



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

BRUNA CENCI ORTIZ

**REMISSÃO DIABÉTICA E TEMPO DE SOBREVIDA EM  
GATOS DIABÉTICOS: ESTUDO RETROSPECTIVO**

---

Londrina  
2020

BRUNA CENCI ORTIZ

**REMISSÃO DIABÉTICA E TEMPO DE SOBREVIDA EM  
GATOS DIABÉTICOS: ESTUDO RETROSPECTIVO**

Trabalho de Conclusão de Curso de Mestrado Profissional apresentado ao Departamento de Clínicas Veterinárias da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária.

Orientador: Prof. Dr. Mauro José Lahm Cardoso

Londrina  
2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

B894 Ortiz, Bruna.  
Remissão diabética e tempo de sobrevida em gatos diabéticos: estudo retrospectivo. / Bruna Ortiz. - Londrina, 2020.  
69 f.

Orientador: Mauro José Lahm Cardoso.  
Dissertação (Mestrado Profissional em Clínicas Veterinárias) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Clínicas Veterinárias, 2020.  
Inclui bibliografia.

1. Diabete Melito em felinos - Tese. 2. Remissão diabética em felinos - Tese. 3. Sobrevida de felinos diabéticos - Tese. 4. Fatores preditores de remissão e sobrevida - Tese. I. Lahm Cardoso, Mauro José . II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Clínicas Veterinárias. III. Título.

CDU 619

BRUNA CENCI ORTIZ

**REMISSÃO DIABÉTICA E TEMPO DE SOBREVIDA EM  
GATOS DIABÉTICOS: ESTUDO RETROSPECTIVO**

Trabalho de Conclusão de Curso de Mestrado Profissional apresentado ao Departamento de Clínicas Veterinárias da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof. Dr. Mauro José Lahm Cardoso  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

---

Prof. Dra. Ana Cristina Nery de Castro  
Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro -  
UFRRJ

---

Prof. Dra. Raquel Reis Martins  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, \_\_\_\_ de \_\_\_\_ de \_\_\_\_.

Dedico este trabalho aos meus filhos de quatro patas: Toddy, Cindi, Floripa, Pepê, Bebezinho e ao Barth que durante esta jornada nos deixou, mas estará sempre em meu coração.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que de alguma forma fizeram parte desta etapa. Primeiramente aos meus professores, que felizmente tive a oportunidade de conhecer e acompanhar, os quais me inspiram a estudar e procurar sempre mais. Pela oportunidade que me deram ao iniciar o mestrado, professores Alan Poppl e Fernanda Amorim, as experiências que me proporcionaram serão guardadas de forma especial por muito tempo. Ao professor Carlos Eduardo Bortolini que vem me apoiando desde sempre. Meu agradecimento não só pelo teu apoio e confiança, mas pelo teu exemplo como profissional é que hoje estou aqui. Também, agradeço ao professor Márcio Costa, pelas inúmeras horas de muita paciência e estatística.

Ao meu orientador Professor Mauro Lahm, dono de um conhecimento e de uma memória sem igual. O meu muito obrigada não só pela orientação de mestrado, mas também por ter me recebido em sua clínica, pelos ensinamentos diários e por me fazer gostar cada vez mais da área de endocrinologia. Agradeço por nos incentivar ao estudo e atualização continuada, podendo contar com sua experiência.

Aos professores da banca de qualificação Raquel Martins e Weslem Suhett, meu muito obrigada. A maneira como desempenharam minha avaliação e discussão sobre o projeto foi extremamente enriquecedora.

Aos meus pais e amigos, que de alguma forma me ajudaram em muitos momentos difíceis que passei ao decorrer destes 2 anos. Um agradecimento especial à amiga e colega Karina Godet, as vezes é necessário que venhamos a encontrar pessoas, pessoas que tornem tudo possível. Aos colegas que percorreram junto nesta caminhada, onde ainda teremos muitas discussões de casos clínicos mesmo à distância. Em especial Gabriela Cecci, Karine Leal, Letícia Machado, Júlia Vasconcelos, Gisele Seberino, Priscila Secchi, Elissandra Silveira e aos colegas da Save. Obrigada pela troca de sempre em prol dos pacientes e desejo que sempre sigamos assim, compartilhando o melhor que tivermos para dar.

“Quanto mais aumenta nosso conhecimento, mais evidente fica nossa ignorância.”

**(John F. Kennedy)**

ORTIZ, Bruna Cenci; CARDOSO, Mauro José Lahm. **Remissão diabética e tempo de sobrevida em gatos diabéticos: estudo retrospectivo**. 2020. 69 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Mestrado Profissional em Clínicas Veterinárias) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2020.

## RESUMO

A remissão diabética é um dos principais objetivos do tratamento da diabetes melito em felinos. A remissão é definida como a manutenção da normoglicemia sem o uso de insulina exógena por pelo menos quatro semanas. O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo retrospectivo, com dados obtidos dos prontuários de 41 pacientes felinos diabéticos entre os anos de 2011 e 2019, com o intuito de verificar fatores associados com maiores chances de remissão, tempo de remissão, recidiva do estado diabético e sobrevida. Foram analisados parâmetros clínicos epidemiológicos, doenças concomitantes, dieta, resultados de exames laboratoriais e o curso da doença. Os resultados obtidos, demonstraram taxa de remissão de 51% com o uso da insulina glargina. 89% dos gatos que estavam vivos até o final do estudo pertenciam ao grupo que havia atingido remissão, com uma média de sobrevida de 1794 dias. O tempo até atingir a remissão foi em média 139 dias e a duração da remissão de 651 dias, sendo que 82% se alimentavam de dietas mistas (seca e úmida). Conclui-se que, gatos que alcançaram a remissão diabética tiveram maiores chances de sobrevivência e tempo de sobrevida. Gatos alimentados com dietas mistas apresentaram maiores chances de atingir remissão diabética, maior sobrevivência e tempo de sobrevida. A presença de doenças retrovirais diminuiu as chances de remissão. Gatos diabéticos com concentração da insulina mais elevada apresentaram duração maior da remissão. A frutossamina não mostrou ser um parâmetro confiável para determinar o controle da doença e para confirmar o diagnóstico.

**Palavras-chave:** Colesterol. Diabetes melito. Felino. Frutossamina. Insulina glargina.

ORTIZ, Bruna Cenci; CARDOSO, Mauro José Lahm. **Diabetic remission and survival time in diabetic cats: a retrospective study.** 2020. 69 pages. Course Completion Work (Professional Master's Degree in Veterinary Clinics) - State University of Londrina, Londrina, 2020.

### **ABSTRACT**

Diabetic remission is one of the main goals of the treatment of diabetes mellitus in cats. Remission is defined as the maintenance of normoglycemia without the use of exogenous insulin for at least four weeks. The objective of this work was to carry out a retrospective study, with data obtained from the medical records of 41 diabetic feline patients between the years 2011 and 2019, in order to verify factors associated with greater chances of remission, time of remission, relapse of the diabetic state and survival. Epidemiological clinical parameters, concomitant diseases, diet, results of laboratory tests and the course of the disease were analyzed. The results obtained showed a remission rate of 51% with the use of glargine insulin. Cats that were alive by the end of the study 89% belonged to the group that had achieved remission, with an average survival of 1794 days. The time to reach remission was on average 139 days and the duration of remission was 651 days, with 82% eating mixed diets (dry and wet). It was concluded that cats that achieved diabetic remission had a better chance of survival and longer survival time. Cats fed mixed diets were more likely to achieve diabetic remission, longer survival and longer survival time. The presence of retroviral diseases decreases the chances of remission. Diabetic cats with higher insulin concentration had longer duration of remission. Fructosamine has not been shown to be a reliable parameter to determine disease control and to confirm the diagnosis.

**Key words:** Cholesterol. *Diabetes mellitus*. Cat. Fructosamine. Glargine insulin.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Esquema dos fatores relacionados a patogênese da DM felina.....	17
<b>Figura 2</b> – Esquema de ajuste de dose para pacientes felinos diabéticos utilizando tratamento com insulina e monitoramento por CGS... ..	28
<b>Figura 3</b> – Esquema de ajuste de dose para pacientes felinos diabéticos utilizando tratamento com insulina e monitoramento por CGS, quando nadir < 80mg/dl.....	29

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Recomendação dietética de carboidratos, proteínas e gorduras para gatos diabéticos.....	30
<b>Tabela 2</b> – Características epidemiológicas de 41 gatos com diabete melito.....	43
<b>Tabela 3</b> – Dados de 41 gatos diabéticos que obtiveram remissão ou não, quanto a sobrevivência, tempo para atingir e duração da remissão diabética.....	44
<b>Tabela 4</b> – Parâmetros laboratoriais bioquímicos de 41 gatos com diabete melito.....	46
<b>Tabela 5</b> – Parâmetros laboratoriais bioquímicos de 41 gatos com diabete melito.....	47
<b>Tabela 6</b> – Parâmetros laboratoriais hormonais de 41 gatos com diabete melito.....	48
<b>Tabela 7</b> – Distribuição de doenças concomitantes e CAD no momento do diagnóstico.....	50
<b>Tabela 8</b> – Média, intervalo e desvio padrão dos valores de glicemia em jejum e frutossamina de 21 gatos que atingiram remissão nos dias 0, 14 e 30 pós remissão. Correlação quanto à duração da remissão.....	51

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> – Estudos que avaliaram a presença de fatores indicativos de remissão diabética em felinos, entre os anos de 1999 a 2008.....	32
<b>Quadro 2</b> – Estudos que avaliaram a presença de fatores indicativos de remissão diabética em felinos, entre os anos de 2009 a 2011.....	34

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> – Tempo de sobrevivência em gatos dos grupos com remissão e sem remissão.....	44
<b>Gráfico 2</b> – Distribuição entre gatos machos e fêmeas diabéticos que alcançaram remissão ou não.....	45
<b>Gráfico 3 e 4</b> – Correlação das concentrações de colesterol e glicemia quanto ao tempo para atingir a remissão diabética.....	48
<b>Gráfico 5</b> - Correlação das concentrações de insulina quanto a duração da remissão diabética.....	49
<b>Gráfico 6</b> – Tempo de sobrevivência entre os gatos que se alimentaram de dieta mista (seca e úmida) ou seca.....	51
<b>Gráficos 7, 8, 9, e 10</b> - Correlação das concentrações de glicemia e frutossamina dos dias 14 e 30 com a duração da remissão diabética.....	52

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina Aminotransferase
BID	Administração Duas Vezes ao Dia com Intervalo de 12 Horas
CAD	Cetoacidose Diabética
CGS	Curvas Glicêmicas Sanguíneas
DII	Doença Inflamatória Intestinal
dL	Decilitro
DM	Diabete Melito
DRC	Doença Renal Crônica
ECC	Escore de Condição Corporal
FA	Fosfatase Alcalina
FeLV	Leucemia Viral Felina
FIV	Imunodeficiência Viral Felina
g	Gramas
GGT	Gama Glutamil Transferase
HAC	Hiperadrenocorticismo
HV	Hospital Veterinário
IAPP	Peptídeo Amilóide Pancreático das Ilhotas
IPE	Insuficiência Pancreática Exócrina
IC	Intervalo de Confiança
Kcal	Quilocalorias
Kg	Quilogramas
L	Litro
mcg	Microgramas
ME	Energia Metabolizável
mg	Miligramas
mmoL	Milimol
µmoL	Micromol
mOsm	Miliosmol
ng	Nanogramas
OR	Odds Ratio
PAS	Pressão Arterial Sistólica
p valor	Probabilidade de Significância

PZI	Insulina Protamina Zinco
<i>r</i>	Correlação Linea
RD	Remissão Diabética
SID	Administração Uma Vez ao Dia com Intervalo de 24 Horas
TL4	Tiroxina Livre
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$
TT3	Triiodotironina
TT4	Tiroxina Total
UI	Unidade Internacional
UEL	Universidade Estadual de Londrina
$\mu$ U	Microunidades
%	Porcentagem

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	16
2.1	DIABETE MELITO EM FELINOS .....	16
2.1.1	Epidemiologia.....	16
2.1.2	Etiopatogenia .....	16
2.1.2.1	Obesidade .....	17
2.1.2.2	Toxicidade da glicose e dos lipídeos .....	18
2.1.2.3	Amiloidose .....	19
2.1.3	Sinais Clínicos .....	20
2.1.4	Doenças Concomitantes .....	20
2.1.5	Diagnóstico .....	22
2.1.6	Tratamento.....	23
2.1.6.1	Insulinoterapia .....	24
2.1.6.2	Monitoramento .....	25
2.1.6.2.1	<i>Ajuste de dose da insulina</i> .....	27
2.1.6.3	Dieta .....	29
2.1.7	Remissão Diabética - RD .....	31
2.1.7.1	Fatores associados com a remissão .....	32
2.1.7.2	Fatores associados com a duração da remissão .....	38
2.1.8	Prognóstico .....	39
<b>3</b>	<b>HIPÓTESE</b> .....	39
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS GERAIS</b> .....	39
<b>5</b>	<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	39
<b>6</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	40
<b>7</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	42
<b>8</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	52
<b>9</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	61
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	62

## 1 INTRODUÇÃO

A diabetes melito (DM) é considerada a segunda endocrinopatia mais comum em gatos e vem aumentando a sua prevalência (PRAHL et al., 2007; AUGUST, 2011). Isto, provavelmente está associado à obesidade, pois em ambientes menores, os gatos possuem menor atividade física (RAND, 2015) e se alimentam por vezes, com dietas ricas em carboidratos e em quantidades inadequadas (PRAHL et al., 2007). A DM se manifesta em resposta a uma falta relativa ou absoluta de insulina, causada pela destruição ou disfunção das células  $\beta$  pancreáticas, prejudicando a secreção de insulina, ou as células de certos tecidos estão resistentes à sua ação (LAPPIN, 2004; TILLEY, 2008). Pode ocorrer em gatos de qualquer raça e idade, mas costuma acometer mais os gatos obesos, idosos, machos e castrados (LAPPIN, 2004; COUTO, 2010). A DM tipo 2 é o mais comum, e a DM tipo 1 é vista em um número menor de gatos (ZEUGSWETTER et al., 2010). O restante, possuem DM classificada como “outros tipos de diabetes” (GOOSSENS et al., 1998/b, RAND, 2015), devido a uma doença primária que provoca redução da secreção de insulina ou prejuízo à sua ação (BERG et al., 2007; NIESSEN et al, 2007/a).

Os sinais clínicos de DM são: poliúria, polidipsia, perda de peso e polifagia. Sinais tardios ou em gatos em cetoacidose compreendem: anorexia, vômitos, desidratação e letargia (RAND, 2015). O diagnóstico é identificado pela hiperglicemia persistente em jejum, sinais clínicos compatíveis (LAPPIN, 2004; RAND, 2015) e glicosúria (TILLEY, 2008). O objetivo do tratamento em gatos vem mudando, desde melhorar os sinais clínicos, até se obter a remissão diabética (RD) (BARAL & LITTLE, 2015; RAND, 2015). Dos gatos afetados, 41-84% podem se manter normoglicêmicos, sem insulina exógena por semanas a meses. O tratamento deve objetivar ao máximo a remissão dos sintomas pelo maior tempo possível (BARAL & LITTLE, 2015; RAND, 2015), podendo ser complexo, multidisciplinar e dependente de diferentes estratégias e da dedicação dos tutores (SANTOS, 2012).

Nenhum dos testes utilizados até agora conseguem observar diferenças entre gatos com e sem chances de RD (GOSTELOW et al., 2014). Este trabalho visa contribuir com dados epidemiológicos sobre a doença no Brasil, buscando identificar as características e frequência das alterações laboratoriais, doenças associadas e tratamento utilizado em gatos diabéticos. Objetivando correlacionar estes dados com a taxa de RD, recidiva, tempo de duração da remissão e sobrevida destes gatos.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 DIABETE MELITO EM FELINOS

O DM tipo 2 é o mais comum em felinos, responsável por 90% dos casos (MARSHALL et al., 2009/a). O restante dos felinos possuem DM classificada como “outros tipos de diabetes” (RAND, 2015). Diferentemente dos cães, a DM tipo 1 é raramente vista em gatos e o diabetes gestacional foi relatado apenas em cães (MARSHALL et al., 2009/a).

#### 2.1.1 Epidemiologia

O DM pode ocorrer em gatos de qualquer raça e idade (LAPPIN, 2004; COUTO, 2010), mas a doença é mais frequente em gatos obesos, idosos, machos e castrados (PRAHL et al., 2007; LEDERER et al., 2009; COUTO, 2010). O gato macho obeso desenvolve hiperinsulinemia mais rapidamente do que indivíduos obesos do sexo feminino e uma alta resistência à insulina pode ser observada em animais com sobrepeso (O'NEILL et al., 2016). Há uma variação da sensibilidade a insulina em felinos sadios com peso ideal, e é possível que essa sensibilidade seja geneticamente determinada, da mesma forma que ocorre em pacientes humanos (APPLETON et al., 2001). Gatos da raça Birmanesa já demonstraram um maior risco ao desenvolvimento de diabetes (LEDERER et al., 2009; RAND, 2015) e os gatos das raças Azul Russo, Maine Coon e Siamês também (BARAL et al., 2003).

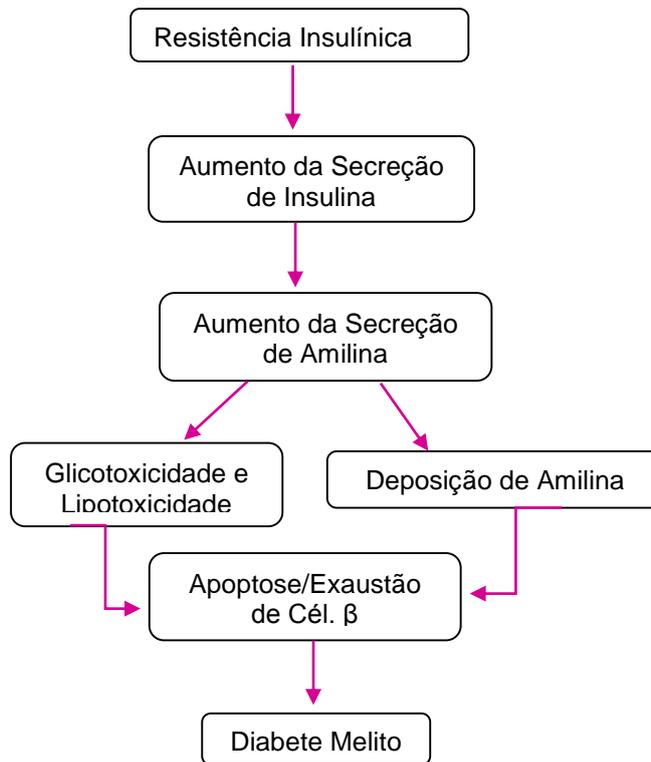
#### 2.1.2 Etiopatogenia

A perda da função de células  $\beta$  pancreáticas é uma característica da DM tipo 2, e acredita-se que entre as causas estejam a apoptose estimulada pela lesão de células  $\beta$  (PORTE, 1991) e hiperfunção prolongada secundária a resistência insulínica crônica (GOOSSENS et al., 1998/a).

A secreção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas é aumentada em resposta à diminuição da sensibilidade à insulina. Essa compensação falha, pois as células  $\beta$  podem não ser capazes de aumentar ainda mais a produção de insulina, ou não conseguem mais produzir devido a uma hipertrofia. Porém, muitos gatos com resistência à insulina (RAND et al., 2004) compensam adequadamente e não evoluem para DM.

Várias teorias sobre a causa da falha de compensação pelas células  $\beta$  foram levantadas: deposição de proteína amilóide, gerando hipóteses sobre o oligômero tóxico, toxicidade da glicose, espécies reativas de oxigênio, toxicidade dos lipídeos e citocinas inflamatórias (Figura 1) (RAND, 2013).

**Figura 1** – Esquema de fatores relacionados a patogênese da DM felina.



**Fonte:** Adaptado de Reusch, 2015.

### 2.1.2.1 Obesidade

Estima-se que 15% a 35% da população felina domiciliada apresente sobrepeso ou obesidade (GERMAN, 2010). A resistência à insulina e o desenvolvimento da DM devido a obesidade, é uma das principais alterações metabólicas observadas e estudada, pois ocorre de forma muito similar ao que é observado em seres humanos. Existem várias explicações de como ocorre este evento em felinos, uma delas se desenvolve pela redução da atividade dos transportadores de glicose sensíveis à insulina (GLUT-4). Ocorre também, redução da disponibilidade de receptores, tanto em células musculares quanto em células adiposas, o que resulta na diminuição da sensibilidade das células à insulina (MENDES, 2013; REUSCH, 2015).

