dia e não apresentam hiperglicemia pós-prandial importante. É válido salientar que esses animais apresentam glicemia de mais de 300 mg/dL facilmente por estresse, e a simples determinação de uma hiperglicemia não fornece um diagnóstico confiável (PÖPPL, 2008).

A avaliação mínima de um animal recentemente diagnosticado com DMF deve incluir hemograma, bioquímica sérica e urinálise, e devido à elevada prevalência de pancreatite, deve ser considerada também a determinação da imunoreatividade da lipase pancreática (fPL) (NELSON, 2010). O DM não-complicado é diagnosticado quando há presença de hiperglicemia persistente em jejum (acima de 200 mg/dL) e glicosúria (LURYE; BEHREND, 2004) associada a pelo menos três sinais clínicos mais comuns de Diabetes (FELDMAN; NELSON, 2010).

A prevalência e gravidade das alterações detectadas no painel bioquímico sérico são dependentes da duração da DM não tratada, e da presença de patologias concomitantes, principalmente pancreatite (FELDMAN; NELSON, 2004). Dentre as principais alterações metabólicas da DMF estão hiperglicemia, hipercolesterolemia, elevação da atividade das enzimas hepáticas alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), azotemia pré-renal, hiperalbuminemia, hiponatremia, hipocalcemia e hipofosfatemia, como também hiperosmolaridade e acidose (Quadro 3) (SOUZA, 2003).

Quadro 3 - Principais alterações metabólicas em gatos diabéticos.

ALTERAÇÕES	MECANISMO
Hiperglicemia	Decorrente da deficiência absoluta ou relativa de insulina.
Hipercolesterolemia	Resultante da dissociação de gordura, associação com o catabolismo do diabético e diminuição da degradação de colesterol pelo fígado.
Aumento da atividade das enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia	Pode resultar da lipidose hepática que se desenvolve em gatos anoréxicos.
Azotemia pré-renal, hiperalbuminemia e hiponatremia	Associados à desidratação moderada ou grave. É resultante da translocação da água do compartimento intracelular para o extracelular em resposta à hiperglicemia e pela perda excessiva pela via urinária.
Hipocalcemia	Ocorre devido à diurese osmótica, vômito, diarreia e má nutrição. As concentrações plasmáticas podem estar normais ou até mesmo aumentadas, em virtude da translocação de potássio intracelular para o plasma, induzida pela hipoinsulinemia e acidose.
Hipofosfatemia	Ocorre secundária à diurese osmótica, perdas gastrintestinais e falta de ingestão de fosfato.
Hiperosmolaridade	Causada pela desidratação acentuada, hiperglicemia e azotemia pré-renal.
Acidose	Ocorre pela produção e acúmulo de corpos cetônicos a partir da oxidação de ácidos graxos.

Fonte: Adaptado de Souza (2003)

2.7.1. Anamnese e Exame Físico

Os sinais clínicos como polidipsia, poliúria, perda de peso e polifagia não são patognomônicos e, por isso, o diagnóstico não pode ser confirmado apenas através do exame clínico. Muitos gatos diabéticos estão obesos, mas em boa condição física. Felinos com DM não tratada prolongada podem ter perdido peso, mas raramente estão emaciados, exceto na presença de doença concomitante, como hipertireoidismo (PÖPPL, 2008).

Outros sinais clínicos observados pelos tutores incluem letargia; diminuição da interação com os membros da família; diminuição da higiene diária com desenvolvimento de um pelo descuidado, seco e sem brilho; e alterações locomotoras como diminuição da capacidade para saltar, fraqueza dos posteriores, ou adoção da postura plantígrada causadas por neuropatia periférica (FELDMAN; NELSON, 2004; RAND; MARSHALL, 2004).

À palpação pode ser evidente o aumento da consistência dos músculos distais dos membros pélvicos com ocasional desconforto à palpação e manipulação dos membros e dígitos, presumivelmente devido à dor associada à neuropatia. Também são encontrados sinais gastrointestinais, como vômito, dor e distensão abdominal, que devem ser diferenciados de sinais semelhantes como pancreatite, peritonite ou outras afecções intra-abdominais (FELDMAN; NELSON, 2004).

Gatos com DM não diagnosticada, ou não tratada, estão em risco de desenvolver doença sistêmica como resultado de cetonemia e acidose metabólica progressivas. Gatos com cetoacidose podem ter uma história de doença não complicada, mas com o desenvolvimento progressivo da cetonemia e acidose metabólica surgem os sinais sistêmicos de doença tais como depressão, letargia, desidratação, anorexia, vômito, taquipnéia e hálito cetônico (CRENSHAW; PETERSON 1996; FELDMAN; NELSON, 2004; RAND; MARSHALL, 2004).

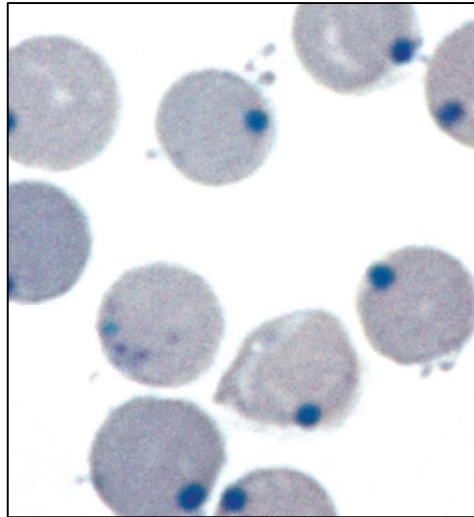
2.7.2. Hemograma

No gato diabético, o hemograma encontra-se geralmente sem alterações significativas sendo que a policitemia pode ser verificada na desidratação. O leucograma revela uma leucocitose com neutrofilia, sugestivo de estresse (ETTINGER; FELDMAN, 2004).

Em situações em que a contagem total de leucócitos é maior do que 30.000/ μ L com a presença de neutrófilos tóxicos ou um desvio significativo para a esquerda, sugere-se um processo inflamatório ou infeccioso grave, especialmente na presença de pancreatite subjacente. A contagem de eritrócitos pode estar diminuída quando o felino apresentar anemia de doença crônica (HESS *et al.*, 2000).

Além disso, corpúsculos de Heinz, com ou sem presença de anemia, podem ser observados em gatos, porque o dano oxidativo desempenha um papel importante na patofisiologia da DMF. Esse tipo de alteração forma-se quando ocorre uma lesão oxidativa da hemoglobina, formando-se inclusões intra-eritrocitárias, resultantes da precipitação de hemoglobina desnaturada. Existe uma forte correlação entre DM, hipertiroidismo e linfoma no gato e a formação de corpúsculos de Heinz. (Figura 6) (CHRISTOPHER *et al.*, 1995; FORSYTH, 2008).

Figura 6 - Corpúsculos de Heinz em felino (Coloração de azul de metileno).



Fonte: Harvey (2012)

Daqueles gatos que sofrem de DM, os que apresentam cetoacidose exibem significativamente com maior frequência os corpúsculos de Heinz do que os que não apresentam cetoacidose. Estes dados indicam que as cetonas estão associadas com danos oxidativos da hemoglobina dos gatos (CHRISTOPHER *et al.*, 1995; FORSYTH, 2008).

2.7.3 Glicemia

A DMF é geralmente associada a uma hiperglicemia persistente, porém, não existe nenhum limiar específico para a concentração de glicose sérica acima do qual se possa considerar que o animal seja diabético. No entanto, a maioria dos felinos só apresenta diabetes quando as concentrações de glicose sérica excedem a capacidade de reabsorção renal a qual é de aproximadamente 270 mg/dL (GOUGH, 2007; REUSCH *et al.*, 2010).

A espécie felina é altamente suscetível a hiperglicemia induzida pelo estresse, o que pode ser bastante difícil de diferenciar da hiperglicemia diabética. O aumento da glicemia por

ação do estresse é ligeiro à moderado (média de 185 mg/dL) e não acompanhado por glicosúria (NELSON, 2006). No entanto, podem ocorrer concentrações da glicose séricas superiores a 270 mg/dL que nesse caso, pode ser acompanhada por glicosúria (LALUHA, 2004). Esse efeito, em geral, não ocorre paralelo à hiperglicemia por estresse, porque a elevação temporária da glicose sanguínea impede que a glicose urinária se acumule até uma concentração detectável. Dessa maneira, uma situação de hiperglicemia associada a glicosúria é diagnóstico de DM (RAND; MARSHALL, 2004).

A hiperglicemia induzida pelo estresse pode ser identificada através de medições repetidas da glicose sérica e demonstração de níveis de glicemia dentro dos parâmetros (RAND; MARSHALL, 2004). Recomenda-se determinações de glicose sanguínea várias horas após a primeira mensuração, para que haja a confirmação da hiperglicemia persistente, principalmente se o primeiro resultado for inferior a 360 mg/dL (RAND; MARSHALL, 2004).

2.7.4. Produtos do Metabolismo Hepático

O aumento da atividade das enzimas hepáticas ALT e fosfatase alcalina (FA) é geralmente ligeiro (<500 UI/L), e resultante de lipidose hepática, causada pelo aumento da mobilização de gordura das reservas corporais, formando lesões hepatocelulares generalizadas e colestase secundária à tumefação dos hepatócitos (ETTINGER; FELDMAN, 2004; FELDMAN; NELSON, 2004). Pode também resultar de necrose lobular central induzida por hipovolemia e má perfusão hepática ou de uma pancreatite aguda subjacente (WILLARD; TVEDTEN, 2004). Estas alterações hepáticas são geralmente reversíveis após um tratamento bem sucedido e caso a lipidose hepática não progrida (HERRERA, 2007).

2.7.5. Enzimas Pancreáticas

A pancreatite aguda, e especialmente a crônica, são doenças concomitantes comuns em gatos diabéticos. Assim, no gato recentemente diagnosticado com diabetes, devem ser sempre considerados exames sanguíneos para avaliar a presença de pancreatite, especialmente na ausência de ultrassonografia abdominal (FELDMAN; NELSON, 2004).

Geralmente é recomendada a medição da fPL e o TLI (*Trypsin-Like Immunoreactivity*) que, teoricamente, gatos com pancreatite ativa concomitante, deverão ter resultados acima dos valores de referência em ambos os testes. A avaliação dos resultados da lipase sérica e do TLI devem ser sempre realizados em contexto com a história do animal, achados do exame físico e laboratoriais. O TLI é um teste específico para diagnosticar insuficiência pancreática exócrina (IPE) nos gatos, uma complicação pouco comum da DM (FELDMAN; NELSON, 2004).

A identificação da pancreatite crônica tem grande importância no prognóstico do gato diabético, relativamente ao sucesso da instituição e manutenção do controle glicêmico e da sobrevivência a longo prazo (FELDMAN; NELSON, 2004). Goossens *et al* (1998) identificaram pancreatite crônica à necropsia em cerca de 46% dos gatos diabéticos. A suspeita de IPE deve ser colocada em animais com difícil regulação da glicemia com insulina, e que se apresentam magros ou emaciados, apesar da polifagia (FELDMAN; NELSON, 2004).

2.7.6. Lipídeos

A hiperlipidemia, caracterizada pelo aumento das concentrações de triglicerídeos e colesterol plasmáticos, ocorre secundariamente as alterações no metabolismo dos lipídeos, desencadeadas pela ausência absoluta ou relativa de insulina (GRECO; STABENFELDT, 2007). O aumento da concentração dos lipídeos sanguíneos (AGLs, triglicerídeos e colesterol) é resultado da mobilização dos triglicerídeos dos depósitos de gordura, da diminuição da degradação hepática do colesterol e do aumento da produção hepática de lipoproteínas de muito baixo peso molecular (VLDL). Dentre as outras causas que contribuem para o aumento dos triglicerídeos séricos estão a diminuição da atividade da enzima lipoproteína-lipase, a obesidade, o elevado consumo de calorias e um excesso na produção hepática de triglicerídeos. O aumento da concentração desse metabólito pode dar origem à frequente lipemia visível no soro (HERRERA *et al.* 2008).

A utilização de lipídeos como fonte de energia substituta, bem como a sua mobilização dos locais de depósito de gordura, aumentam à medida que a DMF progride e se agrava sendo que o aumento do colesterol reflete esse grau de mobilização lipídica (HERRERA, 2007). A hipertrigliceridemia, geralmente, desaparece após o sucesso do tratamento da diabetes, no entanto, a hipercolesterolemia pode persistir apesar da terapêutica (XENOULIS; STEINER, 2010).

2.7.7. Frutosamina

A frutosamina é formada pela glicosilação de proteínas séricas, principalmente a albumina, e com concentração sérica relacionada diretamente à concentração de glicose sanguínea (GRECO, 2001). Portanto, a dosagem de frutosamina sérica é um método que permite o conhecimento do nível da glicose nas 2 ou 3 semanas anteriores (CANNON, 2003, NORSWORTHY, 2004b). Este é o exame laboratorial mais indicado para os animais que estejam sofrendo ajustes na dosagem de insulina e também para diferenciar hiperglicemia por

estresse, já que sua dosagem não é afetada por mudanças agudas na glicemia (BENNETT, 2002).

Com relação a hemoglobina glicada (GHb), outra proteína glicosilada, a frutossamina proporciona informação sobre o controle glicêmico relativo às 2 a 3 semanas precedentes em comparação a segunda que é de 8 a 12 semanas (BENNETT, 2002; RAND; MARSHALL, 2004). Isto torna a frutossamina ideal para a avaliação do controle glicêmico com ajustes de insulina mensais (BENNETT, 2002).

Os valores de frutossamina sérica, em gatos saudáveis com concentrações de glicose sanguínea persistentemente normais, são de 190 a 365 $\mu\text{mol/L}$ (FELDMAN; NELSON, 2004). Apesar dos valores limites laboratoriais variar nos gatos, as concentrações de frutossamina circulante superiores a 550 $\mu\text{mol/L}$ geralmente indicam mau controle glicêmico, enquanto concentrações inferiores a 400 $\mu\text{mol/L}$ indicam excelente controle ou remissão diabética eminente (RAND; MARSHALL, 2004). Já valores inferiores a 300 $\mu\text{mol/L}$ indicam hipoglicemia prolongada (FELDMAN; NELSON, 2004).

Alguns fatores como a hipoproteinemia (inferior a 5,5 g/dL) e hipoalbuminemia (inferior a 2,5 g/dL) podem diminuir os valores obtidos, enquanto outros, como o armazenamento das amostras à temperatura ambiente podem proporcionar o aumento dos valores de frutossamina (FELDMAN; NELSON, 2004).

A metodologia para a determinação da frutossamina tem como princípio a ligação da glicose aos grupamentos das proteínas formando uma base de *Schiff*, que após um rearranjo molecular transforma-se em uma cetoamina estável denominada genericamente de frutossamina. Em pH alcalino, a frutossamina é convertida à forma enólica, que reduz o nitroazul de tetrazólio (NBT) a uma cor azul púrpura. Nesta prova, outros agentes redutores podem estar presentes na amostra causando interferência no ensaio. Em um novo reagente enzimático colorimétrico para a determinação de frutossamina foi incorporada a uricase, um agente clarificador à base de detergente com o objetivo de minimizar os interferentes presentes na amostra. A mensuração da diferença de absorbância em espectrofotômetro, após incubação por 10 a 15 minutos é proporcional a concentração de frutossamina na amostra (WATANABE *et al.*, 2007).

Em gatos, a frutossamina e a GHb não devem ser usadas como únicos parâmetros para sugerir alterações na dose de insulina, mas são particularmente úteis para identificar gatos, com um bom controle glicêmico ou que desenvolveram hiperglicemia induzida pelo estresse (RAND; MARSHALL, 2004), uma vez que a medição destas proteínas não é afetada por alterações agudas e transitórias da glicemia (BENNETT, 2002). Diferentemente da mensuração da glicemia, a avaliação da concentração de frutossamina em gatos diabéticos nervosos e

estressados provê uma informação confiável e objetiva sobre o controle da glicemia nas últimas duas a três semanas (NELSON, 2004).

Em gatos nervosos ou estressados, o clínico deve procurar descobrir, com base em sua experiência, onde está a raiz do problema, realizar o ajuste na terapia e confiar nas alterações da frutossamina sérica para avaliar os benefícios da alteração do tratamento. Recomenda-se a verificação dos níveis de frutossamina antes e duas a três semanas após a alteração da insulino-terapia para avaliar a efetividade das alterações. Se a mudança na insulino-terapia tiver sido apropriada, deve ocorrer uma queda na concentração de frutossamina sérica em relação a mensuração anterior. Se a concentração de frutossamina sérica estiver estável ou aumentada, a mudança foi ineficaz em promover o controle da glicemia, e uma nova mudança na terapia deverá ser feita, seguida de uma nova mensuração da frutossamina em duas a três semanas (NELSON, 2010).

2.7.8. Hemoglobina Glicada

A GHb é formada por uma ligação irreversível da glicose à hemoglobina sendo que quando as concentrações de glicose plasmática aumentam, a GHb eleva-se proporcionalmente (GRECO, 2001). Portanto, a meia-vida da GHb está relacionada à duração das hemácias no sangue, que no caso dos gatos, equivale à aproximadamente dois meses, tempo de hiperglicemia quando a GHb estiver elevada. No entanto, a GHb não é apropriada para gatos que estão sofrendo mudanças na dosagem de insulina ou que estejam anêmicos (BENNETT, 2002).

Os valores normais de GHb, determinados em gatos saudáveis com concentrações de glicose sanguínea persistentemente normais, são 0,9% a 2,5%. Valores superiores a 3,0% sugerem um controle inadequado da glicemia, e a necessidade de ajustes na insulina, enquanto valores entre 1,0 e 2,0% representam um controle excelente. Valores de GHb sanguínea total inferior a 1,0% devem levantar preocupações relativamente a períodos significativos de hipoglicemia, assumindo que o animal não esteja anêmico (FELDMAN; NELSON, 2004).

Existem várias metodologias disponíveis para determinação da GHb sanguínea e recomenda-se que os laboratórios utilizem preferencialmente os métodos de ensaio certificados pelo Programa Nacional de Padronização de Hemoglobina Glicada (*National Glycohemoglobin Standardization Program* - NGSP). Os métodos diagnósticos para a dosagem da hemoglobina glicada mais usados no Brasil são: cromatografia líquida de alta performance (HPLC), cromatografia por afinidade ao borato, eletroforese, imunoensaio turbidimétrico e resina de troca iônica (NATHAN, 2008).

O método para determinação da GHb por resina de troca iônica é um dos mais utilizados nos laboratórios de análises clínicas por ser de baixo custo, de boa reprodutibilidade e aplicável a maioria dos equipamentos disponíveis nos laboratórios (SACKS *et al.*, 2002). A obtenção da GHb ocorre em etapas. Quando o sangue entra em contato com o reagente de lise, contendo um solubilizante (detergente) de proteína e alta concentração de íons borato, sofre hemólise total, ocorrendo a eliminação da fração lábil, no caso, as bases de *Schiff* (glicação quimicamente reversível com proteínas). A preparação hemolisada é então misturada por 5 minutos com uma resina catiônica para promover o acoplamento da hemoglobina com a resina, sendo que a GHb permanece no sobrenadante. Após esse período é realizada uma centrifugação para separar a resina do sobrenadante, que contém a GHb. Essa nova técnica com o princípio da centrifugação é mais precisa e menos sujeita a erros, pois a etapa de centrifugação elimina os possíveis interferentes que podem causar resultados falsamente aumentados. A concentração da GHb é determinada pela medida da absorbância das frações GHb e hemoglobina total em 415 nm ou 405 nm. Em seguida compara-se a relação de absorbância entre as duas hemoglobinas com a obtida do padrão processado da mesma forma que a amostra (NATHAN, 2008).