O mecanismo mais conhecido que provoca a diminuição da sensibilidade à insulina, é a alteração na secreção das adipocitocinas pelo tecido adiposo e mudanças no metabolismo dos lipídeos. A adiponectina é a única adipocitocina com efeitos benéficos, que apresenta efeitos anti-inflamatórios e pró-insulínicos. Ela promove a saciedade e reduz as concentrações séricas de glicose. A adiponectina também é a única adipocitocina que tem sua secreção reduzida na obesidade (REUSCH, 2015; O NEILL et al., 2016). Pelo contrário, animais obesos possuem concentrações de leptina aumentadas. Na obesidade há “resistência à leptina”, que contribui para a resistência insulínica e perpetuação da adiposidade, porém, os mecanismos ainda não são bem conhecidos nos felinos (REUSCH, 2015; O NEILL et al., 2016).

Adicionalmente, a obesidade em gatos está relacionada com dislipidemia, fator que contribui para criar resistência à insulina. O aumento dos metabólitos lipídicos desregula e induz a produção de mediadores inflamatórios que podem alterar a sensibilidade e afinidade dos receptores de insulina em tecidos-alvo (O NEILL et al., 2016). Em humanos, este ambiente pró-inflamatório leva ao recrutamento e ativação de células inflamatórias, que podem através das citocinas, desempenhar um papel na lesão das células  $\beta$  durante a hiperglicemia, desencadeando inflamação nas ilhotas pancreáticas e também inflamação sistematicamente pelo tecido adiposo (através das interleucinas) (DONATH et al., 2008). Adicionalmente, as próprias células  $\beta$  secretam citocinas e interleucina-1, iniciando em resposta inflamatória podendo desencadear apoptose (DONATH & SHOELSON, 2011).

#### 2.1.2.2 Toxicidade da glicose e dos lipídeos

A hiperglicemia e hiperlipidemia crônicas favorecem a ocorrência de mudanças no microambiente do retículo endoplasmático, local onde as proteínas são montadas, modificadas e dobradas. Estas mudanças podem desencadear a morte de células  $\beta$  pancreáticas, devido a uma resposta proteica desdobrada, se esse número de proteínas for muito alto (BACK & KAUFMAN, 2012). Descobriu-se que em ratos, a toxicidade da glicose pode causar falha das células  $\beta$  com concentrações de glicose muito leves à cima dos valores de referência (apenas 18 mg/dL à cima). Isto sugere que, a glicotoxicidade age muito antes na patogênese do diabetes do que se achava anteriormente (BACK & KAUFMAN, 2012). Também, a agregação de tecido adiposo ao redor do coração, pâncreas, fígado e músculo esquelético, juntamente com níveis elevados de triglicerídeos iniciam um processo chamado de toxicidade lipídica. A resistência à insulina se deve ao acúmulo excessivo destes triglicérides (lipotoxicidade) nas células  $\beta$  pancreáticas, que vão se esgotar e alterar a síntese de insulina (LI et al., 2010).

Portanto, a toxicidade da glicose provavelmente desempenha um importante papel no desenvolvimento e também na manutenção do estado de diminuição da secreção de insulina na diabetes tipo 2, já que, um bom controle glicêmico em gatos diabéticos, pode levar à RD (TSCHUOR et al., 2011). Porém, a glicotoxicidade é improvável como o mecanismo primário no desenvolvimento da DM felina, pois para o desenvolvimento de concentrações elevadas de glicose no sangue, a secreção de insulina já foi anteriormente prejudicada (OSTO et al., 2012).

A hipótese das espécies reativas de oxigênio, propõe que um mecanismo causa primariamente os danos às células  $\beta$ , promovendo a morte dessas células em diabéticos. Com isso, são geradas espécies reativas de oxigênio (PRENTKI & NOLAN, 2006; NOLAN & PRENTKI, 2008). Estes, através da oxidação da glicose e ácidos graxos intracelulares, aumentam os gradientes eletroquímicos pela membrana mitocondrial, podendo danificar a célula (PRENTKI & NOLAN, 2006).

### 2.1.2.3 Amiloidose

A quantidade de proteína amilóide anormal depositada (excesso), é denominada amilina (JOHNSON et al., 1992). Lembrando que a função fisiológica da amilina é auxiliar na homeostase da glicose sanguínea, pois reduz a secreção de glucagon. A deposição de amilóide é maior em pacientes diabéticos ao comparar com indivíduos não diabéticos, pois é secretada junto com a insulina. A quantidade de agregação de amilóide também aumenta com a idade, tendo sido identificada em gatos normais e saudáveis (VARONIN, 2016). Alguns autores identificaram concentrações de peptídeo pancreático amilóide das ilhotas (IAPP), semelhantes em gatos não diabéticos com escore de condição corporal (ECC) 8 ou 9 e gatos diabéticos não cetoacidóticos (JOHNSON et al., 1989; MICHAEL et al., 2011).

A hipótese do oligômero tóxico é semelhante à hipótese amilóide, pois também é baseada na toxicidade da amilina, mas a toxicidade é atribuída à fibrila amilóide intracelular, em vez da forma extracelular (HAATAJA et al., 2008). Elas desencadeiam a morte das células  $\beta$  através da resposta a um processo de dobramento defeituoso da proteína, que quando detectada a presença desta proteína desdobrada no retículo endoplasmático desencadeia a apoptose, diferentemente da espécie canina onde isto não ocorre (HAATAJA et al., 2008; SCHEUNER & KAUFMAN, 2008).

A hipótese do oligômero tóxico ajuda a explicar por que as células  $\beta$  são afetadas pela toxicidade da amilina, enquanto outras células das ilhotas não são, pois como

apenas as células  $\beta$  produzem amilóide, somente estas células são expostas às nanofibrilas mais tóxicas formadas intracelularmente. Pode explicar também, por que os gatos e os humanos, mas não os cães, são suscetíveis ao desenvolvimento da diabetes tipo 2 (ZRAIKA et al., 2010).

### 2.1.3 Sinais Clínicos

Os sinais clínicos clássicos de DM são: poliúria, polidipsia, perda de peso e aumento do apetite, sendo que a polifagia não é comum como em cães e vários gatos são atendidos com histórico de inapetência (COUTO, 2010). Esta perda de peso é influenciada também pelo catabolismo de músculo e proteínas, para proporcionar substratos para a gliconeogênese, causando muitas vezes perda da musculatura (BARAL & LITTLE, 2015). Podem também apresentar fraqueza, dificuldade para saltar, andar descoordenado e andar plantígrado, indicando descontrole diabético ou DM existente há mais tempo (TILLEY, 2008; COUTO, 2010; RAND, 2015). Nos gatos que apresentam outros tipos específicos de DM, também podem ser notados sinais clínicos indicativos de doença primária, como sinais compatíveis com acromegalia ou hiperadrenocorticismo (RAND, 2015).

### 2.1.4 Doenças Concomitantes

Mesmo que reduzida, enquanto estiver adequada a quantidade de insulina circulante, a hiperglicemia não leva a manifestação da DM. Porém, quando há um aumento da taxa metabólica e da exigência de energia por conta de alguma doença concomitante, é estimulada a liberação de hormônios contra-reguladores da glicose, como o glucagon, cortisol, adrenalina, norepinefrina, e o hormônio de crescimento. Estes “hormônios do estresse” acabam por aumentar a resistência à insulina no receptor, ativam a lipólise e a liberação de ácidos graxos, promovendo a cetogênese (RAND, 2013).

Os principais fatores que levam à um pobre controle glicêmico são a pancreatite, seguida por infecção do trato urinário, hipertireoidismo, hiperlipidemia e acromegalia (SMITH et al., 2012). Outras doenças como a obesidade, insuficiência pancreática exócrina (IPE) e hiperadrenocorticismo (HAC), também podem vir a ter um papel importante no controle da DM (GOOSSENS et al., 1998/b; NIESSEN et al., 2007/b; NIESSEN et al., 2013; BARAL & LITTLE, 2015; RAND, 2015; GOTTLIEB & RAND, 2018).

Em comparação com um indivíduo de peso ideal, há maior necessidade de insulina para manter a concentração de glicose no intervalo de referência em indivíduos obesos.

Hormônios e enzimas são secretadas pelo tecido adiposo, além do aumento de citocinas inflamatórias, o que implica em mecanismos que causam resistência insulínica (RAND, 2015).

A pancreatite é comum em gatos diabéticos e uma importante causa de resistência à insulina (XENOULIS & STEINER, 2008). Em um estudo em 104 gatos com DM, houve uma tendência de pior controle glicêmico nos gatos com pancreatite em comparação com aqueles sem (GOOSENS et al., 1998/a). Uma ativação precoce inadequada de tripsina dentro das células acinares do pâncreas, ativa outros zimogênios e causa autodigestão e inflamação severa (QIN et al., 2002). Essas citocinas levam à ativação de neutrófilos e monócitos resultando em danos ao endotélio vascular em todo o organismo, com consequente edema tecidual e hipóxia (TALUKDAR & SWAROOP VEGE, 2011).

A pancreatite crônica nos gatos pode eventualmente resultar em insuficiência pancreática exócrina (IPE), pois as células produtoras de enzimas são lentamente substituídas por tecido fibroso (STEINER & WILLIAMS, 1999). A IPE foi identificada concomitantemente a diabetes em raras ocasiões, pois é incomum em felinos (THOMPSON et al., 2009).

O hipersomatotropismo ocasiona uma produção excessiva de hormônio do crescimento (GH), onde a acromegalia é o nome da síndrome que resulta dessa produção excessiva do hormônio. Acredita-se que um defeito pós-receptor induzido pelo GH, na ligação e ação da insulina nos tecidos alvo, seja o motivo pelo qual a maioria dos gatos com acromegalia têm DM concomitante (NIESSEN et al., 2007/b). Nesses casos, para o controle da glicemia normalmente é necessário a utilização de altas doses de insulina (> 10 UI/gato) (RAND, 2015).

O hiperadrenocorticismo é incomum em felinos, causado pelo excesso de secreção de hormônios adrenocorticais à partir de um tumor hipofisário funcional ou de um tumor funcional do córtex adrenal. O cortisol é o hormônio mais comum secretado no HAC, no entanto, outros hormônios adrenais como androstenediona, progesterona, 17-hidroxiprogesterona, estradiol, aldosterona e testosterona também podem ser secretados (FELDMAN & NELSON, 2004). Quando o hiperadrenocorticismo ocorre em gatos, vai causar diabetes em 80% dos casos (NIESSEN et al., 2013).

O hipertireoidismo tem sido associado a intolerância à glicose, no entanto, não parece causar resistência insulínica isoladamente na maioria dos gatos (GOTTLIEB & RAND, 2018).

Outro fato importante, é o TNF- $\alpha$ , citocina envolvida na inflamação sistêmica (BORST, 2004). Portanto, o controle de infecções subjacentes é muito importante para a redução da resistência insulínica e o controle diabético. Quando houver suspeita de resistência

à insulina, deve-se investigar as possíveis causas, rever o histórico do paciente, achados de exame físico e resultados de exames (BARAL & LITTLE, 2015).

Outros exames podem ser necessários, como cultura de urina, ultrassonografia abdominal, T4 total, bioquímicos, entre outros. Doenças renais e cardíacas podem também desencadear resistência insulínica em felinos (HOEING, 2014; REUSCH, 2015; BARAL & LITTLE, 2015), provavelmente pelo aumento das catecolaminas, cortisol e citocinas inflamatórias.

### 2.1.5 Diagnóstico

Couto (2010) e Behrend et al., (2018), sugerem que a avaliação laboratorial mínima em um gato diabético deve incluir hemograma completo, perfil bioquímico, concentração de tiroxina sérica, urinálise com cultura bacteriana, relação proteína: creatinina urinária, aferição de PAS (pressão arterial sistólica) e ultrassonografia abdominal. De acordo com Rand (2015), glicosúria e hiperglicemia em jejum são imperativos para o diagnóstico de DM. Outras alterações que podem ser observadas incluem baixa densidade urinária, cetonúria (TILLEY, 2008) e infecção urinária (RAND, 2015). Anemia discreta, leucograma de estresse, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, e aumento das atividades de enzimas hepáticas, como ALT (alanina aminotransferase) e FA (fosfatase alcalina), também podem ocorrer (BARAL & LITTLE, 2015).

A mobilização de energia em forma de gordura, leva à esteatose hepática em alguns pacientes (BEHREND et al., 2018), gerando hepatomegalia (BOLTON, 2016). Gatos diabéticos doentes e desidratados, podem também manifestar acetonemia, acidose, azotemia pré-renal e distúrbios eletrolíticos, como o aumento ou a diminuição das concentrações de potássio e fosfato (RAND, 2015).

Um estado de hiperglicemia em jejum, sem ainda a presença de glicosúria, refere-se a um estágio intermediário, denominado pré-diabetes (INZUCCHI et al., 2010). Entretanto, deve-se ter cautela para descartar hiperglicemia por estresse, mais comum em felinos (RAND, 2015). Não há uma definição padrão para a DM subclínica em medicina veterinária, ou qualquer teste validado para determinar quais pacientes estão em risco de desenvolver DM (BEHREND et al., 2018).

A frutossamina é uma proteína plasmática glicada, sua concentração sérica está ligada a de glicose sanguínea e indica a ocorrência de hiperglicemia nas últimas duas semanas (LAPPIN, 2004). A concentração sérica de frutossamina pode ser usada para auxiliar

no diagnóstico de DM, porém deve-se ter alguns cuidados (LINK & RAND, 2008), pois não é um indicador sensível de hiperglicemia persistente discreta a moderada (LINK & RAND, 2008), podendo induzir subdiagnóstico significativo (RAND, 2015). Além disso, gatos com hipertireoidismo ou condições que causem hipoalbuminemia, aumento da taxa de renovação de proteínas ou hipoglobulinemia, podem ter concentrações menores de frutossamina (BEHREND et al., 2018).

Segundo Moura et al., (2015), gatos diabéticos mostraram risco leve a moderado de desenvolver lesões em órgãos alvo. Por isso, recomenda-se a avaliação da PAS, para que as alterações relacionadas à proteinúria e hipertensão, possam ser identificadas antes de causar lesões em órgãos como olhos, coração, cérebro e rins. Outro estudo demonstrou que, todos os gatos diabéticos apresentavam alguma elevação da cetona plasmática beta-hidroxibutirato (ZEUGSWETTER et al., 2010). É observado que 60 a 80% dos gatos diabéticos apresentam acetonemia, com base na dosagem de beta-hidroxibutirato, porém a cetonúria é vista em uma porcentagem menor de pacientes (LINK, 2001). Isto ocorre, porque as tiras reagentes para exame microquímico da urina detectam apenas acetoacetato e acetona, porém o beta-hidroxibutirato é a principal cetona presente na cetoacidose diabética (CAD). Portanto, a espera por cetonúria na tira reagente, pode retardar o diagnóstico de cetoacidose em torno de 5 dias (LINK, 2001).

#### 2.1.6 Tratamento

O objetivo do tratamento da DM em gatos vem sendo modificado ao longo dos últimos anos, visando melhorar os sinais clínicos até se obter uma condição de euglicemia sem a necessidade de insulina, situação denominada remissão diabética. A remissão diabética causa muitos benefícios à saúde e a qualidade de vida dos gatos diabéticos, bem como ao custo/benefício e ao estilo de vida de seus proprietários. Devido a isso, o protocolo terapêutico selecionado deve buscar ao máximo a remissão dos sintomas pelo maior tempo possível (BARAL & LITTLE; RAND, 2015).

Nos gatos com DM crônica sem remissão (> 12 a 24 meses) associada ou não à causas irreversíveis de outros tipos de diabetes é desejado o controle dos sinais clínicos e a prevenção de hipoglicemia clínica (RAND, 2015). Nestes gatos a terapia não visa necessariamente atingir níveis normais de glicemia, pois a maioria dos gatos permanece clinicamente bem quando a glicemia sanguínea se mantém entre 90 e 270 mg/dL (AUGUST, 2011). Segundo Couto (2010), o gato diabético é considerado “sob controle” quando seus

sintomas estiverem resolvidos, o peso estabilizado, agindo de maneira interativa e saudável em casa.

A terapia do gato diabético é multifatorial, incluindo insulinoterapia, dieta, desmame de medicamentos que causem resistência insulínica (quando possível) e tratamento de qualquer infecção ou distúrbio concomitante. Se os fatores de resistência à insulina puderem ser superados, o gato poderá ser desmamado da insulina desde que as células  $\beta$  das ilhotas não tenham sofrido lesão irreversível, devido a glicotoxicidade crônica (REUSCH, 2015).

#### 2.1.6.1 Insulinoterapia

As moléculas de insulina dos mamíferos são semelhantes na sua estrutura e composição, portanto, sua atividade biológica não é altamente espécie-específica (ANDRADE & MARCO, 2006). Diversos tipos de insulina estão disponíveis para uso em gatos. Existem diretrizes para a escolha da dose inicial de insulina em felinos, porém, a dose adequada de manutenção para cada paciente será aquela que controla os sinais clínicos e a hiperglicemia, devendo ser ajustada a cada caso. Quase todos os gatos precisam da administração duas vezes ao dia, independentemente do tipo de insulina escolhida (BARAL & LITTLE, 2015).

Embora a insulina composta esteja disponível, não é recomendada, pois a variabilidade entre estas insulinas podem ser significativas o suficiente para gerar consequências clínicas aos pacientes (SCOTT-MONCRIEFF et al., 2012). A insulina recombinante humana Protamina Neutra Hagedorn (NPH), protamina zinco insulina (PZI) e suína lenta (Caninsulin®, MSD Saúde Animal), geralmente têm duração de ação em gatos menor que 12 horas. Por esta razão, o uso dessas insulinas não é recomendado para felinos diabéticos (RAND, 2015; REUSCH, 2015).

A glargina é um análogo da insulina humana geneticamente modificada, que tem ação hormonal idêntica à insulina nativa. Quando ela é injetada, se precipita devido a uma alteração do pH e forma microcristais, que levam à liberação contínua. A dose inicial recomendada é de 0,25 UI/kg a cada 12 horas para gatos com glicemia inferior a 360 mg/dL e 0,5 UI/kg a cada 12 horas, se glicemia acima de 360 mg/dL (BARAL & LITTLE, 2015). Seu pico de ação e duração em gatos diabéticos não foram estabelecidos, porém em gatos saudáveis seu pico de ação é de 14 horas e tem duração máxima de efeito de 22 horas (MARSHALL et al., 2008). Devido a sua longa duração, em alguns gatos pode ser eficaz apenas uma aplicação ao dia (SID) (MARSHALL et al., 2009/b). A glargina está disponível em frascos de 10 ml (100 U/ml) e há também frascos de 3 ml (100 U/ml e 300 U/ml) para uso em caneta. Como a insulina

glargina tem sido mais amplamente utilizada em gatos e sua farmacocinética e farmacodinâmica são mais conhecidas, é considerada a insulina de escolha para o tratamento dos gatos diabéticos (GILOR et al., 2008), estando associada a maiores taxas de remissão (ZINI et al., 2010/a).

A detemir é um análogo da insulina que se liga à albumina e é liberado lentamente, tendo uma longa duração de ação com ação semelhante à glargina (GILOR, 2008). É importante não misturar ou diluir as insulinas detemir ou glargina, devido ao tempo de ação que depende do pH do produto. Se refrigerados, os frascos abertos tanto de detemir como glargina, podem ser usados por aproximadamente 6 meses (RAND E MARSHALL, 2005). Essas insulinas devem manter-se límpidas e incolores e, caso haja turvação, alteração da cor ou formação de grumos, o produto deve ser descartado. Não é necessário homogenizar o frasco antes do uso. A glargina e o detemir ainda não estão aprovados para uso em pacientes veterinários (RAND, 2015). A duração de ação do efeito do pico de detemir e glargina foi avaliada em um estudo com cinco gatos saudáveis. Não foi detectada nenhuma diferença clínica entre os felinos tratados com insulina glargina ou com detemir, exceto que foi necessária uma dose máxima 30% menor em gatos tratados com a insulina detemir (GILOR, 2008).

A insulina degludec é um novo análogo da insulina humana de ação ultra longa, possui um controle glicêmico semelhante em comparação com a insulina glargina (WARREN et al., 2017). São necessários mais estudos a respeito desta insulina em felinos diabéticos (GILOR et al., 2019).