2.7.9. Ionograma

Em felinos com CAD o ionograma revela hiponatremia, hipocloremia e hipocalemia (CAUSMAECKER *et al.*, 2009). As alterações no ionograma ocorrem sobretudo nos animais com DM complicada. A hiponatremia e hipocloremia podem ser secundárias a hipertrigliceridemia (DIBARTOLA, 2006) ou secundária a uma hiperglicemia significativa, devido diurese osmótica (NELSON, 2010). O aumento do vômito e a diarreia, também contribuem para a perda total de sódio (GRECO; STABENFELDT, 2007).

A falta de insulina também contribui para a perda de solutos, uma vez que ela tem um papel na estimulação da reabsorção de sais, água e fosfatos nos túbulos proximais (O'BRIEN, 2010). Considerando que os valores de sódio e cloro podem estar mascarados em caso de desidratação, é importante a monitorização destes eletrólitos durante o período de fluidoterapia (GRECO, 2001; NELSON, 2010).

A hipocalemia resulta da diurese osmótica, vômito e diarreia, bem como por uma má nutrição (NELSON, 2010). No entanto, a concentração plasmática do potássio poderia estar normal ou aumentada, mascarando a gravidade da perda de potássio, como resultado da translocação de potássio (e, também, de água e fosfato) intracelular para o plasma e entrada de íons hidrogênio, induzidas pela baixa concentração de insulina, hiperosmolaridade plasmática e/ou acidose metabólica (GRECO; STABENFELDT, 2007). Com efeito, a concentração sérica

de potássio depende da duração da doença, da função renal e do estado nutricional prévio do animal, podendo ainda variar em função da insulino terapia. A hiperproteinemia sugere a presença de hemoconcentração ou de inflamação crônica. A diminuição da albumina resulta de uma diminuição na síntese hepática ou da perda a nível renal (GOUGH, 2007; HERRERA, 2007).

2.7.10. Urinálise

As alterações encontradas na análise urinária que são consistentes com DM incluem glicosúria, cetonúria, proteinúria e bacteriúria, associada ou não a piúria e hematuria (ETTINGER; FELDMAN, 2004; FELDMAN; NELSON, 2004).

Corpos cetônicos na urina significam um aumento do metabolismo da gordura e apenas são encontrados em casos avançados de DM, em que o aumento da utilização das reservas de gordura corporal como fonte de energia ocorre devido à indisponibilidade da glicose para o metabolismo celular (REBAR *et al.*, 1999). O gato com DM não complicada geralmente apresenta glicosúria sem cetonúria, apesar de um animal diabético relativamente saudável poder apresentar pequenas quantidades de cetonas na urina (FELDMAN; NELSON, 2004). Exceto raras exceções, a combinação de cetonúria e glicosúria com hiperglicemia é diagnóstico para DM (REBAR *et al.*, 1999).

Todos os gatos com DM apresentam glicosúria que está presente quando o limiar renal para a glicose é excedido (> 14-16 mmol/L). Acima deste limiar, a glicose não é totalmente reabsorvida nos tubos proximais, e ocorre diurese osmótica (RAND; MARSHALL, 2004). Se houver suspeita de hiperglicemia de estresse, a urina obtida na consulta inicial habitualmente contém glicose mínima, e, portanto, auxilia o diagnóstico (RAND; MARSHALL, 2004). A densidade urinária é variável, e pode ser afetada pela presença de glicose como um soluto (aumenta a densidade) e pela diurese osmótica, induzida pela glicosúria (diminui a densidade). Apesar da poliúria e polidipsia, a maioria dos gatos diabéticos não tratados apresentam valores de densidade urinária entre 1.026 a 1.035 (FELDMAN; NELSON, 2004; RAND; MARSHALL, 2004).

Há necessidade de demonstração de glicosúria, o que aponta evidências fortes de que a poliúria e polidipsia sejam causadas pelo diabetes, especialmente se associado à hiperglicemia. O ambiente hospitalar pode provocar uma glicemia superior ao limiar de reabsorção renal de glicose (cerca de 280 mg/dL em gatos) em decorrência do estresse o que pode ocasionar a glicosúria sem a existência de diabetes. Ao determinar a concentração de glicose urinária, a maioria dos animais diabéticos adequadamente controlados, deverá apresentar apenas vestígios.

Os gatos podem apresentar hiperglicemia e hiperglicosúria induzidas por estresse, particularmente se a amostra for colhida por cistocentese. A descoberta de glicose urinária negativa pode ser útil quando há suspeita de hipoglicemia. Desta forma, glicose urinária negativa, junto com os demais exames diagnósticos dentro dos valores de referência, sugerem que a dose de insulina deverá ser diminuída (BENNETT, 2002).

2.8. Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial deve ser realizado através da pesquisa de outras doenças concomitantes, visto que a resistência insulínica pode ser causada por hiperadrecorticismo, por exemplo (JÚNIOR *et al.*, 2005; RAMOS, 2011) Os sinais clínicos da Diabetes Mellitus não são patognomônicos desta doença, por isso deve-se fazer um diagnóstico diferencial (Quadro 4).

Quadro 4 - Guia para o diagnóstico diferencial de DM em gatos.

Causas de Poliúria/Polidipsia	Causas de Hiperglicemia
<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiência renal • Colangite • Cirrose hepática • Colangiohepatite • Piometra • Diabetes insípido 	<ul style="list-style-type: none"> • Estresse • Cio • Medicamentos
Causas de Polifagia	Causas de posição Plantígrada
<ul style="list-style-type: none"> • Parasitismo • Linfoma intestinal • Insuficiência pancreática exócrina • Enterite linfocítica-plasmocítica • Enteropatia com perda de proteínas 	<ul style="list-style-type: none"> • Lesão no nervo ciático • Neoplasia • Lesão no tendão gastrocnêmico • Comprometimento vascular • Tromboembolismo

Fonte: Adaptado de Souza (2003)

2.9. Tratamento

A insulina é atualmente considerada a base do tratamento da DMF e sua administração deve ser iniciada, após o diagnóstico, o mais rápido possível (ROOMP; RAND, 2009; ZINI *et al.*, 2010). A insulino terapia possui efeitos negativos sobre a saúde, como hipoglicemia e ganho de peso. Como a maior parte dos gatos com DM desenvolvem o tipo II da doença pode-se, juntamente com a insulino terapia, ser utilizados algumas classes de hipoglicemiantes orais, como as sulfoniluréias, drogas mais usadas nesta classe de felinos (REUSCH *et al.*, 2010).

A administração de insulina, a qual é relatada como sendo a maneira mais eficaz para alcançar um bom controle glicêmico e dar a melhor chance de obter a remissão, facilita a recuperação da disfunção das células β , minimizando a hiperglicemia e facilitando deste modo o retorno da secreção endógena de insulina. No entanto, mesmo quando a remissão é atingida, a função das células β geralmente não é normal e gatos em remissão diabética demonstraram ter um número reduzido de ilhotas no pâncreas (ZINI *et al.*, 2010).

O uso da dieta como terapia dietética da DMF também é muito importante. As dietas ajudam na redução da glicose sanguínea pós-prandial e reduzem a toxicidade das células β e recuperação da capacidade de secreção de insulina. Em segundo lugar, a terapia dietética normaliza o peso e faz com que muitos gatos diabéticos recuperem a sua massa muscular (NORSWORTHY, 2011).

As maiores taxas de remissão (> 80%) foram relatadas utilizando uma dieta com $\leq 6\%$ da energia metabolizável de carboidratos juntamente com insulina glargina ou detemir (ROOMP; RAND, 2012). Embora uma dieta rica em fibras tenha sido relatada para melhorar o controle glicêmico em humanos, em gatos, dietas com baixo teor em hidratos de carbono e fibras tem sido associada com as taxas de remissão mais elevadas em comparação com uma dieta com moderada concentração de carboidratos e alto teor de fibras (BENNETT *et al.*, 2006).

2.9.1. Terapia Dietética

A composição da dieta, forma e metodologia de alimentação tem um impacto significativo sobre a regulação da DMF. Tradicionalmente, os alimentos enriquecidos com fibra têm sido recomendados no tratamento dietético da DMF. As vantagens incluem controle de peso e absorção de glicose mais lenta a partir do intestino. Alimentos pobres em hidratos de carbono são agora considerados superiores para o tratamento da DMF e têm sido sugeridos como preventivos (BENNETT, 2006). É importante ressaltar que várias classes de nutrientes variam quando se muda de uma dieta com baixo teor de gordura e alta concentração de fibra para uma dieta com baixo teor de carboidratos e de alta concentração de proteínas. Tais fatores como densidade de energia, proteínas e concentração de micronutrientes podem estar todos comprometidos (RAND; MARSHALL, 2005).

Gatos com DM frequentemente apresentam um histórico de perda de peso significativa, porém, muitas vezes estão com sobrepeso ou obesidade. Antes de fazer recomendações para as necessidades energéticas diárias, é importante ressaltar que a resposta clínica ao tratamento dietético do gato diabético é altamente dependente do tratamento médico com insulina ou hipoglicemiantes orais e do controle de peso. Alimentos tradicionais enriquecidos com fibras

são apropriados para redução de peso e o controle glicêmico em gatos obesos. Estudos recentes sugerem que felinos alimentados regularmente com dietas enriquecidas com fibras reduzem a ingestão calórica (PROLA *et al.*, 2006).

Os animais diabéticos tem aumento da proteinúria associada a glomerulonefropatias hormonais, por isso necessitam de proteínas de alta qualidade na dieta. Níveis maiores de proteínas são necessários para suportar o aumento da gliconeogênese hepática e a produção normal de glicose sanguínea na DMF. Mais comumente, a perda de massa magra é atribuível a inadequadas concentrações de insulina. O teor de proteína dos alimentos deve ser maior do que 30% para esses pacientes (THIESS *et al.*, 2005).

Estudos têm demonstrado um melhor controle glicêmico em gatos diabéticos alimentados com dietas de baixa concentração de carboidratos (MAZZAFERRO *et al.*, 2003). Limitando os carboidratos da dieta, a glicemia é mantida principalmente através da gliconeogênese hepática, que libera glicose para a circulação em uma taxa lenta e constante, assim flutuações nas concentrações de glicose sanguínea pós-prandial são evitadas. Os benefícios de uma dieta com baixo teor de carboidratos e rica em proteínas incluem o controle do apetite, aumento da perda de calorías, melhora da sensibilidade à insulina e perda de peso (BENNETT *et al.*, 2006).