#### 2.1.6.2 Monitoramento

Reavaliações frequentes são necessárias durante o período inicial de estabilização. Geralmente, a maioria dos felinos entra em uma fase onde a dose de insulina é crescente e, em seguida, tem a dose estabilizada e nos gatos que alcançam remissão diabética, inicia-se uma fase de diminuição da dose de insulina (BARAL & LITTLE, 2015).

Não existe um protocolo uniformemente reconhecido para o monitoramento da glicose sanguínea em felinos diabéticos. Porém, foram descritos altos índices de remissão diabética com realização de curvas glicêmicas (CGS), em clínicas ou hospitais nas primeiras 4 semanas e, posteriormente prolongando-as para cada 2 semanas após as 4 semanas iniciais (MARSHALL et al., 2009/b). Também foram observadas altas taxas de RD mediante monitoramento domiciliar diário, além de alterações de dose de insulina realizadas com frequência de até três dias (ROOMP & RAND, 2009/a; ROOMP & RAND, 2009/b). As curvas glicêmicas realizadas no domicílio possuem muitas vantagens, a principal delas é a obtenção

de amostras em ambiente menos estressante, onde a ingestão de alimento ocorre de forma mais natural, além da oportunidade de realizar um acompanhamento mais frequente da glicemia (BARAL & LITTLE, 2015).

A glicemia nos felinos pode ser avaliada a cada 2 horas (insulina lenta) ou a cada 3-4 horas (glargina, detemir e PZI) (RAND, 2015). Após obter-se uma curva glicêmica domiciliar, os resultados deverão ser sempre repassados ao clínico veterinário, pois qualquer decisão quanto ao ajuste de dose deve ter por base o nível de glicose sanguínea mais baixo do dia (nadir), juntamente com a avaliação clínica do paciente. Preconiza-se manter a concentração de glicose abaixo do limiar renal (250-300 mg/dL), evitando a hipoglicemia. Um nadir ideal deve estar próximo de 80-150 mg/dL (BEHREND et al., 2018).

Aproximadamente 25% dos gatos apresentam concentrações glicêmicas mais elevadas durante os primeiros 2 a 3 dias após o aumento da dose de insulina glargina (ROOMP & RAND, 2009/a). A razão para tal fato ainda não foi determinada, mas pode estar associada a um intervalo de tempo antes dos mecanismos de retroalimentação ajustarem a homeostasia da glicose. Nesses casos, o instinto da maioria dos proprietários de aumentar ainda mais a insulina nessa circunstância é reforçado, às vezes durante os 3 dias consecutivos, o que provoca um aumento do risco de hipoglicemia (BARAL & LITTLE, 2015).

As CGS são repetidas semanalmente, até que se alcance o nadir apropriado (pode ser até 2 vezes por semana, se houver monitoramento em casa). Assim que, atingido um bom controle glicêmico, deve-se confirmar a resposta com nova curva glicêmica uma semana após. Passando desta etapa, a curva glicêmica deve ser realizada mensalmente e após pode ser espaçada para cada três meses se o gato se mantiver estável (BARAL & LITTLE, 2015).

O clínico não deve se basear apenas pelos valores de glicemia, e sim levar em consideração o conjunto como um todo, avaliando o exame físico e outros achados laboratoriais, densidade urinária, perda ou ganho de peso e os relatos do proprietário relacionados ao apetite, ingestão de água e nível de atividade do gato, para assim considerar ajustes na dose de insulina (BARAL & LITTLE, 2015).

Os proprietários de gatos que possuem acromegalia, devem mensurar a concentração sanguínea de glicose no domicílio antes da aplicação de insulina, pois a concentração de hormônio do crescimento e as concentrações sanguíneas de glicose normalmente variam amplamente a cada dia (RAND, 2015).

A dosagem de frutossamina não é uma medida eficaz para o controle glicêmico se utilizada isoladamente, não recomendada para determinar ajustes de dose. Em alguns casos isolados, a aferição de frutossamina pode ser eficaz para o monitoramento do controle da

glicemia, quando não houver disponibilidade de observações confiáveis dos sinais clínicos pelo proprietário ou quando os sintomas e a concentração sanguínea de glicose forem contraditórios (RAND, 2015).

As tiras reagentes de urina normalmente são utilizadas para medir a glicose e corpos cetônicos, possíveis de serem utilizadas pelos proprietários em casa. Essa maneira de monitoração pode ser utilizada como modo adicional para alguns pacientes, principalmente nos gatos difíceis (BARAL & LITTLE, 2015). Em gatos bem controlados com insulina glargina ou detemir, as leituras de glicose urinária podem ser frequentemente negativas (BARAL & LITTLE, 2015). Os gatos diabéticos bem controlados recebendo insulina PZI ou lenta apresentam normalmente leituras de glicose urinária entre traços e 1+ (BARAL & LITTLE, 2015).

Existem grânulos indicadores de glicose urinária, eles são adicionados na areia higiênica para detectar glicosúria por meio de alteração da cor. Em estudos realizado com os grânulos do produto, a concentração de glicose foi medida com precisão em 29 de 48 amostras de urina em gatos. As leituras realizadas após 8 horas foram mais precisas do que aquelas feitas de imediato (FLETCHER et al., 2006; FLETCHER et al., 2011).

#### *2.1.6.2.1 Ajuste de dose da insulina*

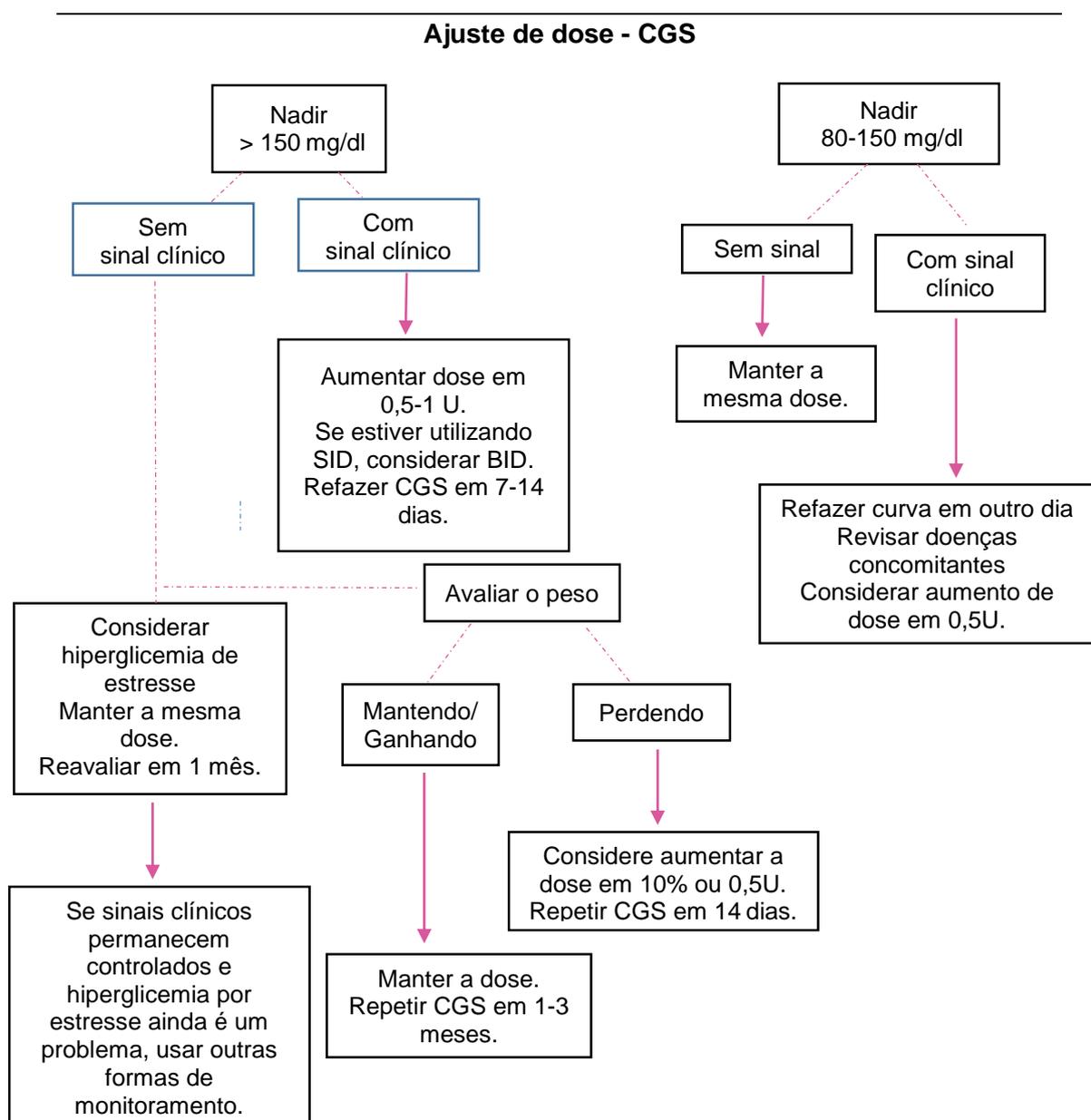
Frente ao monitoramento cuidadoso, a dose pode ser aumentada, a cada 5 a 7 dias, em 0,5 a 1 UI por injeção, dependendo do tamanho do paciente e o grau de hiperglicemia (BEHREND et al., 2018). O objetivo para as insulinas glargina e detemir, é que a dose seja aumentada até a glicemia manter-se entre 80 e 250 mg/dl, pois o ideal é que se mantenha no intervalo de referência, ou um pouco acima dele, durante todo o dia (Figura 2) (BEHREND, 2018). O mesmo não ocorre em gatos que utilizam a insulina lenta ou NPH, pois o objetivo com o tratamento é obter um nadir no limite superior do intervalo de referência (90 e 162 mg/d) (RAND, 2015).

A última etapa, consiste na redução da dose de insulina assim que a glicemia antes da aplicação de insulina atingir valor < 180 mg/dl ou quando o nadir entre < 72 a 90 mg/dl (Figura 3). Para averiguar se o paciente atingiu RD, o uso de insulina é interrompido quando são alcançados estes critérios e o paciente esteja recebendo uma dose mínima (0,5 UI SID ou BID). O gato deve ser reavaliado 12 horas depois e, se a concentração sanguínea de glicose não ficar maior que 180 mg/dL, deve ser novamente reavaliado após uma semana. O uso de insulina deve ser reiniciado se a glicemia estiver igual ou acima de 180 mg/dl, dentro de 12 horas após

a suspensão da insulina e sua dosagem deverá ser a mesma utilizada quando da suspensão (RAND, 2015).

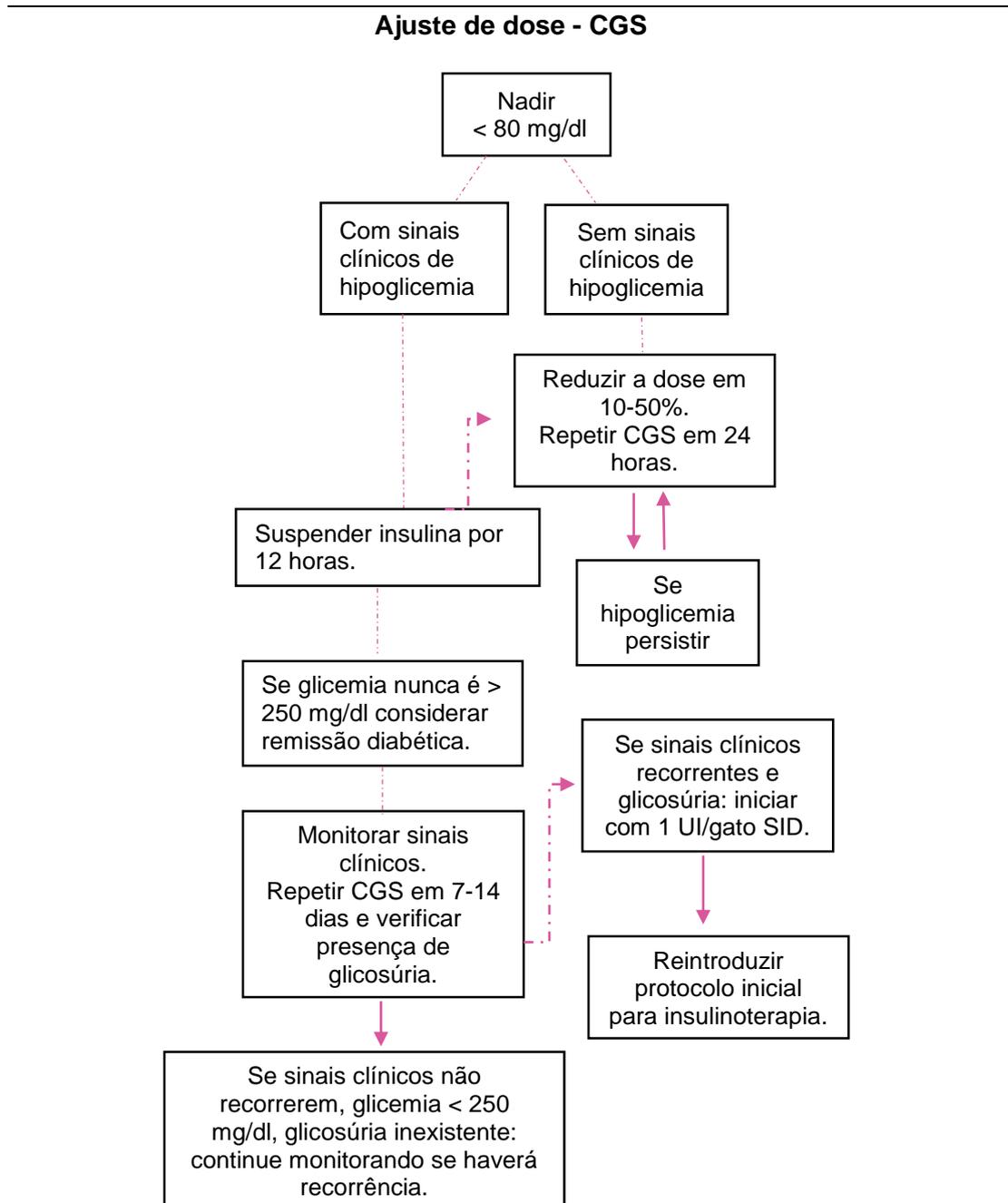
Deve-se ter cuidado, pois a redução da dose muito rapidamente diminui as chances de RD devido a suspensão do uso de insulina antes que as células  $\beta$  possam ter se recuperado completamente da toxicidade da glicose. A dose de insulina deve ser reduzida e não retirada completamente. É muito importante que esta etapa de redução de dose seja lenta e conservadora, ajustando a dose preferencialmente cada 7 a 14 dias em decréscimos de 0,25 a 0,5 UI dependendo da dose administrada. Em alguns casos, há felinos que necessitam da aplicação de pequena dose de insulina a cada 48 horas. Isto ocorre quando a função das células  $\beta$  é insuficiente para manter a euglicemia e a administração diária resultaria em hipoglicemia (RAND, 2015).

**Figura 2** – Esquema de ajuste de dose para pacientes felinos diabéticos utilizando tratamento com insulina e monitoramento por CGS.



Fonte: Adaptado de Sparkes et al., 2015; Behrend et al., 2018.

**Figura 3** – Esquema de ajuste de dose para pacientes felinos diabéticos utilizando tratamento com insulina e monitoramento por CGS, quando nadir < 80mg/dl.



Fonte: Adaptado de Sparkes et al., 2015; Behrend et al., 2018.

#### 2.1.6.3 Dieta

Os gatos são animais exclusivamente carnívoros, sua alimentação natural é composta principalmente por proteínas, gorduras, água e baixos níveis de carboidratos.

Portanto, possuem um metabolismo energético dependente de elevada quantidade de proteínas para a manutenção dos níveis de glicose no sangue. Nesses animais, a atividade das enzimas responsáveis pelo catabolismo das proteínas é elevada, o que torna os felinos capazes de metabolizar e utilizar, de forma rápida, os aminoácidos como fonte de energia por meio da gliconeogênese (MENDES, 2013).

Estudos demonstram melhora no controle da glicemia com dietas contendo maiores quantidades de fibras e proteínas, menores quantidades de gordura e carboidrato (Tabela 1) (COUTO, 2010). Para aqueles proprietários que não aderirem a dietas comerciais específicas, seja pelo custo ou por outro motivo, que seja então fornecida uma dieta super premium para gatos filhotes (CHANDLER, 2006), no entanto estas dietas contêm alto teor de gordura (COUTO, 2010). As dietas úmidas (sachês, enlatados) são indicadas, pois contêm menos carboidratos, maior teor de água e proteínas que a ração seca (CHANDLER, 2006). Três estudos demonstraram um melhor controle glicêmico e índices de RD mais elevados quando utilizadas rações enlatadas com baixo teor de carboidratos (BENNET et al., 2006; ROOMP & RAND, 2009/a; ROOMP & RAND, 2009/b).

**Tabela 1** - Recomendação dietética de carboidratos, proteínas e gorduras para gatos diabéticos.

<b>Dieta para Gatos Diabéticos</b>		
<b>Carboidrato</b>	< 12% ME	< 3g/100 kcal
<b>Proteína</b>	> 40-45% ME	> 10g/100 kcal
<b>Gordura</b>	< 36,2% ME	< 4g/100 kcal

ME= energia metabolizável, g= gramas, kcal= quilocalorias.

**Fonte:** Adaptado de Mazzafero et al., 2003; Zoran e Rand, 2013.

Apesar de dietas com menor teor de carboidratos serem consideradas como ideais para gatos diabéticos, com até 6% de energia metabolizável (ME) (GOTTLIEB & RAND, 2013), essas dietas só estão disponíveis nos alimentos úmidos. As dietas secas normalmente possuem teor de carboidratos mais elevado entre 12-14% de ME, o teor maior de carboidratos é necessário para a extrusão. Limitando os carboidratos da dieta, a glicemia é mantida primariamente a partir da gliconeogênese hepática, liberando glicose na circulação em índice lento e constante (KIRK, 2006). Comparado com cães, os gatos têm uma capacidade reduzida de metabolizar uma carga elevada de glicose no sangue após ingestão de carboidratos, e tem um período pós-prandial prolongado de até 8-15 horas versus 3 a 6 horas para cães (HEWSON-HUGHES et al., 2011). A redução de carboidrato diminui significativamente a

concentração sanguínea de glicose em gatos saudáveis por 3 a 18 horas após refeição, se fornecida 1 ou 2 vezes ao dia, e pelo dia todo se fornecida à vontade (RAND, 2015).

A dieta com menor teor de carboidratos deve ser iniciada juntamente com a terapia insulínica, sendo imprescindível que seja continuada após se obter a RD, visando minimizar a demanda de células  $\beta$  para a secreção de insulina. Em felinos submetidos ao tratamento com insulina, ao modificar a dieta com teor moderado ou alto de carboidrato para outra pobre em carboidratos, é recomendado que a dose de insulina seja reduzida em 30 a 50%, pois pode causar hipoglicemia secundária à redução da carga de glicose (RAND, 2015). Gatos que possuam condições concomitantes, como doença renal crônica (DRC), as dietas ricas em proteínas devem ter uso cauteloso (LIMA, 2018).

#### 2.1.7 Remissão Diabética - RD

A RD em gatos, é definida como a reversão para um estado de normoglicemia sem a administração de insulina exógena por mais de 4 semanas (SIEBER-RUCKSTUHL et al., 2008; ZINI et al., 2010/a; TSCHUOR et al., 2011), essa RD pode ser prolongada (+ de 1 ano) ou não. Há 20 anos houve o primeiro relato de RD em 10 gatos, porém não houve cura, pois os gatos apresentam lesão residual nas ilhotas pancreáticas que poderia os predispor ao reaparecimento da diabetes clínica (NELSON, 1999). Após este relato, a RD foi bem determinada e reconhecida e, hoje, se sabe que um bom controle glicêmico melhora a função das células  $\beta$  pancreáticas, aumentando as chances de se atingir a RD em muitos gatos.

A razão pela qual a RD ocorre em alguns gatos é incerta, há a hipótese de que o controle adequado da glicemia com insulina pode reverter a glicotoxicidade no pâncreas endócrino (NELSON et al., 1999; MARSHALL et al., 2009/b). O que mostra, a necessidade de investigações adicionais sobre fatores preditores deste estado em gatos, visando identificar quais são os pacientes candidatos a alcançarem a RD ou não. A RD frequentemente acontece nos primeiros 3 a 4 meses de tratamento, mas ocasionalmente pode ocorrer com mais de um ano após o início da terapia (RAND, 2015; REUSH, 2015). Gatos que não atingem a RD podem estar em um estágio mais avançado da doença, ter maior perda de células  $\beta$  ou apresentar um defeito funcional mais pronunciado (REUSCH, 2015).