A fibra da dieta auxilia no controle glicêmico, promovendo uma absorção gastrointestinal lenta de glicose após as refeições. Já é sabido que as fibras melhoram a atividade da insulina e reduzem sua resistência periférica (CHANDALIA *et al.*, 2000). A fibra solúvel pode ser parcialmente fermentada e em seguida, utilizada como energia para enterócitos ou absorvidas para a corrente sanguínea. Nem todos os gatos toleram alimentos reforçados de fibra sem complicações. Em alguns casos, aumento do volume de fezes, recusa alimentar, constipação e pele seca são associados com alimentos ricos em fibras (NELSON *et al.*, 2000).

2.9.2. Terapia Insulínica

Atualmente, a maioria das insulinas disponíveis no mercado são de origem animal ou análogos da insulina humana, com elevado grau de pureza e, conseqüentemente, baixa antigenicidade. As preparações comerciais de insulina, independentemente da sua origem, são classificadas em três categorias, em função da velocidade, da duração e da intensidade de ação. Assim, a insulina pode ter uma ação rápida, intermediária ou longa. Todas essas ações possuem respostas individuais dentro de uma população de animais diabéticos, por isso a sua resposta pode ser variada (ANDRADE; MARCO, 2006; AZEVEDO, 2006).

A solubilidade da insulina é determinada pelo seu estado físico, conteúdo de zinco, associação com proteínas e pela natureza do tampão. Assim, a insulina solúvel em pH neutro, chamada de Insulina Regular é a mais rapidamente absorvida e metabolizada, com ação em 30 minutos e tempo de duração entre 4 a 6h (ANDRADE; MARCO, 2006; AZEVEDO, 2006).

Algumas formas de insulina são manipuladas com o intuito de alterar o seu período de ação e encontram-se na forma de suspensões em pH neutro com protamina em tampão de fosfato e/ou com concentrações de zinco em tampão de acetato. As suspensões de insulina combinadas retardam a absorção do local de administração. Este grupo inclui as insulinas NPH (Neutral Protamine Hagedorn), de ação intermédia, e a PZI (Insulina-Zinco-Protamina), de ação longa. A insulina NPH (N de neutra, P de protamina e H de Hagedorn, médico responsável pelo laboratório que desenvolveu esta preparação), é mais utilizada na medicina humana e veterinária. O mesmo desenvolvedor também foi responsável pela criação do complexo PZI em 1936, que tem grande eficácia em gatos diabéticos (HENLEY; COLE, 2009). As suspensões de insulina e zinco também retardam sua absorção a partir do local de injeção devido a insolubilidade relativa da insulina combinada com o zinco em tampão acetato (ANDRADE; MARCO, 2006; AZEVEDO, 2006).

Nas insulinas Semilentas, as partículas são pequenas, solúveis e a absorção é mais rápida, quando comparada com as suspensões cristalizadas (insulina Ultralenta). A insulina Lenta resulta de uma combinação das suspensões amorfa e cristalina, obtendo-se uma mistura estável, cuja absorção e tempo de ação são intermediários (AZEVEDO, 2006).

A maioria das formulações disponíveis no mercado, destinadas originalmente a pacientes diabéticos humanos, encontra-se na concentração de 100 UI/ml. Uma boa alternativa, preparada exclusivamente para cães e gatos diabéticos é a Caninsulin® (Vetsulin®). Esta é uma insulina de origem suína, de preparação Lenta, cuja diluição de 40 UI/ml é bem mais prática e apropriada a animais de pequeno porte (ANDRADE; MARCO, 2006). Ao longo dos últimos anos, foram introduzidos no mercado formas análogas da insulina, com o objetivo de manipular o seu tempo de absorção e ação. Atualmente, encontram-se disponíveis no mercado, obtidos por tecnologia DNA recombinante, os análogos de curta ação (Lispro, Aspart e Glulisine) e os análogos de longa ação (Glargina e Detemir) (ANDRADE; MARCO, 2006; AZEVEDO, 2006; WERNER; CHANTELAU, 2011).

O análogo de insulina de longa ação mais utilizado na medicina veterinária atualmente é a insulina Glargina, e tem como principal efeito o aumento do ponto isoelétrico da molécula de 5,4 para 7,0, ampliando o grau de agregação e retardando a sua libertação em pH neutro. Ao ser administrada por via subcutânea, a alteração do pH faz essa molécula precipitar, permitindo

uma reserva do fármaco detectável até 24 horas após a administração (WERNER; CHANTELAU, 2011).

Em gatos, é recomendado iniciar o tratamento com a insulina Lenta ou Glargina. A insulina PZI também pode ser uma boa primeira escolha, no entanto esta preparação é difícil de obter em muitos países. A dose inicial em gatos com peso inferior a 4 Kg é de 1 UI/gato, duas vezes ao dia; e em gatos com mais de 4 Kg, habitualmente é de 1,5 a 2,0 UI/gato, duas vezes ao dia. Nos gatos que no momento do diagnóstico apresentam uma glicemia inferior a 360 mg/dL, não é recomendado administrar mais de 1 UI/gato, duas vezes ao dia, independentemente do seu peso corporal (MOONEY *et al.*, 2004; RAND; MARSHALL, 2004; REUSCH, 2010).

O uso da insulina Glargina alcança taxas de remissão significativamente mais elevadas em comparação a outras insulinas (MARSHALL; RAND, 2009). Um estudo comparando as taxas de remissão entre 3 insulinas diferentes descobriu que 100% dos gatos que foram tratados com insulina Glargina atingiram a remissão dentro de 4 meses de tratamento (MARSHALL; RAND, 2009).

Em situações de cetoacidose diabética é recomendado o uso de doses baixas de insulina Regular, a fim de evitar os efeitos deletérios de uma insulino terapia mais agressiva, que muitas vezes conduz a quadros de hipoglicemia, hipocalemia, hipofosfatemia, acidose láctica e desequilíbrio osmótico, com consequente edema cerebral (ANDRADE; MARCO, 2006; CHURCH, 2008; GRECO, 2004).

2.8.3. Hipoglicemiantes Orais

Os derivados de sulfoniluréia são os hipoglicemiantes orais mais utilizados em gatos com DM Tipo II (FELDMAN; NELSON, 2004). A ação primária das sulfoniluréias é se ligar as células β pancreáticas e estimular a liberação de insulina, desde que exista células β funcionais a partir do qual a insulina pode ser segregada. Os pacientes afetados provavelmente não vão responder a hipoglicemiantes orais, a menos que uma população suficiente de células β tenham sido poupadas de toxicidade (ROBERTSON *et al.*, 2003).

Semelhante às sulfoniluréias, as meglitinidas se ligam as células β e induzem a secreção de insulina a partir de células funcionais, mas se ligam em sítios diferentes das sulfoniluréias. Isso permite que ambas as classes de fármacos possam ser usadas concomitantemente para potencializar seus efeitos sinérgicos (MORI, 2009).

Ao contrário das duas classes de medicamentos previamente discutidas, as biguanidas não necessitam de células β para sua eficácia funcional. Por esta razão, estes medicamentos podem ser utilizados em pacientes com o tipo I ou II de DM. Elas agem aumentando a resposta

do tecido hepático e tecido periférico à insulina. Este aumento da sensibilidade à insulina conduz a uma diminuição da gliconeogênese hepática, diminuindo a glicogenólise e aumentando a absorção de glicose pelas células dos músculos (CHACRA, 2012).

2.10. Prognóstico

O prognóstico do felino diabético depende de alguns fatores, dentre eles pode-se citar o tempo entre aparecimento dos sinais clínicos da doença e o diagnóstico, instituição do protocolo terapêutico correto, presença de doenças concomitantes e complicações decorrentes de doenças crônicas (NELSON, 2004). O prognóstico também depende da execução do tratamento pelo proprietário, visto que a uniformidade das injeções de insulina e o horário das aplicações são essenciais, assim como a manutenção e execução do programa dietético recomendado (LURYE; BEHREND, 2004).

O prognóstico da DM vem melhorando de forma significativa ao longo dos últimos anos, devido à melhoria nos cuidados prestados aos animais. Há 30 anos, a taxa de mortalidade dos gatos diabéticos era de 40%, atualmente, esse valor é de apenas 10 % (GUPTILL *et al.*, 2003; PRAHL *et al.*, 2007).

3. CONCLUSÃO

Apesar da elevada ocorrência da DMF, mais pesquisas são necessárias para o seu diagnóstico precoce, pois o prognóstico depende do estado de equilíbrio entre a doença e o paciente. Avanços tecnológicos na medicina veterinária tem colaborado para o diagnóstico e tratamento de pacientes felinos diabéticos, por isso é cada vez mais frequente e necessária a utilização de exames laboratoriais no auxílio ao diagnóstico e como ferramenta para monitorar a doença.

Dentre as peculiaridades da espécie felina, a mais evidente é o desenvolvimento da hiperglicemia de estresse que deve ser levada em consideração durante o diagnóstico e também na monitoração da DMF. Muitas vezes, a realização de exames complementares, como por exemplo, a mensuração da frutossamina sérica. Porém, a escassez de valores de referência e metodologias laboratoriais padronizadas dificultam a interpretação do médico veterinário diante do resultado.

Frente a esta realidade, ressalta-se a importância deste trabalho em obter valores de referência ($191,15 \pm 22,36 \mu\text{mol/L}$) que podem ser utilizados para monitorar o controle glicêmico e determinar um padrão para as concentrações de referência de frutossamina em gatos adultos saudáveis residentes na região metropolitana de Porto Alegre.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHREN, B.; TABORSKY, G. J. Beta-cell function and insulin secretion. In: PORTE, D J; SHERWIN, R. S.; BARON, A., (Ed.). **Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus**. 6. ed. New York: Mcgraw-hill Companies Inc, 2003. p. 43-65.
- ANDRADE, M. M. J.; MARCO, V. Insulina e hipoglicemiantes orais. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M., (Ed.), **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 395-405.
- APPLETON, D. J. et al. Determination of reference values for glucose tolerance, insulin tolerance, and insulin sensitivity tests in clinically normal cats. **Am J Vet Res**, v. 62, n. 4, p. 630-6, Apr 2001.
- APPLETON, D. J.; RAND, J. S.; SUNVOLD, G. D. Plasma leptin concentrations in cats: reference range, effect of weight gain and relationship with adiposity as measured by dual energy X-ray absorptiometry. **J Feline Med Surg**, v. 2, n. 4, p. 191-9, Dec 2000.
- _____. 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**, v. 3, n. 4, p. 211-28, Dec 2001. ISSN 1098-612X.
- AZEVEDO, I. Insulina e outros antidiabéticos. In: GUIMARÃES, S.; MOURA, D.; SILVA, P. S., (Ed.), **Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas**. 5. ed. Porto: Porto Editora, 2006. p. 574-582.
- BENNETT, N. Monitoring techniques for diabetes mellitus in the dog and the cat. **Clin Tech Small Anim Pract**, v. 17, n. 2, p. 65-9, May 2002.
- BENNETT, N. et al. 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**, v. 8, n. 2, p. 73-84, Apr 2006.
- CANNON, M. Diabetes melito em gatos parte 2. **Feline Update**, n. 3, p.1-3, 2003.
- CATCHPOLE, B. et al. Canine diabetes mellitus: from phenotype to genotype. **J Small Anim Pract**, v. 49, n. 1, p. 4-10, Jan 2008.
- _____. Canine diabetes mellitus: can old dogs teach us new tricks? **Diabetologia**, v. 48, n. 10, p. 1948-56, Oct 2005.
- CAUSMAECKER, V. D.; DAMINET, S.; PAEPE, D. Diabetes ketoacidosis and diabetes ketosis in 54 dogs: a retrospective study. **Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift**, v. 5, n. 78, p.327-337, 2009.
- CHACRA, A. R. Evolving metformin treatment strategies in type-2 diabetes: from immediate-release metformin monotherapy to extended-release combination therapy. **Am J Ther**, v. 21, n. 3, p. 198-210, 2014 May-Jun 2014.
- CHANDALIA, M. et al. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. **N Engl J Med**, v. 342, n. 19, p. 1392-8, May 2000.
- CHRISTOPHER, M. M.; BROUSSARD, J. D.; PETERSON, M. E. Heinz body formation associated with ketoacidosis in diabetic cats. **J Vet Intern Med**, v. 9, n. 1, p. 24-31, 1995 Jan-

Feb 1995.

CHURCH, D. B. Drugs used in the treatment of disorders of pancreatic function. In: MADDISON, J.; PAGE, S.; CHURCH, D. **Small animal clinical pharmacology**. 2. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008. p. 509-515.

COLLIARD, L. et al. Prevalence and risk factors of obesity in an urban population of healthy cats. **J Feline Med Surg**, v. 11, n. 2, p. 135-40, Feb 2009.

CRENSHAW, K. L.; PETERSON, M. E. Pretreatment clinical and laboratory evaluation of cats with diabetes mellitus: 104 cases (1992-1994). **J Am Vet Med Assoc**, v. 209, n. 5, p. 943-9, Sep 1996

DE COCK, H. E. et al. Prevalence and histopathologic characteristics of pancreatitis in cats. **Vet Pathol**, v. 44, n. 1, p. 39-49, Jan 2007.

DIBARTOLA, S. P. Disorders of sodium and water: hyponatremia and hypernatremia. In: DIBARTOLA, S. P. **Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice**. 3. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2006. p. 47-49.

DONATH, M. Y.; SHOELSON, S. E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. **Nat Rev Immunol**, v. 11, n. 2, p. 98-107, Feb 2011.

ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária: Doenças do Cão e do Gato**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 2236 p.

FARROW, H. A.; RAND, J. S.; SUNVOLD, G. D. The effect of high protein, high fat or high carbohydrate diets on postprandial glucose and insulin concentrations in normal cats. **J Vet Intern Med**, v. 16, n. 3, p. 36, 2002.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Feline diabetes mellitus. In: FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. (Ed.). **Canine and Feline Endocrinology and Reproduction**. St. Louis: Saunders, 2004. p. 539-579.

FORSYTH, S. What To Do When The Lab Is Closed: What a Blood Smear Can Tell You. In: ANNUAL WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY ASSOCIATION CONGRESS, 33., 2008, Dublin. **Proceedings...** p. 561 - 563.

GANONG, W. F. **Review of Medical Physiology**. 22. ed. Connecticut: Lange, 2005. 912p.

GARTNER, L. G.; HIATT, J.L. Digestive System. In: GARTNER, L. G.; HIATT, J.L. **Color textbook of histology**. Philadelphia: Saunders, 1997. p. 341-345.

GOUGH, A. **Differential diagnosis in small animal medicine**. Oxford: Blackwell, 2007. 480 p.

GRECO, D. S. Diagnosis of diabetes mellitus in cats and dogs. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 31, n. 5, p. 845-53, v-vi, Sep 2001.

GRECO, D. S.. Metabolic and Endocrine Emergencies in the Cat. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE MEDICINA FELINA, 3., 2003, Rio de Janeiro. **Anais...** p. 1 - 6.

GRECO, D. S. Diabetic ketoacidosis. In: MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. (Ed.). **BSAVA Manual of Small Animal Endocrinology**. 3. ed. United Kingdom: BSAVA, 2004. p. 142-149.

- GRECO, D. S. Complicated diabetes mellitus. In: BONAGURA, J. D.; TWEDT, D. C. (Ed.). **Kirk's current veterinary therapy**. 14. ed. St. Louis: Saunders, 2009. p. 214-218.
- GRECO, D. S.; STABENFELDT, G. H. Endocrinology. In: CUNNINGHAM, J. G; KLEIN, B. G. (Ed.). **Textbook of veterinary physiology**. 4. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007. p. 428-464.
- GUPTILL, L.; GLICKMAN, L.; GLICKMAN, N. Time trends and risk factors for diabetes mellitus in dogs: analysis of veterinary medical data base records (1970-1999). **Vet J**, v. 165, n. 3, p. 240-7, May 2003.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiología médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
- HERRERA, G. J. Diabetes mellitus. In: OCHOA, L. N.; BOUDA, J. (Ed.). **Patología clínica veterinaria**. 2. ed. México: Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 2007. p. 176-182.
- HERRERA, S. G. J. et al. Alterations of serum and urine analytes in diabetic dogs: 30 cases report.. **Veterinaria México**, México, v. 4, n. 39, p.387-395, jan. 2008.
- HESS, R. S. et al. Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998). **J Am Vet Med Assoc**, v. 217, n. 8, p. 1166-73, Oct 2000.
- HOENIG, M. Comparative aspects of diabetes mellitus in dogs and cats. **Mol Cell Endocrinol**, v. 197, n. 1-2, p. 221-9, Nov 2002.
- HOENIG, M. et al. Insulin sensitivity, fat distribution, and adipocytokine response to different diets in lean and obese cats before and after weight loss. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 292, n. 1, p. R227-34, Jan 2007.
- HUTLEY, L.; PRINS, J. B. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. **Am J Med Sci**, v. 330, n. 6, p. 280-9, Dec 2005.
- JOHNSON, K. H. et al. Islet amyloid polypeptide: mechanisms of amyloidogenesis in the pancreatic islets and potential roles in diabetes mellitus. **Lab Invest**, v. 66, n. 5, p. 522-35, May 1992.
- LAFLAMME, D. P. Nutrition for aging cats and dogs and the importance of body condition. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 35, n. 3, p. 713-42, May 2005.
- LALUHA, P. et al. [Stress hyperglycemia in sick cats: a retrospective study over 4 years]. **Schweiz Arch Tierheilkd**, v. 146, n. 8, p. 375-83, Aug 2004.
- LEAHY, J. L. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **Arch Med Res**, v. 36, n. 3, p. 197-209, 2005 May-Jun 2005.
- LEDERER, R. et al. Chronic or recurring medical problems, dental disease, repeated corticosteroid treatment, and lower physical activity are associated with diabetes in Burmese cats. **J Vet Intern Med**, v. 17, n. 3, 2003.
- LEDERER, R. et al. Pancreatic histopathology of diabetic Burmese and non-Burmese cats. **J Vet Intern Med**, v. 18, n. 3, 2004.
- LEDERER, R. et al. Frequency of feline diabetes mellitus and breed predisposition in

domestic cats in Australia. **Vet J**, v. 179, n. 2, p. 254-8, Feb 2009.

LI, S. et al. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v. 302, n. 2, p. 179-88, Jul 2009.

LURYE, J.; BEHREND, E. N. Diabetes Mellitus. In: LAPPIN, M. R. **Feline Internal Medicine Secrets**. Philadelphia: Hanley & Belfus, 2004. Cap. 56. p. 276-288.

MARSHALL, R. D.; RAND, J. S.; MORTON, J. M. 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**, v. 11, n. 8, p. 683-91, Aug 2009.

MAZZAFERRO, E. M. et al. Treatment of feline diabetes mellitus using an alpha-glucosidase inhibitor and a low-carbohydrate diet. **J Feline Med Surg**, v. 5, n. 3, p. 183-9, Jun 2003.

MCCANN, T. M. et al. Feline diabetes mellitus in the UK: the prevalence within an insured cat population and a questionnaire-based putative risk factor analysis. **J Feline Med Surg**, v. 9, n. 4, p. 289-99, Aug 2007.

MCGARRY, J. D. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 51, n. 1, p. 7-18, Jan 2002.

MESSINA, M.; MESSINA, V.; SETCHELL, K. Soja e Diabetes. **Embrapa Soja**, p.9-24, Ago 2002.

MOONEY, C. T.; RAND, J. S.; FLEEMAN, L. M. The endocrine system. In: CHANDLER, E. A.; GASKELL, C. J.; GASKELL, R. M. (Ed.). **Feline medicine and therapeutics**. 3. ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2004.