Três fatores principais são incisivos para que se obtenha alta taxa de RD nos gatos recentemente diagnosticados: início precoce do tratamento com insulina apropriada, monitoramento cuidadoso e frequente da glicemia com ajustes da dose da insulina sempre que necessário e uso de dieta apropriada (BENNETT et al., 2006; ROOMP & RAND, 2009/b). Os

estudos disponíveis com informações sobre RD em gatos, diferem em diversos fatores, como a definição da RD, o tipo de insulina, os critérios para inclusão de gatos, o tipo de dieta fornecida, os protocolos terapêuticos, a glicemia alvo e o tipo de monitorização, por isso são difíceis de se avaliar e obter comparações (REUSCH, 2015).

#### 2.1.7.1 Fatores associados com a remissão

Os fatores indicativos de remissão estudados estão descritos nos quadros 1 e 2. As taxas de remissão diabética relatadas variam de 13% a 100% (NELSON et al., 1999; BENNETT et al., 2006; MARTIN & RAND, 2007; BOARI et al., 2008; MICHIELS et al., 2008; HALL et al., 2009; MARSHALL et al., 2009/b; ROOMP & RAND, 2009/b; ZINI et al., 2010/a; ROOMP & RAND, 2012; HAFNER et al., 2011; TSCHUOR et al., 2011; HOELMKJAER et al., 2015). Estas taxas parecem ser mais elevadas quando os gatos são tratados com glargina ou detemir, do que com outras insulinas (NPH, Lenta suína ou PZI) (KLEY et al., 2004; MARSHALL et al., 2009/b; ROOMP & RAND, 2009/b; ROOMP & RAND, 2012). A RD foi relatada em gatos com diferentes tipos de insulina, no entanto a glargina têm sido apontada como a insulina ideal para gatos diabéticos atingirem a remissão (ROOMP & RAND, 2012).

Apenas um estudo realizado por Weaver et al., (2006) comparou a insulina glargina uma vez ao dia com a insulina lenta (NPH), de 12 em 12 horas. Este estudo não demonstrou melhora na taxa de remissão ou melhor controle glicêmico entre as duas insulinas.

**Quadro 1** - Estudos que avaliaram a presença de fatores indicativos de remissão diabética em felinos, entre os anos de 1999 a 2008.

	<b>População e Tratamento</b>	<b>Tempo até Atingir a Remissão</b>	<b>Taxa de Remissão</b>	<b>Fatores Preditivos Avaliados</b>	<b>Fatores Preditivos Encontrados</b>
<b>Nelson et al., 1999</b>	Remissão após o uso de glipizida e / ou PZI vs Gatos sem remissão após outro tipo de insulina não especificado; Gatos com doenças concomitantes incluídos.	Não avaliado	Período de tempo variado	Teste IV de estimulação com glucagon, glicemia, concentração de insulina e alterações no momento do diagnóstico.	Nenhum

<b>Mazzaferro et al., 2003</b>	Recém diagnosticados ou tratados com mau controle; Insulina NPH, BID; Alimentados com dieta (carboidrato 12% ME); Alguns combinaram hipoglicemiante oral (acarbose); Gatos com doenças concomitantes excluídos	Insulina + acarbose 61%  Insulina apenas 66%	Dentro de 16 semanas	Glicemia, frutossamina	Nenhum
<b>Alt et al., 2007/b</b>	Recém diagnosticados. Insulina lenta suína BID; Alimentados com dietas variadas; Gatos com doenças concomitantes incluídos.	41%	Dentro de 16 semanas	IGF-1, frutossamina, glicemia em jejum no momento do diagnóstico	Nenhum
<b>Michiels et al., 2008</b>	Recém diagnosticados ou tratados com mau controle. Tratados com insulina lenta suína BID e dietas variadas. Gatos com doenças concomitantes excluídos.	11%	Dentro de 16 semanas	Frutossamina, glicemia na admissão, o tempo para nadir, peso, mudança no peso	Nenhum
<b>Sieber-Ruckstuhl et al., 2008</b>	Gatos com CAD e remissão; Gatos com diabetes não complicada com remissão; Gatos com doenças concomitantes incluídos	Não avaliado	Não avaliado	Idade, sexo, peso, contagem de células sanguíneas, exames bioquímicos e doenças concomitantes	Nenhum

PZI= protamina zinco insulina, IV= intravenoso, NPH= protamina neutra hagedorn, BID= duas vezes ao dia, ME= energia metabolizável, IGF-1= fator de crescimento semelhante a insulina, CAD= cetoacidose diabética.

**Fonte:** Adaptado de Nelson et al., 1999; Mazzaferro et al., 2003; Alt et al., 2007/b; Michiels et al., 2008; Sieber-ruckstuhl et al., 2008; Gostelow et al., 2014.

**Quadro 2** - Estudos que avaliaram a presença de fatores indicativos de remissão diabética em felinos, entre os anos de 2009 a 2011.

	<b>População e Tratamento</b>	<b>Tempo até Atingir a Remissão</b>	<b>Taxa de Remissão</b>	<b>Fatores Preditivos Avaliados</b>	<b>Fatores Preditivos Encontrados</b>
<b>Marshall et al., 2009/b</b>	Recém diagnosticados insulina glargina ou PZI ou lenta suína BID; Alimentados com dieta (carboidrato 2.6% ME); Gatos com doenças concomitantes Excluídos	Glargina, 100%; PZI 38%; Lenta suína 25%	Dentro de 16 semanas	Concentrações médias de glicemias em 12 horas (com 17 dias de tratamento), tipo de insulin.	Probabilidade de remissão foi > com concentrações médias de glicose sanguínea menores durante 12h no dia 17.
<b>Roomp e Rand, 2009/b</b>	Recém diagnosticados ou previamente tratados. Insulina glargina BID. Alimentados com dieta (carboidratos <10% ME). Gatos com doenças concomitantes incluídos.	64%	Dentro de 10 semanas	Idade, peso, tratamento com corticóides, DRC, hipertiroidismo, neuropatia, início do protocolo terapêutico dentro de 6 meses de diagnóstico	Iniciar protocolo terapêutico no prazo de 6 meses do diagnóstico > chances; Tratamento com corticóides em 6 meses antes do diagnóstico > chances; Falta de neuropatia periférica > chances.
<b>Zini et al., 2010/a</b>	Recém diagnosticados. Tratados com glargina ou PZI. Alimentados com dietas variadas. Gatos com doenças concomitantes incluídos.	Média de 48 dias (8-216 dias).	50% (tipo de insulina não foi avaliada)	Idade, sexo, raça, peso, glicemia, uso de drogas hiperglicemiantes, frutossamina, contagem de células sanguíneas, exames bioquímicos, CAD, doença concomitante.	Aumento da remissão: com aumento da idade (aumento de 25% / ano). Diminuiu remissão: Hipercolesterolemia (64% menor)
<b>Tschuor et al., 2011</b>	Tratamento com insulina lenta suína BID ou glargina BID. Alimentados com dietas variadas. Gatos com doenças concomitantes excluídos.	Dentro de 18 semanas	Total 41%. Lenta suína 63% Glargina 22%	Peso, glicemia, frutossamina na admissão, teste de estimulação IV com arginina, dose de insulina no momento da admissão.	Glicemia na admissão era inferior em casos de remissão e 30 min após estimulação com glucagon a insulina foi maior nos casos de remissão.

PZI= protamina zinco insulina; IV= intravenoso; BID= duas vezes ao dia; ME= energia metabolizável; CAD= cetoacidose diabética; DRC= doença renal crônica.

**Fonte:** Adaptado de Marshall et al., 2009/b; Roomp & Rand, 2009/b; Zini et al., 2010/a; Tschuor et al., 2011; Gostelow et al., 2014.

Para avaliar o efeito da dieta com baixo teor de carboidratos em gatos diabéticos com o objetivo de atingir a euglicemia, o uso da insulina PZI (de 12 em 12 horas), alcançou uma taxa de RD de 68%, semelhante ao uso da glargina (64%) na mesma frequência de aplicação (BENNETT et al., 2006; ROOMP & RAND, 2009/b). Como a glargina tem duração média de ação mais prolongada do que a insulina lenta suína em gatos saudáveis, há maior probabilidade de ocorrer remissão com o seu uso, por propiciar um melhor controle glicêmico reduzindo mais a glicotoxicidade (MARSHALL et al., 2008). No entanto, como as insulinas PZI e detemir possuem durações médias de ação semelhantes à glargina em gatos saudáveis, podem também obter um bom controle glicêmico, além de taxas de RD semelhantes (GILOR et al., 2008; MARSHALL et al., 2008). Dessa forma, mais estudos se tornam necessários para confirmar se realmente há diferenças nos índices de remissão com o uso de diferentes insulinas, se uma proporciona vantagens sobre outra, pois há poucos estudos comparando as taxas de remissão utilizando diferentes tipos de insulinas (MARSHALL et al., 2009/b).

Outros fatores além do tipo de insulina influenciam na obtenção de maiores taxas de remissão em gatos recém diagnosticados, como o início rápido da insulino terapia e um monitoramento da glicemia em casa a longo prazo (KLEY et al., 2004). A frequência do monitoramento e a faixa alvo de glicose sanguínea são fatores que influenciam nas taxas de RD. Em dois estudos utilizando glargina e detemir as taxas de RD foram de 64% e 67% respectivamente, utilizando um protocolo extremamente intensivo de monitoramento. Os alvos de glicose sanguínea desejados eram baixos (50-200 mg/dL para glargina e 50 a 100 mg/dL para detemir), os proprietários faziam medições da glicemia em casa pelo menos três vezes ao dia para adaptar a dose de insulina (ROOMP & RAND, 2009/b; ROOMP & RAND, 2012). Protocolos rigorosos e intensivos de tratamento como estes, só devem ser utilizados quando o cliente é dedicado e há contato constante com o Médico Veterinário, pois, há grande risco de hipoglicemia (REUSCH, 2015). Outro estudo feito com a insulina detemir, se propôs a avaliar os índices de remissão em um ambiente diferente do primeiro. O controle glicêmico não foi tão rigoroso visando euglicemia, mas um protocolo mais próximo de ser realizado fora do ambiente hospitalar e a taxa de remissão foi de 29% (HOELMKJAER et al., 2015).

O momento em que o tratamento é instituído também promove diferenças significativas nas taxas de remissão. Os gatos que iniciam a terapia insulínica em até 6 meses após o diagnóstico podem atingir remissão em 84% a 100% dos pacientes (MARSHALL et al., 2009/b; ROOMP & RAND, 2009/b), em comparação com apenas 35% naqueles onde o controle glicêmico rigoroso foi instituído somente após esse período. Esses dados ressaltam a

importância da utilização de um protocolo onde o tipo de insulina, a dieta e monitoramento sejam adequados ao paciente, melhorando suas chances de alcançar a remissão. Mesmo sem atingí-la nos primeiros meses, o tratamento deve ser seguido, pois a remissão pode ocorrer em pequena proporção de gatos mesmo após 2 anos de tratamento com insulina, se o controle glicêmico rigoroso for mantido (ROOMP & RAND, 2009/b). Michiels et al., (2008) observaram que a remissão só ocorreu naqueles gatos recém diagnosticados com diabetes, confirmando o relatado por Roomp e Rand (2009/b), onde os gatos com diabetes de menor duração tiveram maiores chances de RD. Da mesma forma, gatos que utilizaram menor dose máxima de insulina (dose máxima média de glargina de 0,4 UI/kg versus 0,7 UI/kg ou < 3 UI/gato versus > 3UI/gato) foram associados a maior chance de remissão (NELSON et al., 1999).

Dietas com baixo teor de carboidratos contribuem para o bom controle glicêmico e ocorrência da remissão. Em um estudo, a taxa de RD foi superior em gatos alimentados com uma dieta com menor teor de carboidratos, em comparação com uma dieta com teor de carboidratos moderados (BENNETT et al., 2006). Em contrapartida as taxas de remissão foram semelhantes em outro estudo comparativo (HALL et al., 2009). Frank et al., (2001), não obtiveram remissão nos gatos alimentados com dieta com menor teor de carboidratos, porém os pacientes eram previamente tratados e recebiam diferentes tipos de insulina, o que dificulta a interpretação do resultado obtido.

Bennett et al., (2006) observaram uma taxa de remissão de 68% em gatos tratados com insulina PZI de 12 em 12 horas e alimentados com dieta com baixo teor de carboidratos em comparação com 41% de taxa de remissão nos alimentados com quantidade moderada de carboidratos. Outra dúvida levantada sobre dieta em gatos diabéticos, suporta a ideia de que dietas com altos níveis de fibras, obteriam melhor controle glicêmico, do aqueles alimentados com baixo teor de carboidratos, hipótese não confirmada (Bennett et al., 2006).

Reusch, (2015) observou taxa de remissão entre 40% e 50% ao longo dos anos nos gatos recém-diagnosticados, sem doenças concomitantes graves, que utilizam insulina glargina rapidamente, faziam reavaliações frequentes, tinham monitorização caseira da glicemia e recebiam alimentação com baixo teor de carboidratos e alta em proteína. Nos gatos com doença concomitante grave ou com diabetes de longa duração, a taxa de remissão observada menor.

Em gatos onde o tratamento com corticosteróides foi feito anteriormente ao diagnóstico, as taxas de RD normalmente são maiores (REUSCH, 2015). O retorno à dieta rica em carboidratos, a recorrência de obesidade ou o desenvolvimento de azotemia, podem

resultar novamente em um estado insulino-dependente (BARAL & LITTLE, 2015). Em estudo realizado através da aplicação de questionários aos proprietários de gatos diabéticos que eram tratados com insulina glargina foi observado que o controle glicêmico rigoroso, a administração de corticosteróides antes do diagnóstico e a ausência de polineuropatia, foram fatores relacionados com maiores chances de alcançarem a remissão. Enquanto o aumento do colesterol sérico diminuiu a probabilidade de RD em torno de 65%. Este achado pode estar relacionado aos efeitos tóxicos da hipercolesterolemia em células  $\beta$  e o papel que pode desempenhar no retardo da recuperação dessas células (ZINI et al., 2009).

Estes dados estão de acordo com os resultados de outro estudo, que observou maiores taxas de remissão nos felinos (+ de 50%) que haviam recebido corticosteroides nos 6 meses antes do diagnóstico e DM de menor duração. Além disso, gatos com menores concentrações de glicose, aferidas durante 12 horas, após 17 dias de tratamento, tiveram mais chances de alcançar RD. Demonstrando, que os gatos com menores concentrações de glicose sanguínea após tratamento com insulina, tem significativamente mais chances de remissionar (MARSHALL et al., 2009/b). Estes resultados sugerem que a RD aconteça através da reversão da glicotoxicidade, portanto, os gatos com hiperglicemia prolongada, provavelmente terão maior disfunção de células  $\beta$ , o que resulta em menores chances de se alcançar a RD (GOSTELOW et al., 2014).

Para cada ano de vida, a probabilidade de RD aumenta em, aproximadamente 25% (ZINI et al., 2010/a). Este achado, relacionado a idade mais longa foi inesperado, pois sabe-se que, normalmente a massa de células  $\beta$  pancreáticas tende a diminuir com a idade em indivíduos saudáveis. É conhecido em humanos diabéticos que a destruição destas células é mais lenta em indivíduos idosos, o que pode ocorrer da mesma forma em gatos (ZINI et al., 2010/a).

Fatores como sexo, peso, idade, cetoacidose diabética no momento do diagnóstico, hipertireoidismo, DRC e hipoglicemia assintomática, não foram indicadores prognósticos de remissão (ROOMP & RAND, 2009/b). A RD pode ser alcançada em gatos diagnosticados com pancreatite aguda no momento do diagnóstico de diabete e alguns devido à resolução da doença, podem voltar a ter uma tolerância à glicose normal, assim que os danos ocasionados às células  $\beta$  forem resolvidos (CANEY, 2013).

Os gatos que apresentam cetoacidose diabética e hiperadrenocorticismismo também podem ter remissão, devido a correção e estabilização de fatores que causem resistência insulínica (SIEBER-RUCKSTUHL et al., 2008; MUSCHNER et al., 2018).

Durante o teste de glucagon e arginina, nenhuma diferença em resposta à insulina foi observada em gatos com ou sem remissão (NELSON et al., 1999; TSCHUOR et al., 2011). Portanto, nenhum dos testes utilizados até agora consegue observar diferenças entre gatos com e sem chances de remissão (GOSTELOW et al., 2014). Alt et al., (2007/b) observaram que, os gatos que atingiram remissão tinham a normalização mais rápida dos níveis séricos de IGF-1 em comparação aos gatos com diabetes permanente. Reforçando, a teoria de que a remissão está associada com retorno normal da função das células  $\beta$ . No entanto, não foi considerada uma medição aplicável para prever o curso da doença.

Em uma porção de gatos, a RD pode durar de meses a anos, mas cerca de 25-30% podem ter recaída, reincidindo com sinais clínicos de hiperglicemia e novamente precisar de insulino terapia (BENNET et al., 2006; REUSCH, 2015; ROOMP & RAND, 2009/b; ZINI et al., 2010/a; GOTTLIEB et al., 2015). Alguns desses gatos (25%), podem ainda alcançar uma segunda remissão (REUSCH, 2015), ou até uma terceira (ROOMP & RAND, 2009/b). Dessa maneira, os fatores importantes para o controle de gatos em RD incluem: manter o fornecimento da dieta pobre em carboidratos, evitar administração de glicocorticoides, corrigir a condição corporal, tratar doenças crônicas primárias e infecções concomitantes. Se houver a necessidade de administração de glicocorticoides, o tratamento concomitante com baixa dose de insulina de ação prolongada (0,5 a 1 UI de insulina glargina), 1 vez ao dia, pode auxiliar na manutenção da euglicemia (RAND, 2015).

#### 2.1.7.2 Fatores associados com a duração da remissão

A maioria dos gatos em RD não tem função das células  $\beta$  ou secreção de insulina suficientes para manter a tolerância normal à glicose, com concentração de glicose em jejum prejudicada e devem ser considerados pré-diabéticos. Intolerância à glicose mais grave com concentração de glicose em jejum alterada (glicemia acima do normal, mas abaixo da faixa diabética) são preditores de recaída. A monitorização contínua da glicose em gatos diabéticos em RD é recomendada (GOTTLIEB et al., 2015).

No estudo de Zini et al., (2010/a) verificaram que para cada aumento de 1 kg no peso corporal, a duração da remissão aumenta em aproximadamente 35%, e para cada elevação de 1 mg/dL nos níveis da glicose a duração da remissão diminuiu em aproximadamente 1%. Em outro estudo realizado por Gottlieb et al. (2015), após um teste de tolerância a glicose, os gatos controle obtiveram uma concentração < 117 mg/dl dentro de 2-3 horas, indicando tolerância normal à glicose. Em contrapartida, apenas 24% dos gatos

diabéticos em remissão tinham concentrações de glicose  $\leq 117$  mg/dl em 3 horas, indicando que 76% dos gatos em remissão apresentava tolerância à glicose diminuída.

Neste estudo nenhum gato com concentração normal de glicose em jejum e tolerância à glicose normal teve recaída no período de 225-1079 dias. Os gatos com concentrações de glicose em jejum  $\geq 135$  mg/dl tiveram 13 vezes mais chances de recaída e tolerância à glicose gravemente comprometida ( $\geq 5$  horas para retornar a  $< 117$  mg/dL). As concentrações de glicose no sangue  $> 252$  mg/dl em 3 horas após o teste de tolerância à glicose, foram associadas com recidiva, apresentando até 15,2 vezes mais chances de recaída do estado de RD (GOTTLIEB et al., 2015).

### 2.1.8 Prognóstico

Os felinos com DM descomplicada possuem um bom prognóstico. O tempo de sobrevida médio de um felino diabético é aproximadamente 3 a 5 anos após o diagnóstico. Essa expectativa de vida é subjetiva, pois muitos gatos geralmente já possuem 8 a 12 anos de idade no momento em que se identifica a doença, portanto, um alto índice de mortalidade ocorre durante os seis meses após o diagnóstico. Isso, pode ocorrer devido á outras doenças associadas a idade avançada (CHANDLER, 2006; COUTO, 2010). Os gatos diabéticos que não obtêm RD, também podem ser mantidos com boa qualidade de vida após insulino terapia de longa duração (CHANDLER, 2006; COUTO, 2010).

## 3 HIPÓTESE

Este trabalho visa identificar fatores relacionados às chances dos gatos diabéticos atingirem a remissão e sua duração.