MORI, A. et al. Effect of glimepiride and nateglinide on serum insulin and glucose concentration in healthy cats. **Vet Res Commun**, v. 33, n. 8, p. 957-70, Dec 2009.

NEGRÃO, S. A evolução no tratamento do diabetes. **De Bem Com A Vida**. São Paulo, p. 5. jul. 2000.

NELSON, R. W. Selected topics in the management of diabetes mellitus in cats. **J Feline Med Surg**, v. 2, n. 2, p. 101-4, Jun 2000.

NELSON, R. W. Feline diabetes mellitus. In: MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. (Ed.). **BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology**. 3. ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Medical Association, 2004. p. 112-129.

NELSON, R. W. Distúrbios endócrinos. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. (Ed.). **Medicina interna de pequenos animais**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 701-736.

NELSON, R. W.. Canine diabetes mellitus. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C.. **Textbook of veterinary internal medicine**. 7. ed. St. Louis: Elsevier, 2010. p. 1782-1796.

NELSON, R. W. et al. Field safety and efficacy of protamine zinc recombinant human insulin for treatment of diabetes mellitus in cats. **J Vet Intern Med**, v. 23, n. 4, p. 787-93, 2009 Jul-Aug 2009.

_____. Effect of dietary insoluble fiber on control of glycemia in cats with naturally acquired diabetes mellitus. **J Am Vet Med Assoc**, v. 216, n. 7, p. 1082-8, Apr 2000.

NELSON, R. W.; ETTINGER, S. J.; FELDEMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

NELSON, R. W.; STRUBLE, L. Non- Insulin- Dependent Diabete Mellitus in Cats and Humans. **The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 8, n. 19, p.935-945, ago. 1997.

NORMAN, E. J.; MOONEY, C. T. Diagnosis and management of diabetes mellitus in five cats with somatotrophic abnormalities. **J Feline Med Surg**, v. 2, n. 4, p. 183-90, Dec 2000.

NORSWORTHY, G. D. **The feline patient**. 4. ed. Ames: Wiley Blackwell, 2011. 997 p.

O'BRIEN, M. A. Diabetic emergencies in small animals. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, v. 2, n. 40, p.317-333, 2010. . Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 40(2), 317-333.

OWENS, D. R.; BOLLI, G. B. Beyond the era of NPH insulin--long-acting insulin analogs: chemistry, comparative pharmacology, and clinical application. **Diabetes Technol Ther**, v. 10, n. 5, p. 333-49, Oct 2008.

POITOUT, V. Glucolipotoxicity of the pancreatic beta-cell: myth or reality? **Biochem Soc Trans**, v. 36, n. Pt 5, p. 901-4, Oct 2008.

PÖPPL, A. **Endocrinologia de cães e gatos**. Fev 2008.

PRAHL, A. et al. Time trends and risk factors for diabetes mellitus in cats presented to veterinary teaching hospitals. **J Feline Med Surg**, v. 9, n. 5, p. 351-8, Oct 2007.

PRESCOTT, L. M.; HARLEY, J. P.; KLEIN, D. A. **Microbiology**. 6. ed. New York: Mcgraw-hill, 2005. 749 p.

PROLA, L.; DOBENECKER, B.; KIENZLE, E. Interaction between dietary cellulose content and food intake in cats. **J Nutr**, v. 136, n. 7 Suppl, p. 1988S-1990S, Jul 2006.

RAND, J. S. et al. Canine and feline diabetes mellitus: nature or nurture? **J Nutr**, v. 134, n. 8 Suppl, p. 2072S-2080S, Aug 2004.

RAND, J. S.; MARSHALL, R. D. Diabetes mellitus in cats. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 35, n. 1, p. 211-24, Jan 2005a.

_____. Diabetes mellitus in cats. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 35, n. 1, p. 211-24, Jan 2005b.

RAND, J. S.; MARSHALL, R. Feline Diabetes Mellitus. In: MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. (Ed.). **BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology**. London: British Small Animal Veterinary Association, 2004. p. 129-141.

REBAR, A. H.; BOON, G. D.; CHRISTIAN, J. A. (Ed.). **Book Biochemical Profiling in the Dog and Cat**. The Gloyd Group, 1999.

REINEHR, T. et al. Amylin and its relation to insulin and lipids in obese children before and after weight loss. **Obesity (Silver Spring)**, v. 15, n. 8, p. 2006-11, Aug 2007.

- REPETTI, C. S. F.; BORLINA, A. A. Homeopatia como tratamento adjuvante na Diabetes mellitus canino (revisão de literatura). **Revista Nosso Clínico**. São Paulo, p. 6-20. Mai/Jun 2003.
- REUSCH, C. Feline Diabetes Mellitus. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 7. ed. Missouri: Saunders, 2010. p. 1796-1816.
- REUSCH, C. E.; ROBBEN, J. H.; KOOISTRA, H. S. Endocrine pancreas. In: RIJNBERK, A.; KOOISTRA, H. S. **Clinical endocrinology of dogs and cats: An illustrated text**. 2. ed. Hannover: Schlütersche, 2010. p. 155-174.
- RIJNBERK, A.; KOOISTRA, H. S. **Clinical Endocrinology of Dogs Cats**. 2. ed. Hannover: Schlütersche, 2010.
- RIOS, L.; WARD, C. Feline Diabetes Mellitus: Diagnosis, Treatment, and Monitoring. **Compendium**. p. 626-640. Dez 2008.
- ROBERTSON, R. P. et al. Glucose toxicity in beta-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. **Diabetes**, v. 52, n. 3, p. 581-7, Mar 2003.
- ROCA, F. F.; PLÁ, J. C. Historia de la Diabetes. In: ROCA, F. F.; PLÁ, J. C. **Diabetes Mellitus: bases fisiológicas y fisiopatológicas para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de La diabetes**. Montevideo: Departamento de Publicaciones del Sindicato Medico del Uruguay, 1963. p. 11-12.
- ROOMP, K.; RAND, J. Intensive blood glucose control is safe and effective in diabetic cats using home monitoring and treatment with glargine. **J Feline Med Surg**, v. 11, n. 8, p. 668-82, Aug 2009.
- _____. Evaluation of detemir in diabetic cats managed with a protocol for intensive blood glucose control. **J Feline Med Surg**, v. 14, n. 8, p. 566-72, Aug 2012.
- RUCINSKY, R. et al. AAHA diabetes management guidelines. **J Am Anim Hosp Assoc**, v. 46, n. 3, p. 215-24, 2010 May-Jun 2010.
- SADLER, T. W. **Langman - Embriologia Médica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. 344 p.
- SCHERK, M. Doença da Tríade. In: NORSWORTHY, G. et al. **O Paciente Felino: Tópicos Essenciais, Diagnóstico e Tratamento**. 2. ed. Barueri: Manole, 2004. p. 558.
- SCHULMAN, R. L. Insulin and others therapies for diabetes mellitus. **Veterinary Medicine**. p.334-347, Apr 2003.
- THIESS, S. et al. Effects of high carbohydrate and high fat diet on plasma metabolite levels and on i.v. glucose tolerance test in intact and neutered male cats. **J Feline Med Surg**, v. 6, n. 4, p. 207-18, Aug 2004.
- TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. **Mol Med**, v. 14, n. 3-4, p. 222-31, 2008 Mar-Apr 2008.
- VILLIERS, E.; BLACKWOOD, L. **BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology**. 2. ed. United Kingdom: British Small Animal Veterinary Association, 2005.
- WERNER, H.; CHANTELAU, E. A. Differences in bioactivity between human insulin and

insulin analogues approved for therapeutic use- compilation of reports from the past 20 years. **Diabetol Metab Syndr**, v. 3, n. 1, p. 13, 2011.

WILLARD, M. D.; TVEDTEN, H. **Small animal clinical diagnosis by laboratory methods**. 4. ed. St. Louis: Elsevier, 2004. 432 p.

WILLIAMS, D. A. Diseases of the exocrine pancreas. In: DUNN, J. K. (Ed.). **Textbook of small animal medicine**. London: Saunders, 1999. p. 498-499.

XENOULIS, P. G.; STEINER, J. M. Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. **Vet J**, v. 183, n. 1, p. 12-21, Jan 2010.

YOUNG, A. Inhibition of glucagon secretion. **Adv Pharmacol**, v. 52, p. 151-71, 2005.

ZINI, E. et al. Predictors of clinical remission in cats with diabetes mellitus. **J Vet Intern Med**, v. 24, n. 6, p. 1314-21, 2010 Nov-Dec 2010.

ZORAN, D. L. Obesity in dogs and cats: a metabolic and endocrine disorder. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 40, n. 2, p. 221-39, Mar 2010.

APÊNDICE A

VALORES DE REFERÊNCIA PARA FRUTOSAMINA SÉRICA EM GATOS DOMÉSTICOS NORMOGLICÊMICOS

Resumo

Frutosaminas são proteínas séricas glicadas formadas a partir da ligação entre a glicose e proteínas circulantes, que correspondem à avaliação glicêmica sanguínea de aproximadamente uma a duas semanas em gatos. A concentração de frutosamina tem sido considerada o teste padrão ouro para o controle da glicemia em gatos diabéticos por não sofrer variações com a secreção de hormônios. O objetivo deste trabalho consistiu em avaliar a concentração de frutosamina em gatos saudáveis e, com isto, determinar um padrão e intervalos de referência para frutosamina nessa espécie. Para tanto, foram selecionados 12 felinos provenientes de um criatório particular da região metropolitana de Porto Alegre. Esses animais passaram por avaliação clínica, vermifugação, quarentena e foram acomodados em um criatório com condições de temperatura e umidade estáveis. Os animais foram avaliados clinicamente e foram obtidas amostras de sangue para determinação de albumina, ALT, creatinina, glicose, proteína total, triglicerídeos, colesterol e frutosamina. Os valores de frutosamina obtidos foram avaliados com base em trabalhos previamente publicados. A média de frutosamina ($191,15 \mu\text{mol/L} \pm 22,36 \mu\text{mol/L}$) foi inferior as médias verificadas em outros estudos previamente publicados. Dessa maneira, pode-se concluir que os valores de frutosamina são influenciados pela diferença entre calibradores, reagentes, instrumentos e conforme a metodologia utilizada.