## 4 OBJETIVOS GERAIS

O objetivo geral foi realizar um estudo retrospectivo, buscando identificar as alterações clínicas e laboratoriais de pacientes felinos com DM. Correlacionando estes dados com a probabilidade de se atingir a remissão, a sua duração e o tempo de sobrevida.

## 5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos são:

- a) Identificar a ocorrência e frequência das alterações clínicas e laboratoriais em gatos diabéticos.
- b) Determinar o tempo para atingir a remissão, recidiva e sobrevida dos pacientes.
- c) Correlacionar fatores clínicos e laboratoriais com o tempo para atingir a remissão, sua duração e sobrevida destes gatos.
- d) Correlacionar fatores laboratoriais pós remissão (frutosamina e glicemia de jejum) com o tempo de remissão.
- e) Avaliar a confiabilidade da frutosamina para diagnóstico e monitoramento da DM.

## **6 MATERIAL E MÉTODOS**

Foram obtidos dados de prontuários e analisado peso, idade, escala de condição cororal (ECC) de 9 pontos, condição reprodutiva, sexo, resultados de exames laboratoriais, ocorrência e duração da remissão em 41 gatos diabéticos tratados com insulina glargina. Os prontuários eram de pacientes com diagnóstico de DM atendidos no Hospital Veterinário da Universidade de Londrina (HV-UEL) e na Clínica Veterinária Espaço Vida, entre os anos de 2011 a 2019. Estes gatos foram acompanhados até que a remissão fosse alcançada ou até o óbito destes pacientes (acompanhados por até 8 anos, ou seja, até o momento deste estudo).

Os fatores de inclusão no estudo foram gatos que tiveram diagnóstico de DM confirmado que receberam insulina glargina de 12 em 12 horas na terapia inicial. Os gatos com CAD ou doenças concomitantes também foram incluídos. Os pacientes incluídos neste estudo tiveram o acompanhamento de cinco Médicos Veterinários e todos sob a mesma orientação. Os fatores de exclusão foram históricos prévios de uso de medicamentos hipoglicemiantes orais, pacientes utilizando outro tipo de insulina que não a glargina. Gatos encaminhados por colegas Médicos Veterinários com o uso prévio de insulina de qualquer tipo, pacientes com uso oral ou subcutâneo de glicocorticóides nos últimos 60 dias, pacientes desidratados exceto os pacientes com CAD, em sepse e com insuficiência renal aguda e pacientes com diabetes melito transitória, também foram excluídos. Os gatos alimentados sem restrição de carboidratos foram excluídos do estudo.

Os exames laboratoriais analisados foram ureia, creatinina, glicemia, frutosamina, albumina, globulina, cortisol, proteína total, triglicérides, colesterol, fosfatase

alcalina (FA), alanina aminotranferase (ALT), insulina, tiroxina total (TT4), triiodotironina (TT3), tiroxina livre (TL4) e gama glutamil transferase (GGT). Os exames foram coletados no primeiro atendimento aos gatos. A glicemia de jejum e a frutossamina foram analisadas em outros três momentos (no dia 0, 14 e 30 após remissão), naqueles gatos que atingiram a remissão diabética.

A terapia insulínica utilizada, foi insulina Glargina (Lantus<sup>®</sup>), a cada 12 horas, com dose inicial variando de 0,2-0,5 UI/kg. A dieta fornecida aos gatos incluídos neste estudo foi dieta seca (diabética ou renal), mista (seca diabética/renal e úmida) e dieta exclusivamente úmida. A remissão foi definida como normoglicemia, ausência de glicosúria e de sinais clínicos compatíveis com diabetes, mesmo sem a utilização de insulina por pelo menos 4 semanas. O monitoramento dos gatos e ajustes de doses de insulina foram feitos através de curvas glicêmicas hospitalares ou em domicílio a cada 5-14 dias. Nos gatos após atingir a remissão, foram classificados como pré-diabéticos se glicemia de jejum no dia 14 e 30 pós remissão permaneceu entre o limite superior ou maior do ponto de corte ( $\geq 180$  mg/dL), porém sem presença de glicosúria ou sinais clínicos de diabetes.

Os exames bioquímicos foram realizados no laboratório de patologia clínica do Hospital Veterinário da UEL, por meio de um analisador RAPIDPoint<sup>®</sup> 500-System Siemens<sup>®</sup>, pelo método de análise espectrofotometria e colorimetria. Na clínica particular os exames bioquímicos foram realizados com auxílio da máquina da IDEXX<sup>®</sup>, pelo método de colometria através do analisador bioquímico Catalyst One<sup>®</sup>. Os exames hormonais foram encaminhados ao laboratório Provet do estado de São Paulo (Wizard 2, radioimunoensaio-RIA<sup>®</sup>) e pela IDEXX-Brasil.

Os valores de referência para bioquímicos foram considerados os publicados por Kaneko et al., (1998) e para exames hormonais os valores de referência foram os publicados por Feldman (2015).

Para a análise estatística, utilizou-se o programa SPSS (versão 20.0) e inicialmente as variáveis contínuas foram analisadas de forma descritiva e avaliadas quando a sua normalidade (teste de Shapiro-Wilk) e homogeneidade de variâncias (teste de Levene). Assim, as variáveis contínuas foram agrupadas quanto ao estado de remissão e sobrevivência, sendo analisadas através do teste *t* para amostras independentes (proteína total, albumina, globulinas, cortisol, idade, peso quanto à remissão e sobrevivência; e ECC quanto á remissão), quando as variáveis atenderam os preceitos de normalidade e homogeneidade. Também foram avaliadas através do teste U de Mann-Whitney (glicose, frutossamina, insulina, FA, ALT, GGT, colesterol, triglicérides, uréia, creat, TT4, TT3, TL4 quanto a remissão e sobrevivência; e ECC

quanto à sobrevivência) e as mesmas quebraram os dois pré-requisitos. Ainda, o tempo para atingir a remissão e sua duração foram agrupados quanto ao sexo e estado reprodutivo, sendo analisados através do teste *t* para amostras independentes, com correção de Welch, haja vista que essas duas variáveis apresentaram variâncias não homogêneas. Foi realizada correção de Spearman, empregando o tempo para atingir a remissão com a duração da remissão. Após foi realizado com as demais variáveis contínuas também o mesmo teste, com tempo para atingir a remissão e duração. A variável dieta foi analisada quanto ao tempo para atingir a remissão e sua duração através do teste *t*.

Com relação as variáveis categóricas, foram cruzadas com estado de remissão e sobrevivência, através de tabela de contingência, e analisadas através do teste qui-quadrado de Pearson (sexo, estado reprodutivo, pancreatite, DP, esteatose e colestase quanto à remissão) ou, quando não atendidos os requisitos do teste (frequências esperadas maiores do que 5) empregou-se o teste Exato de Fisher (CAD, DRC, doença renal policística, complexo eosinofílico, doença inflamatória intestinal (DII), imunodeficiência viral felina/leucemia viral felina (FIV/FeLV), hipertireoidismo, HAC e dieta quanto à remissão e sobrevivência; e colestase, esteatose, doença periodontal pancreatite, estado reprodutivo e sexo quanto à sobrevivência). A remissão também foi cruzada com a sobrevivência através do teste Exato de Fisher. Foram estimadas as sobrevidas dos gatos através da curva de sobrevida de Kaplan-Meier, comparando remissão, esteatose, colestase e tipo de alimentação através dos testes Log Rank e Tarone-Ware. Por fim, foi realizada correção de Spearman, empregando a duração da remissão com as variáveis glicemia em jejum e frutossamina dos dias 0, 14 e 30 após remissão. Os dados foram considerados significativamente diferentes com uma probabilidade (*p*) menor que 5%.

## 7 RESULTADOS

Foram estudados dados retrospectivos de 41 gatos com diagnóstico confirmado de diabete melito, no período de 2011 a 2019. A média de idade foi de 10 anos (entre 5-16 anos), a média de peso foi de 5,5 kg (entre 1,9-10 kg), a média do ECC foi de 6 (entre 2-9 na escala de 9 pontos). Destes gatos, 56% (23/41) eram machos (15 castrados) e 44% (18/41) eram fêmeas (14 castradas). Os dados dos gatos separados por grupos (remissão e não remissão) estão descritos na Tabela 2.

**Tabela 2:** Características epidemiológicas de 41 gatos com diabete melito.

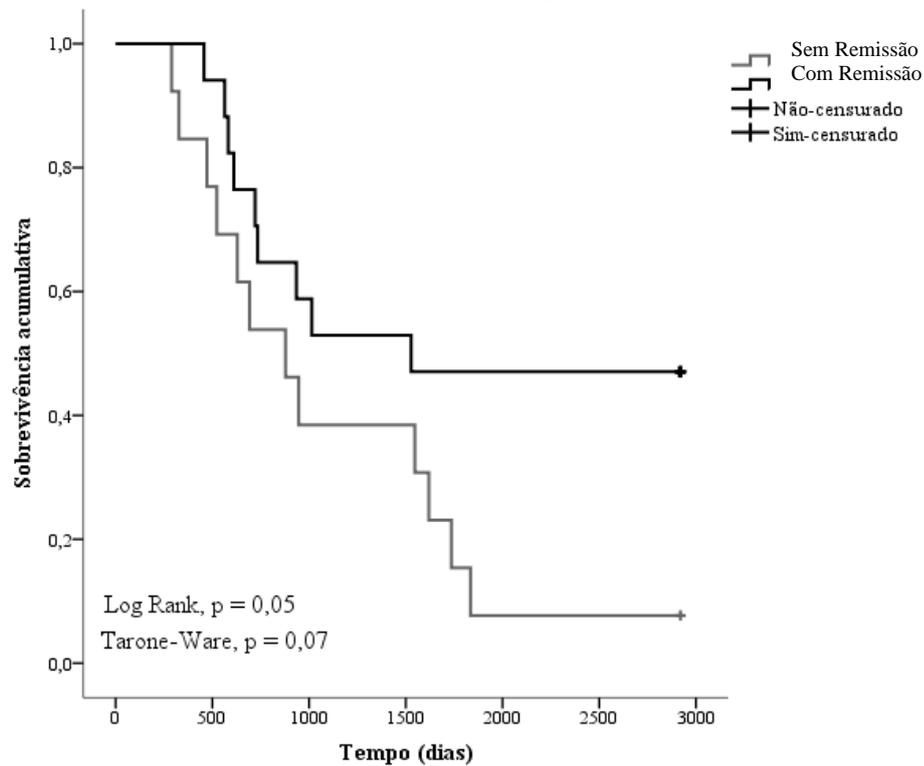
Características	Grupo	FR %	Média/DP	IC
<b>Idade ≥ 8 anos</b>	R	71	R 10,1 (±3,0)	R 5-16 anos
	NR	90	-	-
<b>Idade &lt; 8 anos</b>	R	29	-	-
	NR	10	NR 10,6 (±2,7)	NR 6-16 anos
<b>Peso ≥ 5 kg</b>	R	52	R 5,7 (±2,1)	R 2,7-10 kg
	NR	55	-	-
<b>Peso &lt; 5 kg</b>	R	48	-	-
	NR	45	NR 5,5 (±1,8)	NR 1,9-8,9 kg
<b>ECC ≥ 4</b>	R	95	R 6,5 (±1,9)	R 2-9
	AR	100	-	-
	NR	90	AR 5,7 (±0,8)	AR 5-7
<b>ECC &lt; 4</b>	R	5	-	-
	AR	0	-	-
	NR	10	NR 6,3 (±2,1)	NR 2-9
<b>Machos</b>	R	71	-	-
	NR	40	-	-
<b>Fêmeas</b>	R	29	-	-
	NR	60	-	-
<b>Machos castrados</b>	R	66	-	-
	NR	62	-	-
<b>Fêmeas Castradas</b>	R	100	-	-
	NR	67	-	-

R= remissão; NR= não remissão; FR= frequência relativa; DP= desvio padrão; AR= após remissão; ECC= escore de condição corporal; IC=intervalo de confiança.

**Fonte:** Próprio autor, Londrina, 2020.

A remissão diabética foi observada em 21 (51,2%) dos pacientes e 20 (48,8%) deles não. O ECC foi mantido em 33,3% (7/21) dos gatos no momento que entraram em remissão, 52,4% (11/21) tinham diminuído o ECC e apenas 14,3% (3/21) dos gatos tiveram aumento do ECC. Não foram observadas diferenças nas médias de ECC dos gatos com maior ou menor sobrevivência.

Estavam vivos até o final do estudo 22% (9/41) dos gatos, 51% (21/41) vieram a óbito e em 27% (11/41) não se obteve os dados. Dos 9 que permaneciam vivos, 89% (8/9) pertenciam ao grupo que atingiu remissão. No grupo com remissão 19% (4/21) não foi obtida a informação dos pacientes, enquanto no grupo sem remissão 35% (7/20) não foi informado. Os gatos que alcançaram remissão parecem ter maiores chances de sobreviver ( $p=0,042$ ; OR= 10,67; IC= 1,123 F 101,34). Os gatos que alcançaram a remissão apresentaram, maior tempo de sobrevivência ( $p=0,05$ ) (Gráfico 1). O tempo para atingir a remissão diabética não influenciou na duração da remissão, ou seja os gatos que atingiram a remissão mais rápido, não necessariamente tiveram tempo de remissão maior.

**Gráfico 1:** Tempo de sobrevivência em gatos dos grupos com remissão e sem remissão.

**Fonte:** Próprio autor, 2020.

Nos gatos que alcançaram a remissão houve recidiva em 71,4% ao estado diabético, 19,1% permaneceu em remissão até o óbito e 9,5% não foi informada a situação do paciente. Os pacientes que permaneceram em remissão até o óbito a média de sobrevida foi 925 dias (IC= 457 F 1527). A média de sobrevida geral de todos os gatos do estudo foi de 1523 dias (IC= 289 F 2920). Os dados de sobrevivência de ambos os grupos com ou sem remissão, média do tempo para atingir a remissão e duração da remissão são apresentados na Tabela 3.

**Tabela 3:** Dados de 41 gatos diabéticos que obtiveram remissão ou não, quanto a sobrevivência, tempo para atingir e duração da remissão diabética.

Gatos	Nº	Média Tempo Attingir R (dias)	Média Duração R (dias)	Média de Sobrevida (dias)	Gatos Vivos até o Final do Estudo
R	21/41	139	696	1794	8/9
NR	20/41	-	-	1109	1/9
DP	-	R (±102)	R (±510)	R (±1118)	-
	-	-	-	NR (±773)	-
IC	-	R (49-456)	R (114-1723)	R (457-2920)	-
	-	-	-	NR (289-2920)	-

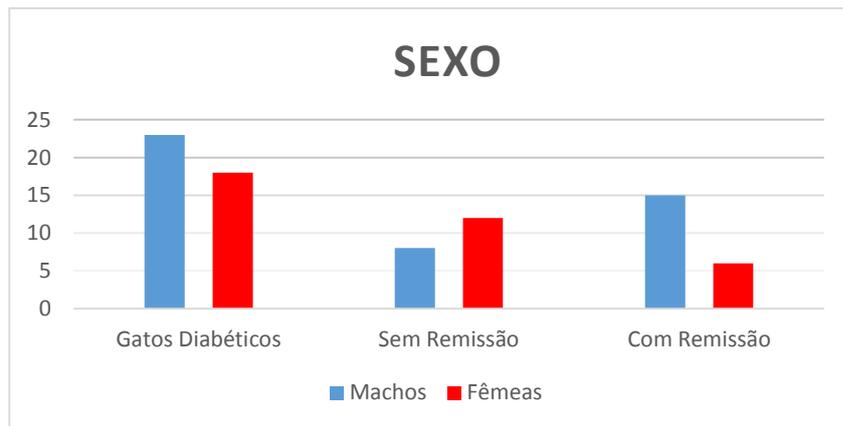
Nº= número; R= remissão; NR= não remissão; DP= desvio padrão; IC= intervalo de confiança.

**Fonte:** Próprio autor, 2020.

Em ambos os grupos, as médias de idade, ECC, peso e estado reprodutivo não

apresentaram diferenças estatísticas quanto a atingir ou não a remissão. Nos gatos que obtiveram remissão os machos representavam 71%, e no grupo dos sem remissão as fêmeas tiveram maior representatividade com 60%. A remissão foi observada em 71% dos gatos machos e em apenas 29% das fêmeas (Gráfico 2). Portanto, machos tiveram mais chances de alcançar a remissão ( $p=0,043$ ;  $OR= 3,75$ ;  $IC= 1,019$  F 13,795).

**Gráfico 2:** Distribuição entre gatos machos e fêmeas diabéticos que alcançaram remissão ou não.



**Fonte:** Próprio autor, 2020.

Os gatos que tiveram menor sobrevivência possuíam médias de idade maiores ( $p=0,047$ ). Em 48,8% dos gatos que tinham idade mais avançada ( $\geq 8$  anos) não sobreviveram, apenas 14,6% deles estavam vivos até o final do estudo e em 17,1% não havia a informação.

Os gatos com maior peso ( $p=0,043$ ;  $r= 0,36$ ) e ECC ( $p=0,01$ ;  $r= 450$ ) tiveram correlação com o tempo de sobrevivência. As médias de ECC também foram maiores naqueles gatos que sobreviveram ( $p= 0,036$ ). Em 33,3% dos gatos com maiores ECC estavam vivos até o momento da coleta das informações, enquanto apenas 5,9% dos gatos com  $ECC \leq 5$  estavam vivos. No grupo com sobrepeso ou obesos não se obteve informação sobre a sobrevivência em 29,2% e nos outros 23,5%. As médias de estado reprodutivo, sexo e peso não tiveram diferenças entre os gatos que possuíram maior ou menor sobrevivência.

Os achados laboratoriais bioquímicos estão descritos na Tabela 4 e 5. As médias das alterações laboratoriais foram semelhantes entre os grupos com e sem remissão, não demonstrando valor preditor de remissão em gatos.

**Tabela 4:** Parâmetros laboratoriais bioquímicos de 41 gatos com diabetes melito.

Parâmetro Bioquímico	Grupo	Nº	FR %	Média ± DP (Variação)	Valor de Referência
<b>Hiperglicemia</b>	R	21/21	100	R: 437,3 ±114 (291-679)	70-110 mg/dL
	NR	20/20	100	NR: 427,3 ±137 (258-794)	
<b>Frutosamina normal</b>	R	6/21	67	-	174-296 µmol/L
	NR	7/20	65	R: 410,7 ±196 (128-861)	
<b>Frutosamina elevada</b>	R	14/21	28	NR: 352,5 ±133 (41-950)	-
	NR	13/20	35	-	
<b>FA normal</b>	R	4/21	19	R: 271,4 ±223 (63-964)	6-93 U/L
	NR	9/20	45	-	
<b>FA elevada</b>	R	17/21	81	NR: 264,1 ±291 (91-950)	-
	NR	11/20	55	-	
<b>ALT normal</b>	R	1/21	5	R: 322,7 ±219 (56-915)	1-64 U/L
	NR	1/20	5	-	
<b>ALT elevada</b>	R	20/21	95	NR: 410,1 ±363 (62-1342)	-
	NR	19/20	95	-	
<b>GGT normal</b>	R	0/21	0	R: 14,7 ±13,3 (4-54)	0-3 U/L
	NR	4/20	20	-	
<b>GGT elevada</b>	R	21/21	100	NR: 13,5 ±13,7 (2-56)	-
	NR	16/20	80	-	
<b>Colesterol normal</b>	R	1/21	5	R: 358,9 ±213 (81-937)	95-130 mg/dL
	NR	2/20	10	-	
<b>Colesterol elevado</b>	R	20/21	95	NR: 326,7 ±127 (101-566)	-
	NR	18/20	90	-	

R= remissão; NR= não remissão; FR= frequência relativa; DP= desvio padrão; FA= fosfatase alcalina; ALT= alanina aminotransferase; GGT= gama glutamil transferase; Nº= número.

**Fonte:** Kaneko et al., 1998; Próprio autor, Londrina, 2020.

**Tabela 5:** Parâmetros laboratoriais bioquímicos de 41 gatos com diabete melito.

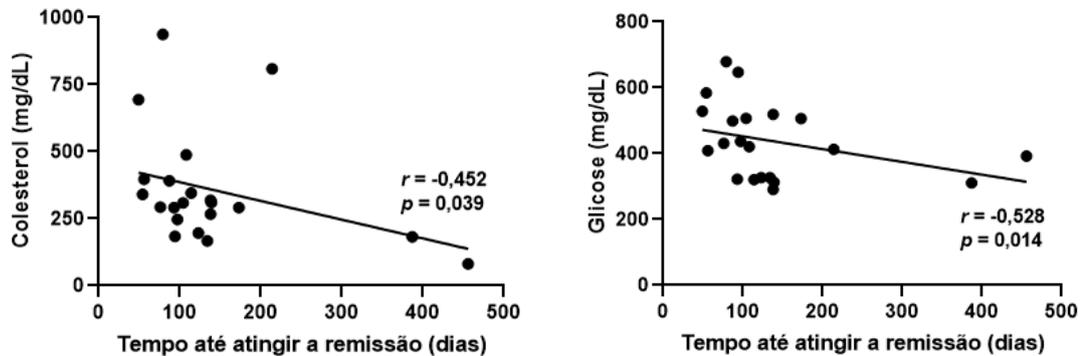
Parâmetro Bioquímico	Grupo	Nº	FR %	Média ± DP (Variação)	Valor de Referência
<b>Triglicérides normal</b>	R	7/21	33	R: 281,5 ±280 (109-1365)	24-138 mg/dL
	NR	6/20	30		
<b>Triglicérides elevado</b>	R	14/21	67	NR: 289,5 ±185 (113-696)	
	NR	14/20	70	-	
<b>Uréia baixa</b>	R	2/21	10	R: 40,1 ±22,4 (18-113)	21,4-64,2 mg/dL
	NR	5/20	25		
<b>Uréia normal</b>	R	16/21	76	NR: 49,4 ±45,2 (9-147)	
	NR	11/20	55	-	
<b>Uréia elevada</b>	R	3/21	14	-	
	NR	4/20	20	-	
<b>Creatinina normal</b>	R	17/21	81	R: 1,2 ±0,8 (0,5-3,4)	0,0-1,5 mg/dL
	NR	15/20	75		
<b>Creatinina elevada</b>	R	4/21	19	NR: 1,4 ±1,1 (0,4-3,6)	
	NR	5/20	25	-	
<b>PPT baixa</b>	R	1/21	5	R: 7,4 ±1,1 (5,6-9,5)	6-8 g/dL
	NR	1/20	5		
<b>PPT normal</b>	R	14/21	66	NR: 7,1 ±0,8 (5,7-9)	
	NR	18/20	90	-	
<b>PPT elevada</b>	R	6/21	29	-	
	NR	1/20	5	-	
<b>Albumina baixa</b>	R	2/21	10	R: 3,2 ±0,4 (2,6-4,1)	2,7-3,8 g/dL
	NR	0/20	0		
<b>Albumina normal</b>	R	16/21	76	NR: 3,3 ±0,3 (2,8-3,9)	
	NR	19/20	95	-	
<b>Albumina elevada</b>	R	3/21	14	-	
	NR	1/20	5	-	
<b>Globulina normal</b>	R	17/21	81	R: 4,2 ±1,1 (2,6-6,7)	2,6-5,1 g/dL
	NR	19/20	95		
<b>Globulina elevada</b>	R	4/21	19	NR: 3,8 ±0,7 (2,6-5,8)	
	NR	1/20	5	-	

R= remissão; NR= não remissão; FR= frequência relativa; DP= desvio padrão; PPT= proteínas plasmáticas totais; Nº= número.

**Fonte:** Kaneko et al., 1998; Próprio autor, Londrina, 2020.

Ao comparar os mesmos fatores laboratoriais bioquímicos com a sobrevivência dos gatos, não foram significativos. Quando avaliados apenas os gatos que obtiveram remissão, o colesterol e a glicemia tiveram correlação negativa com o tempo para se atingir a remissão. Quanto mais alto o valor de colesterol ( $p=0,04$ ;  $r= -0,452$ ) e de glicemia ( $p=0,014$ ;  $r= -0,528$ ), menor o tempo para se atingir a remissão (Gráfico 3 e 4). Os outros fatores, não foram significativos quanto ao tempo para atingir a remissão e nem com a sua duração.

**Gráfico 3 e 4:** Correlação das concentrações de colesterol e glicemia quanto ao tempo para atingir a remissão diabética.



**Fonte:** Próprio autor, 2020.

As alterações hormonais estão descritas na Tabela 6. Não houve diferença significativa nas médias das alterações hormonais entre os grupos que obtiveram remissão ou não. Somente três gatos do estudo não tiveram o cortisol aferido (2 do grupo com remissão e 1 do grupo sem remissão). Os fatores laboratoriais hormonais quanto ao tempo para atingir a remissão também não mostraram diferenças estatísticas significativas.

**Tabela 6:** Parâmetros laboratoriais hormonais de 41 gatos com diabetes melito.

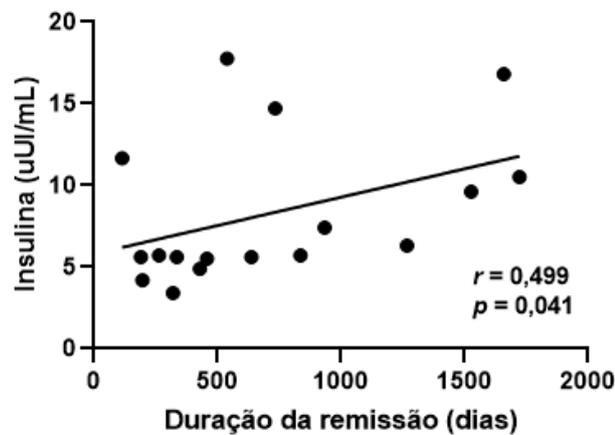
Hormônio	Grupo	Nº	FR %	Média ± DP (Variação)	Valor de Referência
Insulina baixa	R	1/19	5	R: 8,9 ±4,6 (3,4-17,7)	4-15 µUI/mL
	NR	0/19	0		
Insulina Normal	R	15/19	79	NR: 11,1 ±7,3 (4,8-32,5)	
	NR	15/19	79	-	
Insulina elevada	R	3/19	16	-	
	NR	4/19	21	-	
Cortisol normal	R	3/19	14	R: 5,7 ±1,7 (1,9-9,1)	0,8-3,7 µg/dL
	NR	6/19	30		
Cortisol elevado	R	18/21	86	NR: 5,2 ±2,1 (1,8-9,8)	
	NR	14/20	70	-	
TT3 normal	R	5/15	33	R: 4,0 ±3,1 (0,9-8,4)	0,3-1,5 ng/dL
	NR	2/14	14		
TT3 elevado	R	10/15	67	NR: 4,1 ±3,2 (1,0-10,2)	
	NR	12/14	86	-	
TT4 normal	R	18/21	86	R: 5,5 ±8,6 (1,6-36)	1,2-4 µg/dL
	NR	16/20	80		
TT4 elevado	R	3/21	14	NR: 6,6 ±12,1 (1,4-49,5)	
	NR	4/20	20	-	
TL4 normal	R	13/15	87	R: 6,1 ±9,1 (1,1-29,5)	0,76-3,94 ng/dL
	NR	12/14	86		
TL4 elevado	R	2/15	13	NR: 5,5 ±8,3 (1,6-28,9)	
	NR	2/14	14	-	

R= Remissão; NR= Não Remissão; FR= frequência relativa; TT3= triiodotironina; TT4= tiroxina total; TL4= tiroxina livre; DP= desvio padrão; Nº= número.

**Fonte:** Feldman, 2015; Provet, 2019; Próprio autor, Londrina, 2020.

Quando avaliamos os mesmos fatores quanto à duração da remissão, a insulina demonstrou concentrações maiores naqueles indivíduos que tiveram maior duração da remissão ( $p= 0,041$ ;  $r= 0,499$ ) (Gráfico 5). Os outros fatores não demonstraram diferenças ao correlacionar com a duração da remissão. As médias das alterações hormonais também foram semelhantes nos gatos com maior ou menor sobrevivência.

**Gráfico 5:** Correlação das concentrações de insulina quanto a duração da remissão diabética.



**Fonte:** Próprio autor, 2020.

No momento do diagnóstico 24% dos gatos estavam em CAD e todos possuíam uma ou mais doenças concomitantes (Tabela 7). Apenas 14,3% dos gatos positivos para alguma doença viral obtiveram remissão. Os gatos com doenças retrovirais apresentaram menores chances de alcançar a remissão ( $p=0,045$ ; ODDS= 0,117; IC= 0,013 F 1,079), o que não foi observado nas demais doenças concomitantes.

Ao avaliar a sobrevivência, os gatos com esteatose hepática demonstraram maior taxa de sobrevida do que outras comorbidades ( $p=0,014$ ; ODDS= 16; IC= 1,656 F 154,595), e também tempo de sobrevida maior ( $p< 0,01$ ). Nos gatos com colestase, o tempo de sobrevivência também foi maior ( $p= 0,02$ ).

**Tabela 7:** Distribuição de doenças concomitantes e CAD no momento do diagnóstico.

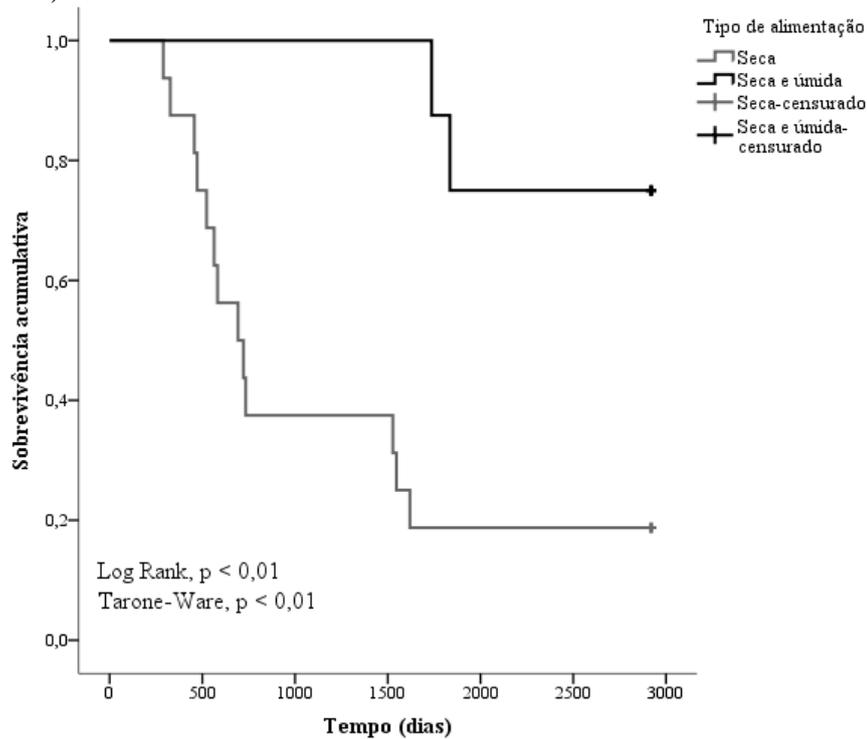
DoençaDoença concomitante	N	%
Cetoacidose diabética	10	24%
Colestase	18	44%
Complexo Eosinofílico	4	10%
Doença Periodontal	28	68%
Doença Inflamatória Intestinal	3	7%
Doença Renal Crônica	9	22%
Doença Renal Policística	1	2%
Esteatose Hepática	24	58%
Hiperadrenocorticismo	1	2%
Hipertireoidismo	4	10%
Pancreatite	16	39%
Imunodeficiência Viral Felina/Leucemia Viral Felina	7	17%

N= número; %= frequência relativa.

**Fonte:** Próprio autor, 2020.

Após o diagnóstico, 54% dos gatos foram alimentados com ração seca, 5% ração úmida, 27% alimentação mista (seca e úmida) e em 12% gatos o tipo de dieta utilizada não foi informada. A alimentação seca utilizada foi ração formulada para gatos diabéticos (n 15) ou para doentes renais (n 8). Em 11 gatos não havia o tipo de alimentação seca utilizada. A alimentação mista foi significativamente ( $p=0,034$ ; OR= 6,5; IC= 1,127 F 37,484) associada a maiores chances de remissão. Dos gatos alimentados com dieta mista 82% (9/11) alcançaram remissão, enquanto apenas 40% (9/22) daqueles que se alimentaram com dieta seca remissionaram e nenhum dos gatos alimentados exclusivamente com dieta úmida, obteve remissão. Além disso, gatos que se alimentaram com ração mista obtiveram maiores chances de sobreviver ( $p=0,021$ ; OR= 13; IC= 1,701 F 99,375) e um tempo de sobrevivência maior ( $p<0,01$ ) (Gráfico 6). Não houve diferença quanto a dieta no tempo para atingir a remissão e nem na duração da remissão.

**Gráfico 6:** Tempo de sobrevivência entre os gatos que se alimentaram de dieta mista (seca e úmida) ou seca.



**Fonte:** Próprio autor, 2020.

As médias das glicemias em jejum e frutossaminas nos dias 0, 14 e 30 após remissão estão descritas na Tabela 8. Observou-se que, a frutossamina do dia 14 ( $p=0,019$ ;  $r=0,531$ ) e do dia 30 ( $p=0,038$ ;  $r=0,479$ ) tiveram correlação positiva, com concentrações maiores naqueles gatos com maior duração da remissão. Também os valores de glicemia e frutossamina tiveram comportamentos inversos nos dias 14 ( $r=-0,409$ ) e 30 ( $r=-0,004$ ), enquanto maiores as concentrações de frutossamina menores as concentrações de glicose (Gráficos 7, 8, 9 e 10).

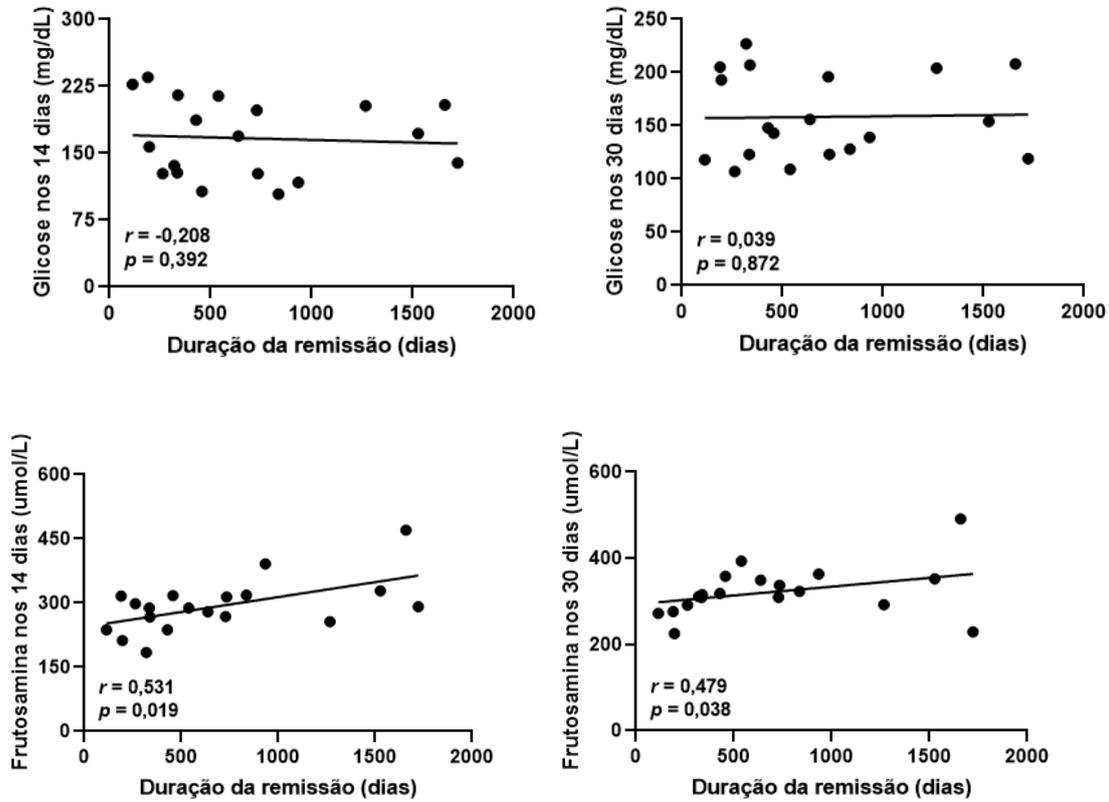
**Tabela 8:** Média, intervalo e desvio padrão dos valores de glicemia em jejum e frutossamina de 21 gatos que atingiram remissão nos dias 0, 14 e 30 pós remissão. Correlação quanto à duração da remissão.

DIA	Parâmetro	Média	Intervalo	DP	Duração p valor
0	Glicemia de jejum	187,6	134-240 mg/dL	(±34,77)	0,886
	Frutossamina	404,3	187-850 $\mu\text{mol/L}$	(±152,5)	0,881
14	Glicemia de jejum	167,0	104-235 mg/dL	(±43,57)	0,392
	Frutossamina	293,4	184-470 $\mu\text{mol/L}$	(±62,43)	0,019
30	Glicemia de jejum	161,2	107-227 mg/dL	(±39,15)	0,872
	Frutossamina	316,4	206-491 $\mu\text{mol/L}$	(±61,77)	0,038

DP= desvio padrão. p valor nível de significância  $\leq 0,05$ .

**Fonte:** Próprio autor, Londrina, 2020.

**Gráficos 7, 8, 9, e 10:** Correlação das concentrações de glicemia e frutossamina dos dias 14 e 30 com a duração da remissão diabética.



**Fonte:** Próprio autor, 2020.

Em 28,6% dos gatos após a remissão diabética, se mantiveram pré-diabéticos, com concentrações de glicose em jejum no dia 14 e também no dia 30 superiores ao valor de corte ( $\geq 180$  mg/dL). Destes, a frutossamina estava aumentada em 55,5% e normal em 44,4% dos gatos no dia 30 pós remissão. O restante dos gatos com pelo menos uma das glicemias (dia 14 ou dia 30) abaixo do ponto de corte, não foram considerados pré-diabéticos (71,4%). Porém, em 66,7% deles havia aumento da frutossamina, enquanto 33,3% estavam com os valores de frutossamina dentro do intervalo de referência para a espécie no dia 30 após a remissão. Dos gatos considerados pré-diabéticos 83,3% recidivaram. O restante dos gatos mesmo não considerados pré-diabéticos, 66,7% tiveram recidiva.

## 8 DISCUSSÃO

Os 41 gatos diagnosticados com diabetes melito neste estudo apresentaram dados epidemiológicos semelhantes ao descrito na literatura, onde gatos machos, idosos, castrados e com sobrepeso são mais suscetíveis a desenvolver a doença (PRAHL et al, 2007; LEDERER et al., 2009; COUTO, 2010). Os relatos das taxas de remissão com utilização de

insulina glargina BID são muito variáveis, indo de 17% a 100%, portanto, a taxa de remissão deste estudo (51%) é semelhante ao descrito por Boari et al., (2008) que foi 40% e Roomp e Rand (2009/b) foi 64%.

Outros fatores além do tipo de insulina também interferem nas taxas de remissão, como o tempo de início do tratamento após o diagnóstico (MARSHALL et al., 2009/b; ROOMP & RAND, 2009b), monitoramento da glicemia através de curvas glicêmicas para eventuais ajustes de doses (KLEY et al., 2004; ROOMP & RAND, 2009/b; ROOMP & RAND, 2012) e o tipo de dieta utilizada (BENNET et al., 2006). O tempo de início da terapia não foi avaliada neste estudo.

A maioria dos gatos no momento da remissão haviam diminuído seu escore de condição corporal ou pelo menos mantido. A perda de gordura e conseqüentemente a reversão ou diminuição da lipotoxicidade, podem ter um papel importante na retomada da função das células  $\beta$  (O NEILL et al., 2016). Não foram avaliados posteriormente os gatos que não atingiram remissão quanto ao ECC para efeitos comparativos.

O tempo de sobrevivência de gatos diabéticos é muito variável, pois depende de fatores individuais de cada paciente e o ambiente em que vivem, sendo em média de 3 a 5 anos (CHANDLER, 2006; COUTO, 2010), condizente com a média de 4,2 anos (1523 dias) encontrada em nosso estudo.

Como todos os gatos do estudo tinham alguma doença concomitante ou complicação associada, há uma limitação para determinar quais foram fatores que mais contribuíram na longevidade dos gatos diabéticos, bem como podem ter influenciado no resultado negativo de sobrevivência dos gatos sem remissão. O tempo de sobrevivência também foi maior naqueles gatos cuja remissão foi alcançada, pois alguns desses gatos ainda estavam vivos ao final do estudo (89%). Os gatos que alcançaram remissão tiveram 10,7 vezes mais chances de sobreviverem, do que aqueles que não atingiram a remissão. A reversão da glicotoxicidade e algum tempo livre da doença, proporciona a diminuição de fatores negativos advindos da mesma, como por exemplo o risco de lesão em órgãos alvo (MOURA et al., 2015). Estes fatores podem ter tido papel importante na sobrevivência dos gatos em RD.