Introdução

A frutosamina é formada pela glicosilação de proteínas séricas, principalmente a albumina, sendo que a concentração de frutosamina no soro é relacionada diretamente à concentração de glicose sanguínea (GRECO, 2001). A dosagem de frutosamina sérica é um método que permite o conhecimento dos níveis de glicose nas 2 ou 3 semanas anteriores (CANNON, 2003, NORSWORTHY, 2011). Dessa maneira, a realização desse teste pode detectar alterações dos níveis glicêmicos recentes ao mesmo tempo em que permite uma intervenção clínica em tempo hábil.

Com relação a hemoglobina glicada (GHb), outra proteína glicosilada, a frutosamina proporciona informação sobre o controle glicêmico relativo às 2 a 3 semanas precedentes em

comparação a segunda que é de 8 a 12 semanas (BENNETT, 2002; RAND; MARSHALL, 2004). Isto torna a frutossamina ideal para a avaliação do controle glicêmico com ajustes de insulina mensais (BENNETT, 2002).

Os valores de frutossamina sérica, em gatos saudáveis com concentrações de glicose sanguínea persistentemente normais, são de 190 a 365 $\mu\text{mol/L}$ (FELDMAN; NELSON, 2004). Apesar dos valores limites laboratoriais variar nos gatos, as concentrações de frutossamina circulante superiores a 550 $\mu\text{mol/L}$ geralmente indicam mau controle glicêmico, enquanto concentrações inferiores a 400 $\mu\text{mol/L}$ indicam excelente controle ou remissão diabética eminente (RAND; MARSHALL, 2004). Já valores inferiores a 300 $\mu\text{mol/L}$ indicam hipoglicemia prolongada (FELDMAN; NELSON, 2004).

Alguns fatores como a hipoproteinemia (inferior a 5,5 g/dL) e hipoalbuminemia (inferior a 2,5 g/dL) podem diminuir os valores obtidos, enquanto outros, como o armazenamento das amostras à temperatura ambiente podem proporcionar o aumento dos valores de frutossamina (FELDMAN; NELSON, 2004).

A metodologia para a determinação da frutossamina tem como princípio a ligação da glicose aos grupamentos das proteínas formando uma base de *Schiff*, que após um rearranjo molecular transforma-se em uma cetoamina estável denominada genericamente de frutossamina. Em pH alcalino, a frutossamina é convertida à forma enólica, que reduz o nitroazul de tetrazólio (NBT) a uma cor azul púrpura. Nesta prova, outros agentes redutores podem estar presentes na amostra causando interferência no ensaio. Em um novo reagente enzimático colorimétrico para a determinação de frutossamina foi incorporada a uricase, um agente clarificador à base de detergente com o objetivo de minimizar os interferentes presentes na amostra. A mensuração da diferença de absorvância em espectrofotômetro, após incubação por 10 a 15 minutos é proporcional a concentração de frutossamina na amostra (WATANABE *et al.*, 2007).

Na medicina veterinária a determinação de frutossamina tem sido amplamente difundida na clínica de pequenos animais pois o ensaio desta proteína glicosilada é colorimétrico, de fácil acesso e pode ser realizado em laboratórios de análises clínicas (KANEKO *et al.*, 2008). O paciente felino apresenta peculiaridades como a Diabetes Transitória, fenômeno de *Somogyi* e hiperglicemia de estresse que também ocasionam hiperglicemia e fazem com que, principalmente esta última, dificulte o diagnóstico de DMF (REUSCH, 2010).

Os estudos sobre a determinação e a utilidade da mensuração da frutossamina em gatos vem sendo realizados ao longo dos anos. A variabilidade dos intervalos de referência para a concentração sérica de frutossamina em felinos é decorrente do número de animais amostrados e a técnica laboratorial empregada. Dentre estes estudos eles podemos citar os trabalhos de

Staudcher, 1990 (185-302 $\mu\text{mol/L}$), Akol *et al.*, 1992 (1,5-2,5 mmol/L), Kaneko *et al.*, 1992 (2,2-3,5 mmol/L) e Lutz *et al.*, 1993 (249-407 $\mu\text{mol/L}$). Porém, visto que os referidos trabalhos apresentam uma variação grande nos intervalos de referência, o objetivo deste trabalho foi avaliar a concentração plasmática de frutossamina em um grupo de gatos saudáveis e, com isto, determinar um padrão de referência para concentrações normais de frutossamina em gatos adultos normoglicêmicos residentes na região metropolitana de Porto Alegre.

Material e Métodos

Foram utilizados 12 felinos saudáveis, SRD (sem raça definida), fêmeas, com idades entre 1 e 2 anos e peso médio de $3,0 \pm 0,5$ Kg, procedentes de um criatório particular. Previamente, todos os animais foram desverminados (pamoato de pirantel e praziquantel, três aplicações com intervalo de 10 dias), vacinados (vacina polivalente e anti-rábica) e submetidos a testes para o diagnóstico de FIV (vírus da imunodeficiência felina) e FeLV (vírus da leucemia felina) por ELISA (IDEXX Laboratories, Inc. 2013). Os animais foram mantidos em sala com temperatura controlada entre 20° e 25°C e umidade entre 30-70%, durante um período de quarentena, recebendo ração comercial de composição sabida, de acordo com o peso metabólico de cada um (100 kcal de energia metabolizável [ME] x $\text{kg}^{0,67}$ /dia) e água fresca *ad libitum*.

Foram coletadas amostras de sangue por venopunção da veia femoral, após antissepsia adequada do local, com auxílio de um escalpe de coleta 23G (BD Vacutainer Brand Blood Collection Set, B-D, USA) conectado em tubos com anticoagulante etilenodiaminotetracético dipotássico (EDTA- K_2) e tubos secos para as análises bioquímicas. Após a retração do coágulo, o soro foi obtido por centrifugação (2000 gauge por 10 minutos) e foram realizadas análises em duplicata de albumina, alanina transaminase (ALT), creatinina, glicose, proteína total (PT), triglicerídeos, colesterol e frutossamina por método colorimétrico enzimático (Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa, MG) em espectrofotômetro automático (CM 200, Wiener Lab Group, Argentina). As análises foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (LACVet-UFRGS), Porto Alegre, Brasil.

Resultados

Neste estudo, os valores séricos de frutossamina e demais metabólitos foram obtidos por método colorimétrico, e apresentados através da média e desvio padrão (Tabela 1). A média de frutossamina observada foi de $191,15$ $\mu\text{mol/L}$ ($154,6$ - $231,7$ $\mu\text{mol/L}$).

Tabela 1 - Valor médio, desvio padrão e valores máximo e mínimo para as dosagens séricas de Albumina, ALT, Creatinina, Proteína total, Glicose, Triglicerídeos e Colesterol.

AMOSTRA	ALBUMINA (g/L)	ALT (U/L)	CREATININA (mg/dL)	PROT. TOTAL (g/L)	GLICOSE (mg/dL)	TRIGLICERIDEOS (mg/dL)	COLESTEROL (mg/dL)
1	18,82	70,68	1,17	85,15	102,2	21,22	80,26
2	25,9	26,35	1,32	67,34	90,95	35,39	87,43
3	26,73	40,47	1,65	71,54	82,79	31,74	80,91
4	26,61	37,52	1,32	77,96	103,4	37,9	67,12
5	24,23	66,16	1,57	74,54	102,1	38,97	83,41
6	28,75	487,9	1,39	81,75	83,14	74,63	128,6
7	26,36	99,47	1,38	85,38	103,7	44,23	106,5
8	25,75	164,3	1,37	76,06	89,03	17,78	57,71
9	25,58	31,18	1,46	68,09	95,57	24,94	92,38
10	22,82	37,18	1,36	81,73	80,42	39,66	113,3
11	28,17	57,14	1,34	75,94	79,51	41,44	71,43
12	22,36	621,3	1,79	80,69	81,38	24,5	114,2
Média	25,17	145	1,42	77,18	91,18	36,03	90,27
Desvio Padrão	2,75	197,1	0,16	6,07	9,78	14,89	21,39
Máximo	28,75	621,3	1,79	85,38	103,7	74,63	128,6
Mínimo	18,82	26,35	1,17	67,34	79,51	17,78	57,71

Discussão

Os valores de referência para frutossamina em gatos vem sendo realizados desde a década de 1990 (STAUDCHER, 1990). Posteriormente, outros trabalhos avaliaram os intervalos de referência para a concentração sérica de frutossamina em felinos (AKOL *et al.*, 1992; KANEKO *et al.*, 1992; LUTZ *et al.*, 1993.; REUSCH *et al.*, 1993). Analisando os estudos previamente publicados, pode-se verificar uma variabilidade dos intervalos de referência e animais amostrados (Quadro 1).

Quadro 1 - Intervalos de referências para a concentração frutossamina sérica felina.

Autores	Intervalo de Referência	Numero de amostras (n)
Staudcher, 1990	185-302 $\mu\text{mol/L}$	15
Akol <i>et al.</i>, 1992	1,5-2,5 mmol/L	8
Kaneko <i>et al.</i>, 1992	2,2-3,5 mmol/L	31
Lutz <i>et al.</i>, 1993	249-407 $\mu\text{mol/L}$	17
Reusch <i>et al.</i>, 1993	221-314 $\mu\text{mol/L}$	32
Presente estudo, 2013	154,6-231,7 $\mu\text{mol/L}$	12

Quando comparado aos resultados obtidos em estudos anteriores, o intervalo de referência para frutossamina observado é mais amplo e com um limite inferior menor. Essa variação nos intervalos de referência pode ocorrer devido às diferenças entre calibradores, reagentes, instrumentos e metodologia aplicadas nos variados estudos (ARMBRUSTER, 1987).