Mais investigações a respeito devem ser feitas para determinar se a remissão diabética por si só é considerada positiva quanto ao tempo de sobrevivência do paciente, porém sabe-se que a remissão diabética é um fator que proporciona maior qualidade de vida ao tutor e ao paciente (BARAL & LITTLE, 2015; RAND, 2015).

No geral, o tempo até atingir a remissão é de 3 a 4 meses após instituição da terapia com insulina (RAND, 2015; REUSH, 2015), corroborando com os nossos dados

encontrados, que foi de 4,6 meses (139 dias).

O tempo para atingir a remissão diabética não influenciou na duração da remissão. Portanto, gatos que atingiram a remissão mais rápido, não necessariamente tiveram uma duração de remissão maior. Provavelmente, esse resultado se deve a pacientes com diabetes melito de maior duração, com hiperglicemia prolongada, gerando uma maior disfunção de células  $\beta$  em alguns indivíduos (GOSTELOW et al., 2014). Pois, o momento em que o tratamento é instituído também promove diferenças significativas nas taxas de remissão (MARSHALL et al., 2009/b; ROOMP & RAND, 2009/b). Inicialmente, a supressão da secreção de insulina é reversível, mas com persistência do quadro, acaba resultando em alterações estruturais nas células  $\beta$  (RAND, 2015).

Outro fator importante é que há uma variação da sensibilidade a insulina em felinos saudáveis com peso ideal, e é possível que essa sensibilidade seja geneticamente determinada, da mesma forma que ocorre em pacientes humanos (APPLETON et al., 2001). Portanto, alguns pacientes provavelmente possuíam fatores de resistência insulínica mais fáceis de se corrigir, por isso um tempo mais curto para se atingir a remissão, como por exemplo o tipo de dieta que eles consumiam até o momento do diagnóstico, o uso de glicocorticóides ou histórico de pancreatite não mencionada. Contudo, o grau de disfunção das células  $\beta$  pancreáticas decorrente da glicotoxicidade e da amiloidose e de citocinas inflamatórias é individual e, portanto o tempo para ocorrer a remissão é influenciada por estes fatores. A correção de doenças concomitantes ou complicações como esteatose, colestase e hiperlipidemia, também pode ter sido um fator determinante para este resultado.

Aqueles em que o curso de outras doenças associadas foi estável podem ter experimentado um tempo maior de remissão, do que naqueles onde a doença foi agravada com o tempo e teve um desfecho pior. Quando há um aumento da taxa metabólica e da exigência de energia por conta de alguma doença concomitante, é estimulada a liberação de hormônios contra-reguladores da glicose, como o glucagon, cortisol, adrenalina, norepinefrina, e o hormônio de crescimento. Estes "hormônios do estresse" acabam por aumentar a resistência à insulina no receptor, ativam a lipólise e a liberação de ácidos graxos (RAND, 2013).

Daqueles gatos que obtiveram remissão, 71,4% recidivaram ao estado diabético em um tempo médio de 632 dias (1,7 anos), superior ao descrito na literatura que fica em torno de 25% a 30% (BENNET et al., 2006; ROOMP & RAND, 2009/b; ZINI et al., 2010/a; GOTTLIEB et al., 2015), exigindo que o tratamento com insulina seja reiniciado (BENNET et al., 2006; ROOMP & RAND, 2009/b; ZINI et al., 2010/a; GOTTLIEB et al., 2015). A taxa de recidiva ao estado diabético maior, provavelmente, deve-se ao mau controle das doenças

concomitantes que possam ter vindo a ocasionar resistência insulínica e um pobre controle glicêmico no paciente, como pancreatite, seguida por infecção do trato urinário, hipertireoidismo, hiperlipidemia e hiperadrenocorticismo (SMITH et al., 2012). Em nosso estudo muitos gatos eram portadores de algumas das doenças mencionadas (RAND, 2013), que são causas comuns de resistência à insulina em gatos mediadas pela secreção de hormônios que antagonizam seus efeitos (RAND et al., 2002).

Provavelmente a longevidade dos gatos deste estudo e o tipo de dieta podem ter influenciado na maior taxa de recidiva. Pois, nem todos os gatos se alimentavam de dietas úmidas, que possui menores teores de carboidratos e maiores de proteína, dieta mais próxima do ideal para felinos diabéticos (BENNET et al., 2006; CHANDLER, 2006; ROOMP & RAND, 2009/a; ROOMP & RAND, 2009/b; COUTO, 2010).

As médias de idade, peso, ECC e estado reprodutivo foram semelhantes entre os grupos de gatos que obtiveram remissão ou não e estão de acordo com dados publicados (MICHIELS et al., 2008; SIEBER-RUCKSTUHL et al., 2008; ROOMP E RAND, 2009/b; TSCHUOR et al., 2011). Diferentemente, um estudo observou aumento de 25%/ano da taxa de remissão do paciente (ZINI et al., 2010/a). Isto, provavelmente é decorrente da destruição mais lenta das células  $\beta$  nos indivíduos idosos que foi demonstrado em pacientes humanos diabéticos, o que poderia ocorrer da mesma forma em gatos. O que acontece normalmente, é que a massa de células  $\beta$  pancreáticas tende a diminuir com a idade em indivíduos saudáveis (ZINI et al., 2010/a).

Os gatos machos tiveram 3,75 vezes mais chances de alcançar a remissão diferindo de Sieber-ruckstuhl et al., (2008) e Zini et al., (2010/a). A maior ocorrência da doença nos machos pode ter influenciado nos resultados do presente estudo. A interferência de hormônios sexuais que podem causar resistência insulínica em indivíduos do sexo feminino pode ter colaborado para o resultado, pois algumas gatas do estudo no momento do diagnóstico não eram castradas e sabe-se que mesmo após o procedimento de castração, a diminuição da produção de tais hormônios leva determinado tempo (MARSHALL et al., 2009/a), interferindo na reversão da glicotoxicidade por mecanismos de resistência insulínica (APPLETON et al., 2001; MARSHALL et al., 2009/a).

Mais investigações a respeito da razão pela qual os machos tem maior chances de remissão devem ser feitas. E este fato, pode não estar relacionado diretamente ao sexo e sim ao tempo de glicotoxicidade e de lipotoxicidade gerar diferentes graus de disfunção de células  $\beta$ , porém isso não foi possível de se avaliar neste estudo. Contudo, sabe-se que gatos machos obesos desenvolvem hiperinsulinemia mais rapidamente do que indivíduos obesos do sexo

feminino (O'NEILL et al., 2016). Esta hipersecreção de insulina aumentaria o risco de disfunção das células  $\beta$  e de amiloidose (JOHNSON et al, 1992; VARONIN, 2016) e menor chance de remissão ao contrário do observado.

As principais alterações laboratoriais bioquímicas foram semelhantes as descritas em gatos diabéticos (BARAL E LITTLE, 2015), bem como não diferiram entre os gatos com ou sem remissão, resultado de acordo com outros autores (NELSON et al., 1999; MAZZAFERRO et al., 2003; ALT et al., 2007/b; MICHIELS et al., 2008; SIEBER-RUCKSTUHL et al., 2008; ZINI et al., 2010/a; TSCHUOR et al., 2011). Contudo, Zini et al., (2010/a) afirmam que a hipercolesterolemia é um fator negativo para se atingir a remissão e Tschuor et al. (2011), detectaram glicemias no momento do diagnóstico menores naqueles gatos que alcançaram a remissão.

Quando avaliados apenas os gatos que obtiveram remissão, quanto mais alto o valor de colesterol e glicemia, menor o tempo para se atingir a remissão. Estes resultados sugerem que o grau de hipercolesterolemia e hiperglicemia não estão relacionados com o grau de lesão das células  $\beta$ . Provavelmente a hipercolesterolemia, mais intensa nos pacientes com remissão, foi decorrente da adiposidade e da lipólise ocasionada pelo catabolismo na diabetes melito (LI et al., 2010). Enquanto a hiperglicemia mais elevada nos pacientes com remissão pode ter sido decorrente de fatores que causam resistência insulínica como doenças associadas que elevam citocinas inflamatórias e/ou causam aumento na liberação de hormônios diabetogênicos como glucagon, hormônio do crescimento, cortisol e adrenalina (APPLETON et al., 2001; MARSHALL et al., 2009/a).

As concentrações de colesterol no momento da remissão não foram avaliadas, pois poucos pacientes tinham estes resultados. Portanto, não pôde ser confirmada a hipótese de que os animais que possuíam hipercolesterolemia mais acentuada e obtiveram menor tempo até alcançar a remissão tiveram maior reversão dos efeitos tóxicos da hipercolesterolemia, pois não se sabe o papel que podem desempenhar no retardo da recuperação dessas células (ZINI et al., 2009/b).

Os outros parâmetros laboratoriais bioquímicos não tiveram correlação quanto ao tempo para atingir a remissão. Nenhum destes mesmos fatores foi associado com o tempo de duração da remissão. Zini et al., (2010/b) observaram que, para cada 1 mg/dL de glicose a mais na faixa hiperglicêmica, uma duração da remissão menor em aproximadamente 1%, está análise não foi realizada em nosso estudo.

A principal alteração hormonal foi o hipercortisolismo basal, alteração comum durante a contenção para a coleta de sangue e o estresse pela ida ao veterinário (RAND

et al, 2002). O aumento da insulina nos gatos com remissão não foi observada neste estudo e por Nelson et al., 1999, enquanto Tschuor et al. (2011) observaram hiperinsulinemia nos gatos que obtiveram remissão. Nos gatos do presente estudo quanto maior a concentração de insulina maior foi a duração da remissão. Possivelmente, esse resultado se deve a indivíduos com menores danos às células  $\beta$ , que ainda possuem capacidade funcional em secretar insulina. Após descanso das células comprometidas, através do uso da insulina glargina essas células tiveram uma retomada funcional capaz de manter a secreção de insulina e conseqüentemente a euglicemia com a interrupção da insulina. A presença da hiperinsulinemia pode indicar que a hiperglicemia crônica bem como a glicotoxicidade é de menor duração do que naqueles pacientes com normoinsulinemia ou hipoinsulinemia (RAND, 2015; REUSH, 2015).

Portanto, a mensuração da insulina no momento do diagnóstico em gatos diabéticos pode ter valor importante para determinar se este indivíduo caso venha a obter remissão, terá uma duração de remissão maior. Mais estudos devem ser realizados para determinar o valor de corte da insulina que seja indicativo de maior ou menor duração de remissão.

Diferentes estudos mostram que gatos em CAD ou com doenças concomitantes também podem alcançar a remissão diabética (SIEBER-RUCKSTUHL et al., 2008; ROOMP & RAND, 2009/b; CANEY, 2013; MUSCHNER et al., 2018, ZINI et al., 2010/a), o mesmo foi observado neste estudo. A maior sobrevivência e tempo de sobrevida em gatos com esteatose e colestase do que com a presença de outras comorbidades, provavelmente se deve ao fato da reversão dessas condições com o tratamento instituído e controle da DM. Ao passo que, outras doenças que possam estar associadas a DM podem ter um caráter crônico, irreversível e de difícil controle, interferindo na sobrevida dos pacientes.

Os gatos com doença retroviral (FIV e/ou FeLV) demonstraram menor chance de alcançar remissão, somente 14,3% dos gatos positivos obtiveram remissão. Isso pode estar relacionado a deficiência imunitária, diminuição da resposta ao tratamento em gatos gravemente comprometidos, distúrbios sistêmicos concomitantes ocasionados pela presença destas doenças, além da menor tempo de sobrevivência desses gatos (HOSIE et al., 2009).

Além disso, doenças crônicas inflamatórias ou graves promovem o aumento de citocinas que podem causar resistência insulínica (BORST, 2004). Este ambiente pró-inflamatório leva ao recrutamento e ativação de células inflamatórias, que podem através das citocinas, desempenhar um papel na lesão das células  $\beta$ , desencadeando inflamação nas ilhotas pancreáticas (DONATH et al., 2008). As próprias células  $\beta$  secretam citocinas e interleucina-

1, iniciando em resposta uma cascata inflamatória podendo desencadear apoptose (DONATH & SHOELSON, 2011).

Mais dados sobre a ocorrência de doenças retrovirais como fator negativo para se alcançar a remissão devem ser levantados, pois em outros estudos, outras doenças concomitantes foram avaliadas e não as retrovirais. No Brasil, os índices de gatos afetados por retrovírus ainda são altos, ao contrário de outros países, onde essas doenças possam não aparecer com tanta importância e frequência (COELHO et al., 2008; ALMEIDA et al., 2012).

Dos gatos alimentados com dieta mista (seca associada com úmida) 82% alcançaram remissão, enquanto 40% daqueles que se alimentaram com dieta seca obtiveram remissão. No presente estudo observou-se menor utilização de dieta úmida quando comparada com outros estudos (BENNET et al., 2006; ROOMP & RAND, 2009/a; ROOMP & RAND, 2009/b), provavelmente são decorrentes dos hábitos alimentares dos pacientes estudados, bem como o maior custo do alimento úmido (CHANDLER, 2006). Ao comparar gatos alimentados exclusivamente com alimento seco com gatos com alimentação mista, este último grupo teve 6,5 vezes mais chances de se obter remissão.

Hall et al., (2009) alcançou 31% de remissão utilizando dietas mistas. Essa diferença com relação ao presente estudo pode ter sido resultante de alguns gatos terem sido alimentados com dietas secas não destinadas a pacientes obesos ou diabéticos. Pois as dietas úmidas e as dietas para diabéticos possuem menores teores de carboidratos. Em outro estudo a taxa de remissão foi mais baixa ainda (17%), utilizando dieta mista, porém a insulina glargina, foi utilizada apenas uma vez ao dia (WEAVER et al., 2006), o que pode ter interferido na baixa taxa de remissão. Boari et al. (2008) observaram uma taxa de remissão de 40% utilizando glargina de 12 em 12 horas e dieta mista com baixo teor de carboidrato semelhante neste estudo. Sabe-se que, limitando os carboidratos da dieta, a glicose sanguínea é mantida primariamente a partir da gliconeogênese hepática, liberando glicose na circulação em índice lento e constante (KIRK, 2006), diminuindo significativamente a concentração sanguínea de glicose (RAND, 2015).

No nosso estudo não foi possível avaliar de maneira precisa os benefícios da dieta exclusivamente úmida em gatos diabéticos, pois apenas dois gatos do estudo utilizaram esta dieta. Somado a isso, os gatos que se alimentaram com ração mista apresentaram maior tempo de sobrevivência (66,7% dieta mista *versus* 23,5% dieta seca), sem influenciar no tempo até atingir a remissão e a sua duração.

A concentração plasmática da frutamina era mais elevada no dia 14 e no dia 30 após remissão nos gatos que tiveram maior duração da remissão. Porém, os valores de

glicemia e frutossamina tiveram comportamentos inversos nesses dias. Isto sugere que a frutossamina pode ter pouca confiabilidade para refletir a concentração de glicose nos momentos iniciais de controle da glicemia. Além disso, 34,2% dos pacientes ao serem diagnosticados com diabetes tinham concentrações de frutossamina dentro dos valores de referência para a espécie. Esse resultado é corroborado com publicações anteriores que afirmam que a frutossamina não é um indicador sensível de hiperglicemia persistente discreta a moderada ou de pouco tempo de duração (LINK & RAND, 2008; RAND, 2015). Podendo, a mensuração sérica ou plasmática isolada da frutossamina induzir subdiagnóstico significativo de diabetes melito em felinos (RAND, 2015).

Por essa razão os valores da frutossamina devem ser avaliados em conjunto com a sintomatologia, urinálise e glicemia tanto no diagnóstico como no monitoramento dos pacientes diabéticos. Somado a isso, alguns gatos com remissão permaneceram com concentrações de frutossamina em níveis elevados após 30 dias de remissão, demonstrando a falta de sensibilidade da frutossamina para avaliar a condição glicêmica do paciente. Portanto, a frutossamina não deve ser usada como um fator confiável para diagnóstico ou para acompanhamento do gato por si só (MAZZAFERRO et al., 2003; ALT et al., 2007/a; MICHIELS et al., 2008; LINK & RAND, 2008; ZINI et al., 2010/A; TSCHUOR et al., 2011; RAND, 2015; BEHREND et al., 2018).

Os gatos com menores valores plasmáticos de glicemia em jejum e frutossamina, não demonstraram maior duração de remissão. Isso sugere que os níveis de glicemia não refletem os graus de glicotoxicidade, não sendo um fator determinante da degradação da função das células  $\beta$ . Outros fatores também influenciam conjuntamente para o estado de resistência insulínica no felino diabético, como por exemplo a lipotoxicidade (O'NEILL et al., 2016), a amiloidose, uso de medicamentos (FATHALLAH et al., 2015) e doenças concomitantes que possam ter um papel importante no desenvolvimento da doença (SMITH et al., 2012; RAND, 2013).

Intolerância à glicose grave e concentração de glicose em jejum aumentada são preditores de recaída, por isso a monitorização contínua da glicose em gatos diabéticos em remissão é recomendada (GOTTLIEB et al., 2015). Em 28,6% dos gatos do presente estudo, mesmo após a remissão diabética, se mantiveram com concentrações de glicose em jejum superiores aos valores de corte ( $\geq 180$  mg/dL). O restante, 71,4% apresentaram pelo menos uma das glicemias abaixo do ponto de corte nos dias 14 e 30 após remissão, portanto, não foram considerados pré-diabéticos. Destes gatos não considerados pré-diabéticos, 66,7% tiveram recidiva da DM e 83,3% dos considerados pré-diabéticos recidivaram.

Isto demonstra a importância de se estabelecer em gatos um ponto de corte efetivo para a concentração de glicose sanguínea para determinar o pré diabete ou não. Pois não há uma definição padrão para a DM subclínica em medicina veterinária ou qualquer teste validado para determinar quais pacientes estão em risco de desenvolver DM (BEHREND et al., 2018). Por este motivo, recomenda-se que todos os gatos em remissão sejam considerados pré-diabéticos (GOTTLIEB et al., 2015). A meta é alcançar a remissão e manter os gatos remissionados pelo maior tempo possível, afim de limitar a carga financeira e emocional dos proprietários e aumentar a expectativa e qualidade de vida do gato.

Este trabalho apresentou limitações por se tratar de um estudo retrospectivo e os dados oriundos de locais distintos e atendidos por profissionais diferentes. Dentre as falhas estão o preenchimento incompleto dos prontuários, falta de padronização nos exames laboratoriais realizados previamente e do acompanhamento dos pacientes. A realização dos exames laboratoriais por diferentes laboratórios pode dificultar a interpretação, bem como a coleta e o armazenamento das amostras.

## 9 CONCLUSÕES

Conclui-se que, gatos que alcançaram a remissão diabética tiveram maiores chances de sobrevivência e tempo de sobrevida. A hipercolesterolemia e hiperglicemia no momento do diagnóstico diminuí o tempo para se atingir a remissão. Gatos diabéticos com concentração da insulina mais elevada apresentaram duração maior da remissão. A frutamina não mostrou ser um parâmetro confiável para determinar o controle da doença e para confirmar o diagnóstico. A presença de doenças retrovirais diminuí as chances de remissão. Gatos alimentados com dietas mistas (úmidas e secas) apresentaram maior chance de atingir remissão diabética, maior sobrevivência e tempo de sobrevida.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, N. R.; DANELLI, M. G. M.; SILVA, P. H. L.; HAGIWARA, K. M.; MAZUR, C. Prevalence of feline leukemia virus infection in domestic cats in Rio de Janeiro. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 14, p. 583-586, 2012.
- ALT, N.; KLEY, S.; HAESSIG, M. Day-to-day variability of blood glucose concentration curves generated at home in cats with diabetes mellitus. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 230, p.1011, 2007/a.
- ALT, N.; KLEY, S.; TSCHUOR, F.; ZAPF, J.; REUSCH, C.E. Evaluation of IGF-1 levels in cats with transient and permanent diabetes mellitus. **Research in Veterinary Science**, v. 83, p. 331–335, 2007/b.
- ANDRADE, M. M. J.; MARCO, V. Insulina e hipoglicemiantes orais. In: SPINOSA, H. S; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 4<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 395-405.
- APPLETON, D. J.; RAND, J. S.; SUNVOLD, G. D. Inulin sensitivity decreases with obesity, and lean cats with low insulin sensitivity are at greatest risk of glucose intolerance with weight gain. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v. 3, p. 211-228, 2001.
- AUGUST, J. R. **Medicina interna de felinos**. 6<sup>a</sup> Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
- BACK, S. H.; KAUFMAN, R. J. Endoplasmic reticulum stress and type 2 diabetes. **Annual Review of Biochemistry**, v. 81, p. 767–793, 2012.
- BARAL, R.M.; LITTLE, S. E. Diabete melito. In: LITTLE, E. S. **O Gato: medicina interna**. 1<sup>a</sup> Ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015. p. 791-818.
- BEHREND, E.; HOLFORD, A.; LATHAN, P.; RUCINSKY, R.; SCHULMAN, R. 2018 AAHA diabetes management guidelines for dogs and cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 54, p. 1-21, 2018.
- BENNETT, N.; GRECO, D.; PETERSON, M. Comparison of a low carbohydrate-low fiber diet and a moderate carbohydrate-high fiber diet in the management of feline diabetes mellitus. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 8, p.73-84, 2006.
- BERG, R. I.; NELSON, R. W.; FELDMAN, E. C.; KASS, P. H.; POLLARD, R.; REFSAL, K. R. Serum insulin-like growth factor-I concentration in cats with diabetes mellitus and acromegaly. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, p. 892-898, 2007.
- BOARI, A.; ASTE, G.; ROCCONI, F.; DALESSANDRI, A.; VITA, S. Glargine insulin and high-protein-low-carbohydrate diet in cats with diabetes mellitus. **Veterinary Research Communications**, v. 32, p. 243–245, 2008.
- BOLTON, T. A.; COOK, A.; STEINER, J. M.; FOSGATE, G. T. Pancreatic lipase immunoreactivity in sérum of dogs with diabetic ketoacidosis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, p. 958-963, 2016.
- BORST, S. E. The role of TNF-alpha in insulin resistance. **Endocrine**, v. 23, p. 117, 2004.