O intervalo de referência para frutossamina calculado a partir de nosso estudo, foi inferior aos encontrados por Staudacher *et al.*, (1990), Reusch *et al.* (1993) e Link *et al.*, (154-331). Essas discrepâncias observadas nos valores podem ser explicadas pela metodologia empregada, diferentes populações, diferentes raças e diferentes procedimentos estatísticos.

A frutossamina sérica pode apresentar valores reduzidos em casos de hipoalbuminemia, hiperlipidemia, azotemia e em casos de armazenamento do soro em temperatura ambiente (NELSON *et al.*, 2004). Nos gatos analisados, tais valores permaneceram dentro do valor de referência para espécie, excluindo interferências do metabolismo desses animais. É possível excluir fatores pré-analíticos relacionado ao armazenamento uma vez que as amostras foram analisadas imediatamente após a coleta.

Possíveis interferências devem também ser consideradas na interpretação dos resultados da concentração de frutossamina sanguínea, como hemólise, lipemia e icterícia, que podem influenciar na sua concentração sérica de frutossamina. Outras substâncias, incluindo sulfoniluréia (por exemplo, glibenclamida) podem reduzir ou inibir a glicação de proteínas e a formação da frutossamina (BEHREND, 2002). Uma vez que essas interferências não tenham

sido verificadas no presente estudo, os valores reduzidos de frutossamina são exclusivos do tipo de população amostrada.

Na determinação de frutossamina, os procedimentos pré-analíticos como centrifugação, utilização de amostras frescas ou congeladas, temperatura e tempo de armazenamento, podem influenciar nos resultados. No estudo realizado por Akol *et al.* (1992), as amostras de soro foram armazenadas a -20°C por um período de um mês, não citando qualquer tipo de alteração vista. O armazenamento a -20°C durante longos períodos não é recomendado para frutossamina, segundo Thoresen *et al.* (1995), pois aumentam a chance de erros de mensuração devido presença de artefatos de refrigeração. As amostras desse estudo não sofreram refrigeração, sendo centrifugadas para separação do soro por 10 minutos numa velocidade de 2000 G e processadas imediatamente.

Em se tratando de felinos, é difícil selecionar uma população de referência onde se possa obter um grupo de amostras significativo. Os estudos de referência analisados obtiveram amostras das mais variadas populações como gatos de estudantes (REUSCH *et al.*, 1993) e colônias de gatos (KANEKO *et al.*, 1992). No presente estudo, foram utilizados animais experimentais selecionados a partir de uma população de gatos de um criatório particular conhecido. Além disso, todos os animais foram vermifugados, vacinados e adaptados para evitar as interferências em decorrência de alterações clínicas ou comportamentais.

Um estudo conduzido por Link e Rand (2008), sugeriu que a hiperglicemia causada por estresse, se persistir por tempo suficiente, pode aumentar a concentração plasmática de frutossamina. Por este motivo, não deve-se levar em consideração apenas uma mensuração de frutossamina para o diagnóstico da DMF. Esse parâmetro também é indicado para os animais que estejam sofrendo ajustes na dosagem de insulina e para diferenciar a DMF da hiperglicemia por estresse (BENNETT, 2002). Fatores metabólicos como uma taxa de reposição protéica acelerada também pode afetar a glicação das proteínas séricas. Alguns fatores podem diminuir os resultados de frutossamina sérica, como a hipoproteinemia e hipoalbuminemia, enquanto outros podem aumentar, como o armazenamento das amostras à temperatura ambiente (FELDMAN; NELSON, 2004). Por esses motivos, os animais desse estudo passaram por avaliação clínica efetiva para descartar qualquer tipo de doença concomitante e alterações virais ou parasitárias que pudessem interferir nos valores de frutossamina.

Com relação a técnica laboratorial empregada, o método colorimétrico do NBT (teste do nitroazul de tetrazólio) é interessante porque é rápido, reprodutível, barato e facilmente automatizado. Um estudo que avaliou cinco diferentes ensaios de frutossamina na medicina humana concluiu que o método NBT é o método de escolha nessa espécie (ARMBRUSTER,

1987). O método foi avaliado como teste diagnóstico de soro canino (JENSEN, 1992), porém, uma avaliação semelhante deste método em gatos ainda não foi executada.

O limite teórico inferior da dimensão da amostra necessária quando se utiliza métodos paramétricos é de 40 indivíduos. Quando os intervalos de confiança não-paramétricos dos percentis são calculados, um tamanho de amostra de pelo menos 120 indivíduos de referência tem sido recomendado (SOLBERG, 1986). São poucos estudos que referem a metodologia empregada para o cálculo do intervalo de referência como não paramétrico (REUSCH *et al.* 1993) ou padrão (KANEKO *et al.*, 1992; STAUDACHER, 1990). Em nosso estudo foram utilizados 12 gatos para determinar a o valor de referência de frutossamina no soro usando métodos paramétricos. Mesmo que esse valor seja ligeiramente inferior ao recomendado (SOLBERG, 1986), os resultados obtidos são reproduzíveis e confiáveis, visto que os animais do presente estudo representavam uma população experimental padrão, desverminados, vacinados, submetidos a testes para o diagnóstico de FIV e FeLV, mantidos em sala com temperatura e umidade controladas durante todo experimento.

Medições semanais e quinzenais têm sido recomendadas para avaliar o controle glicêmico nos pacientes felinos (JENSEN *et al.*, 1992). Os valores obtidos neste trabalho poderão ser utilizados para monitorar o controle glicêmico em felinos e a técnica poderá ser disponibilizada na rotina para Laboratórios de Patologia Clínica Veterinária.

Conclusão

É cada vez mais frequente e necessária a utilização de exames laboratoriais no auxílio da investigação clínica e como ferramenta para monitorar o controle glicêmico nas endocrinopatias de felinos, já que esta espécie possui peculiaridades fisiológicas que dificultam o diagnóstico, como por exemplo a hiperglicemia causada por estresse, a qual pode mascarar uma possível Diabetes mellitus.

Sabe-se que a frutossamina é um exame complementar de grande importância nessas alterações e há escassez de valores de referência e metodologias laboratoriais padronizadas para este exame complementar. Portanto, é indicado que cada laboratório de análises clínicas veterinárias possua seus próprios valores de referência devido às diferenças entre calibradores, reagentes, instrumentos e metodologia aplicadas. Frente a esta realidade, ressalta-se a importância deste trabalho em obter a padronização do teste e um intervalo de referência próprio

para o LACVet, utilizado para monitorar o controle glicêmico de felinos residentes na região metropolitana de Porto Alegre.

Referências

AKOL, K.G.; WADDLE, J.R.; WILDING, P. Glycated hemoglobin and fructosamine in diabetic and nondiabetic cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 28, p.227-31, 1992.

ARMBRUSTER, D. A. Fructosamine: structure, analysis, and clinical usefulness. **Clin Chem**, v. 33, n. 12, p. 2153-63, Dec 1987.

BEHREND, E.N. Diabetes mellitus: an update on oral hypoglycemic agents and monitoring options. **Veterinary Medicine**, p. 743-751, Oct 2002.

BENNETT, N. Monitoring techniques for diabetes mellitus in the dog and the cat. **Clin Tech Small Anim Pract**, v. 17, n. 2, p. 65-9, May 2002.

CANNON, M. Diabete melito em gatos parte 2. **Feline Update**, n. 3, p.1-3, 2003.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Feline diabetes mellitus. In: FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. (Ed.). **Canine and Feline Endocrinology and Reproduction**. St. Louis: Saunders, 2004. p. 539-579.

GRECO, D. S. Diagnosis of diabetes mellitus in cats and dogs. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v. 31, n. 5, p. 845-53, v-vi, Sep 2001.

JENSEN, A. L.; AAES, H. Reference interval and critical difference for canine serum fructosamine concentration. **Vet Res Commun**, v. 16, n. 5, p. 317-25, 1992.

KANEKO, J. J. Carbohydrate metabolism and its disease. In: KANEKO, J.J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. (Ed.). **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 6. ed. San Diego: Academic Press, 2008. p. 62-70.

KANEKO, J. J. et al. Evaluation of serum fructosamine concentration as an index of blood glucose control in cats with diabetes mellitus. **Am J Vet Res**, v. 53, n. 10, p. 1797-801, Oct 1992.

LINK, K. R.; RAND, J. S. Changes in blood glucose concentration are associated with relatively rapid changes in circulating fructosamine concentrations in cats. **J Feline Med Surg**, v. 10, n. 6, p. 583-92, Dec 2008.

LUTZ., T. A.; RAND, J. S.; RYAN, E.. Fructosamine concentrations in cats. In: AMERICAN COLLEGE OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE FORUM, 11., 1993, Washington. **Proceedings...** p. 927.

NELSON, R. W.; ETTINGER S. J.; FELDEMAN E. C. Tratado de Medicina Interna Veterinária NELSON, R. W.; ETTINGER, S. J.; FELDEMAN, E. C. **Tratado de Medicina Interna Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

NORSWORTHY, G. D. **The feline patient**. 4. ed. Ames: Wiley Blackwell, 2011. 997 p.

REUSCH, C. E. et al. Fructosamine. A new parameter for diagnosis and metabolic control in diabetic dogs and cats. **J Vet Intern Med**, v. 7, n. 3, p. 177-82, 1993 May-Jun 1993.

REUSCH, C. E.; ROBBEN, J. H.; KOOISTRA, H. S. Endocrine pancreas. In: RIJNBERK, A.; KOOISTRA, H. S. **Clinical endocrinology of dogs and cats: An illustrated text**. 2. ed. Hannover: Schlütersche, 2010. p. 155-174.

SOLBERG, H. Establishment and use of reference values. In: TIETZ, N. W. (ed.), **Textbook of Clinical Chemistry**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1986. p. 356-386

STAUDACHER, G. [Fructosamine as a valuable criterion for the evaluation of diabetic animals and its photometric determination]. **Tierarztl Prax**, v. 18, n. 5, p. 441-6, Oct 1990.

THORESEN, S. I. et al. Effects of storage time and freezing temperature on clinical chemical parameters from canine serum and heparinized plasma. **Vet Clin Pathol**, v. 24, n. 4, p. 129-133, 1995.