CANEY, S. Pancreatitis and diabetes in cats, **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 43, p. 303-317, 2013.

CHANDLER, E. A.; GASKELL, G. J.; GASKELL, R. M. **Clínica e terapêutica em felinos**. 3ª Ed. São Paulo: Roca, 2006.

COELHO, M. F.; BOMFIM, Q. R. M.; CAXITO, A. F.; RIBEIRO, A. N.; LUPPI, M. M.; COSTA, A. E.; OLIVEIRA, E. M.; FONSECA, G. F.; RESENDE, M. Naturally occurring feline leukemia virus subgroup A and B infections in urban domestic cats. **Journal of General Virology**, v. 89, p. 2799–2805, 2008.

COUTO, G.C. Diabetes melito em felinos. In: RICHARD, N. W.; COUTO, G. C. **Medicina interna de pequenos animais**. 4ª Ed. Rio de Janeiro: Mosby/Elsevier, 2010.

DONATH, M.Y.; STORLING, J.; BERCHTOLD, L. A.; BILLESTRUP, N.; MANDRUP-POULSEN, T. Cytokines and  $\beta$ -cell biology: from concept to clinical translation. **Endocrine Review**, v. 29, p. 334–350, 2008.

DONATH, M. Y.; SHOELSON, S. E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, p. 98–107, 2011.

FATHALLAH, N.; SLIM, R.; LARIF, S.; HMOUDA, H.; SALEM, C. B. Drug-induced hyperglycaemia and diabetes. **Drug Safety Journal**, v. 38, p. 1153-1168, 2015.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W.; Hyperadrenocorticism in cats (Cushing's syndrome). In: FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. **Canine and feline endocrinology and reproduction**. 4ª ed. St Louis (MO): Saunders, 2004. p. 358-393.

FLETCHER, J. M.; BEHREND, E. N.; LEE, H. P. Accuracy of Purina Glucotest for monitoring of glucosuria in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, p. 705-11, 2006.

FLETCHER, J. M.; BEHREND, E. N.; WELLES, E. G.; LEE, H. P.; HOSGOOD, G. L. Glucose detection and concentration estimation in feline urine samples with the Bayer Multistix and Purina Glucotest, **Journal of Feline Medicine and surgery**, v. 13, p. 705, 2011.

FRANK, G.; ANDERSON, W.; PAZAK, H.; HODGKINS, E.; BALLAM, J.; LAFLAMME, D. Use of a high-protein diet in the management of feline diabetes mellitus. **Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine**, v. 2, p. 238–246, 2001.

GERMAN, A. J. Obesity in companion animals. **Practice Londres**, v. 32, p. 42-50, 2010.

GILOR, C.; KEEL T.; ATTERMEIER K. J. Hyperinsulinemic euglycemic clamps using insulin detemir and insulin glargine in healthy cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, p. 728, 2008.

GILOR, C.; CULP, W.; GHANDI, S.; DO CARMO EMIDIO E SILVA, J. A.; LADHAR, A.; HULSEBOSCH, S. Comparison of pharmacodynamics and pharmacokinetics of insulin degludec and insulin glargine 300 U/mL in healthy cats. **Domestic Animal Endocrinology**. v. 69, p. 19-29, 2019.

- GOOSSENS, M. M. C.; NELSON, R. W.; FELDMAN, E. C.; GRIFFEY, S. M. Response to insulin treatment and survival in 104 cats with diabetes mellitus (1985-1995). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 12, p. 1-6, 1998/a.
- GOOSENS, M. M.; FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W.; THEON, A. P.; KOBLIK, P. D.; ELLIOTT, D. A.; RUTTEMAN, G. R. Cobalt 60 irradiation of pituitary gland tumors in three cats with acromegaly. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 213, p. 374-376, 1998/b.
- GOSTELOW, R.; FORCADA, Y.; GRAVES, T.; CHURCH, D.; NIESSEN, S. Systematic review of feline diabetic remission: Separating fact from opinion. **The Veterinary Journal**, v. 202, p. 208-221, 2014.
- GOTTLIEB, S.; RAND, S. J. Remission in Cats: Including Predictors and Risk Factors. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 43, p. 245-249, 2013.
- GOTTLIEB, S.; RAND, J. S.; MARSHALL, R.; MORTON, J. Glycemic Status and Predictors of Relapse for Diabetic Cats in Remission. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, p. 184-192, 2015.
- GOTTLIEB, S.; RAND, J. Managing feline diabetes: current perspectives. **Veterinary Medicine: Research and Reports**, v. 9, p. 33-42, 2018.
- HAATAJA, L.; GURLO, T.; HUANG, C. J.; BUTLER, P. C. Islet amyloid in type 2 diabetes, and the toxic oligomer hypothesis. **Endocrine Review**, v. 29, p. 303-316, 2008.
- HALL, T.D.; MAHONY, O.; ROZANSKI, E.A.; FREEMAN, L.M. Effects of diet on glucose control in cats with diabetes mellitus treated with twice daily insulin glargine. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, p. 125-130, 2009.
- HEWSON-HUGHES, A. K.; GILHAM, M. S.; COLYER, A.; BUTTERWICK, R.; MILLER, A. T. Post-prandial glucose and insulin profiles following glucose-loaded meal in cats and dogs. **British Journal of Nutrition**, v. 106, p. 101-104, 2011.
- HOELMKJAER, M. K.; SPODSBERG, H. E.; BJORNVAD, R. C. Insulin treatment detemir in cats diabetics in a practical setting. **Journal of Feline Medicine and surgery**, v. 17, p. 144-151, 2015.
- HOSIE, M. J. et al. Feline Immunodeficiency ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and surgery**, v.11, 575-584, 2009.
- INZUCCHI, S.; BERGENSTAL, R.; FONSECA, V., et al. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 33, p. 62-69, 2010.
- JOHNSON, K. H.; O'BRIEN, T. D.; JORDAN, K.; WESTERMARK, P. Impaired glucose tolerance is associated with increased islet amyloid polypeptide (IAPP) immunoreactivity in pancreatic beta cells. **American Journal of Pathology**, v. 135, p. 245-250, 1989.
- JOHNSON, K.H.; O'BRIEN, T. D.; BETSHOLTZ, C.; WESTERMARK, P. Islet amyloid polypeptide: mechanisms of amyloidogenesis in the pancreatic islets and potential roles in diabetes mellitus. **Laboratory Investigation**, v. 66, p. 522-535, 1992.

KIRK, C. Feline diabetes mellitus: low carbohydrates versus high fiber? **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 36, p. 1297, 2006.

KLEY, S.; CASELLA, M.; REUSCH, C.E. Evaluation of long-term home monitoring of blood glucose concentrations in cats with diabetes mellitus: 26 cases (1999–2002). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 225, p. 261–266, 2004.

LAPPIN, M. L. **Segredos em medicina interna de felinos: respostas necessárias ao dia-a-dia em rounds, na clínica, em exames orais e escritos**. 1º ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.  
LEDERER, R.; RAND, J. S.; JONSSON, N. N. Frequency of feline diabetes mellitus and breed predisposition in domestic cats in Australia. **The Veterinary Journal**, p.179-254, 2009.

LI, L. O.; KLETT, E. L.; COLEMAN, R.A. Acyl-CoA synthesis, lipid metabolism and lipotoxicity. **Biochim. Biochimica et Biophysica Acta Molecular and Cell Biology of Lipids**, v.1801, p. 246-251, 2010.

LIMA, L.L.D. **Portal vet: A importância do manejo nutricional para o paciente nefropata 2018**. Disponível em: <http://portalvet.royalcanin.com.br/artigo.aspx?id=264>. Acesso em: 29 mar. 2020.

LINK, K. R. J. Feline Diabetes: Diagnostics and Experimental Modelling. **Doctoral thesis**, University of Queensland, 2001.

LINK, K. R. J.; RAND, J. S. Changes in blood glucose concentration are associated with relatively rapid changes in circulating fructosamine concentrations in cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 10, p. 583-592, 2008.

MARSHALL, R.; RAND, J. Treatment with insulin glargine results in higher remission rates than lente or protamine zinc insulins in newly diagnosed diabetic cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 19, p. 425, 2005.

MARSHALL, R.D.; RAND, J. S.; MORTON, J. M. Glargine and protamine zinc insulin have a longer duration of action and result in lower mean daily glucose concentration than lente insulin in healthy cats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 31, p. 205, 2008.

MARSHALL, R.; RAND, J. R.; MORTON, J. M. Treatment with glargine insulin improves glycemic control and results in a higher rate of noninsulin dependence than protamine zinc or lente insulins in newly diagnosed diabetic cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 10, p. 488-494, 2009/a.

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. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.11, p. 683-691, 2009/b.

MARTIN, G.J.; RAND, J.S. Control of diabetes mellitus in cats with porcine insulin zinc suspension. **Veterinary Record**, v. 161, p. 88–94, 2007.

MAZZAFERRO, E.M., GRECO, D.S., TURNER, A.S., FETTMAN, M.J. Treatment of feline diabetes mellitus using an alpha-glucosidase inhibitor and a low-carbohydrate diet. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 5, 183–189, 2003.

- MENDES, F. F.; RODRIGUES, F. D.; PRADO, L. C. Y.; ARAÚJO, G. E. Obesidade felina. **Enciclopédia biosfera**, Goiânia, v. 9, p. 1602-1624, 2013.
- MICHIELS, L.; REUSCH, C. E.; BOARI, A.; PETRIE, G.; MANDIGERS, P.; THOLLOT, I. G.; ROSENBERG, D.; MOONEY, C.; BONFANTI, U.; FONT, A.; SPARKES, A.; BEWIG, K.; CLERCX, C.; JENSEN, A. L.; HORSPOOL, L. J. I. Treatment of 46 cats with porcine lente insulin – A prospective, multicentre study. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 10, p. 439–451, 2008.
- MOURA, M. P.; CORGOZINHO, K. B.; CAVALCANTI, J. V. J.; SOUZA, H. J. M.;
- MUSCHNER, C. A.; VARELA, V. F.; HAZUCHOVA, K.; NIESSEN, M. J.; PÖPP, G. A. Diabetes mellitus remission in a cat with pituitary-dependent hyperadrenocorticism after trilostane treatment. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 4, p. 1-7, 2018.
- NELSON, R.W.; GRIFFEY, S.M.; FELDMAN, E.C.; FORD, S.L. Transient clinical diabetes mellitus in cats: 10 cases (1989–1991). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 13, p. 28–35, 1999.
- NIESSEN, S. J. M.; PETRIE, G.; GAUDIANO, F. Feline acromegaly: an underdiagnosed endocrinopathy? **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, p. 899-905, 2007/a.
- NIESSEN, S. J.; PETRIE, G.; GAUDIANO, F.; KHALID, M.; SMYTH, J. B.; MAHONEY, P.; CHURCH, D. B. Routine clinical pathology findings in feline acromegaly. In: **BSAVA Congress Proceedings Committee. Proceedings of the British Small Animal Veterinary Association (BSAVA) congress**. BSAVA, Gloucester, UK, Birmingham. p. 482, 2007/b.
- NIESSEN, S. J.; CHURCH, D. B.; FORCADA, Y. Hypersomatotropism, acromegaly, and Hyperadrenocorticism and feline diabetes mellitus. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 43, p. 319-350, 2013.
- NOLAN, C. J.; PRENTKI, M. The islet beta-cell: fuel responsive and vulnerable. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 19, p. 285–291, 2008.
- O'NEILL, D. G.; GOSTELOW, R.; ORME, C.; CHURCH, D. B.; NIESSEN, S. J.; VERHEYEN, K.; BRODBELT, D. C. Epidemiology of diabetes mellitus among 193,435 cats attending primary-care veterinary practices in England. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 30, p. 964-972, 2016.
- OSTO, M.; ZINI, E.; REUSCH, C. E.; LUTZ, T. A. Diabetes from humans to cats. **General and Comparative Endocrinology**, v. 182, p. 48-53, 2012.
- PRAHL, A.; GUPTILL, L.; GLICKMAN, N. W.; TETRICK, M.; GLICKMAN, L. T. Time trends and risk factors for diabetes mellitus in cats presents to veterinary teaching hospitals. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 9, p. 351-358, 2007.
- PRENTKI, M.; NOLAN, C. J. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. **Journal of Clinical Investigation**, v. 116, p. 1802–1812, 2006.
- QIN, H. L.; SU, Z. D.; HU, L. G.; DING, Z. X.; LIN, Q. T. Effect of early intrajejunal nutrition on pancreatic pathological features and gut barrier function in dogs with acute

pancreatitis. **Clinical Nutrition**, v. 21, p. 469-473, 2002.

RAND, J. S.; KINNAIRD, E.; BAGLIONI, A.; BLACKSHAW, J.; PRIEST, J. Acute stress hyperglycemia in cats is associated with struggling and increased concentration of lactate and norepinephrine. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 16, p. 123-132, 2002.

RAND, J. S.; FLEEMAN, L. M.; FARROW, H. A.; APPLETON, D. J.; LEDERER, R. Canine and feline diabetes mellitus: nature or nurture? **Journal of Nutrition**, v. 134, p. 207-208, 2004.

RAND, J. S.; MARSHALL, R. D. Diabetes mellitus in cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 35, p. 211, 2005.

RAND, J. S. Pathogenesis of feline diabetes. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 43, p. 221-231, 2013.

RAND, J. Diabetes melito em gatos. In: MOONEY, C.T.; PETERSON, M.E. **Manual de endocrinologia em cães e gatos**. 4ª Ed. São Paulo: Rocca, 2015. p. 160-176.

REUSCH, C. E. Feline Diabetes Mellitus. In: FELDMAN, E. C.; NELSON, W. N.; REUSCH, C. E.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C.; BEHREND, E. **Canine and Feline Endocrinology**. 4ª ed. St. Louis Missouri: Elsevier, 2015. p. 258-314.

ROOMP, K.; RAND, J. Detemir results in similar glycaemic control to glargine in diabetic cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, p. 566-572, 2009/a.

ROOMP, K.; RAND, J. Intensive blood glucose control is safe and effective in diabetic cats using home monitoring and treatment with glargine. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, p. 668-682, 2009/b.

ROOMP, K.; RAND, J. Evaluation of detemir in diabetic cats managed with a protocol for intensive blood glucose control. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 14, p. 566-572, 2012.

SCHEUNER, D.; KAUFMAN, R. J. The unfolded protein response: a pathway that links insulin demand with beta-cell failure and diabetes. **Endocrine Review**, v. 29, p. 631, 2008.

SCOTT-MONCRIEFF, J. C.; MOORE, G. E.; COE, J.; LYNN, R. C.; GWIN, W.; PETZOLD, R. Characteristics of commercially manufactured and compounded protamine zinc insulin. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 240, p. 600-605, 2012.

SIEBER-RUCKSTUHL, N.S.; KLEY, S.; TSCHUOR, F.; ZINI, E.; OHLERTH, S.; BORETTI, F.S.; REUSCH, C.E. Remission of diabetes mellitus in cats with diabetic ketoacidosis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 22, p. 1326-1332, 2008.

SMITH, R. J.; VRONO, Z.; RAPOPORT, S. G.; TUREK, M. M.; CREEVY, E. K. A survey of southeastern United States veterinarians' preferences for managing cats with diabetes mellitus. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 14, p. 716, 2012.

SPARKES, H. A.; CANNON, M.; CHURCH, D.; FLEEMAN, L.; HARVEY, A.; HOENIG, M.; PETERSON, E. M.; REUSCH, E. C.; TAYLOR, S.; ROSENBERG, D. ISFM Consensus

Guidelines on the Practical Management of Diabetes Mellitus in Cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 17, p. 235–250, 2015.

STEINER, J. M.; WILLIAMS, D. A. Feline exocrine pancreatic disorders. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 29, p. 551-575, 1999.

THOMPSON, K. A.; PARNELL, N. K.; HOHENHAUS, A. E. Feline exocrine pancreatic insufficiency: 16 cases (1992-2007). **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, p. 935, 2009.

TILLEY, L. P.; JUNIOR, F. W. K. S. **Consulta Veterinária em 5 Minutos: Espécies Canina e Felina**. 3 Ed. São Paulo: Manole, 2008.

TSCHUOR, F.; ZINI, E.; SCHELLENBERG, S.; WENGER, M.; KAUFMANN, K.; FURRER, D.; LUTZ, T.A.; REUSCH, C.E. Remission of diabetes mellitus in cats cannot be predicted by the arginine stimulation test. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 25, p. 83–89, 2011.

VARONIN, J. Characterization of GFAP+ Islet Glial Cells. **Doctoral Dissertation**, University of California, San Francisco, CA. 2016.

WARREN, M. L.; CHAYKIN, L. B.; JABBOUR, S.; SHEIKH ALI ALI; HANSEN, T. C.; NIELSEN, T. S. S.; NORWOOD, P. Insulin degludec 200 Units / mL is associated with a lower frequency of injection and improved patient-reported outcomes compared with insulin glargine, 100 Units / mL in patients with type 2 diabetes requiring doses high insulin levels. **Diabetes Clinical**, v. 35, p. 90-95, 2017.

WEAVER, K.E.; ROZANSKI, E.A.; MAHONY, O.M.; CHAN, D.L.; FREEMAN, L.M. Use of glargine and lente insulins in cats with diabetes mellitus. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, p. 234–238, 2006.

XENOULIS, P. G.; STEINER, J. M. Current concepts in feline pancreatitis. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 23, p. 185-192, 2008.

ZINI, E.; OSTO, M.; FRANCHINI, M.; Hyperglycaemia but not hyperlipidaemia causes  $\beta$  cell dysfunction and  $\beta$  cell loss in the domestic cat. **Diabetologia**, v. 52, p. 336-346, 2009.

ZINI, E.; HAFNER, M.; OSTO, M.; FRANCHINI, M.; ACKERMANN, M.; LUTZ, T.A.; REUSCH, C.E. Predictors of clinical remission in cats with diabetes mellitus. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, p. 1314–1321, 2010/a.

ZINI, E.; OSTO, M.; MORETTI, S.; FRANCHINI, M.; KOOK, P. H.; LUTZ, H.; GUSCETTI, F.; PERREN, A.; HOELZLE, L. E.; ACKERMANN, M.; LUTZ, T. A.; REUSCH, C. E. Hyperglycaemia but not hyperlipidaemia decreases sérum amylase and increases neutrophils in the exocrine pâncreas of cats. **Research in Veterinary Science**, v. 89, p. 20-26, 2010/b.

ZORAN, D. L.; RAND, J. S. The Role of Diet in the Prevention and Management of Feline Diabetes. **Vet Small Anim**, v. 43, p. 233-243, 2013.

ZRAIKA, S.; HULL, R.; VERCHERE, C.; CLARK, A.; POTTER, K. J.; FRASER, P. E.; RALEIGH, D. P.; KAHN, S. E. Toxic oligomers and islet beta cell death: guilty by

association or convicted by circumstantial evidence? **Diabetologia**, v. 53, p. 1046-1056, 2010.