

DIABETES MELLITUS¹

Introdução

As funções corporais são reguladas por dois principais sistemas: o nervoso e o hormonal (endócrino). Em geral o sistema endócrino trata do controle das funções metabólicas, da velocidade das reações químicas nas células, do transporte das substâncias através das membranas celulares e outros aspectos do metabolismo celular. O hormônio é uma substância química secretada nos líquidos corporais que exerce efeito fisiológico de controle sobre outras células do corpo.

Os hormônios se combinam a receptores hormonais no interior da célula ou na superfície da membrana celular. A combinação hormônio-receptor desencadeia uma cascata de reações. A maioria desses receptores é protéica e são bastante específicos a um hormônio individual. Em estado não-ligado os receptores geralmente estão inativos, assim como seus mecanismos intracelulares relacionados. Em outros casos, os receptores quando não-ligados é que estão na forma ativa, sendo inibidos quando ocorre a fixação do hormônio.

A ativação dos receptores ocorre de modo distinto, podendo ocorrer por alteração da permeabilidade da membrana celular, ativação do sistema segundo mensageiro (AMP cíclico) ou ativação dos genes da célula.

Do ponto de vista funcional, o pâncreas é considerado uma glândula dupla, isto é endócrina e exócrina. Ele é composto por dois tipos teciduais, os ácinos e as ilhotas de Langerhans. O pâncreas exócrino juntamente aos vasos e nervos associados corresponde a mais 98% da massa total do órgão, restando apenas 1 a 2% correspondente ao tecido glandular.

Os ácinos secretam suco digestivo ao duodeno. As ilhotas de Langerhans são cordões e aglomerados irregulares de células capilares secretoras de hormônios que controlam o metabolismo energético. Nelas foram identificados quatro tipos celulares, a célula alfa secretora de glucagon, beta de insulina, delta de somatostatina e células F secretoras de polipeptídeo pancreático. Uma disfunção que envolva qualquer dessas linhagens celulares resulta no excesso ou deficiência do respectivo hormônio na circulação.

Em cães e gatos, o pâncreas se divide em lobo direito e esquerdo com um pequeno corpo central onde os corpos se unem. Apresenta dois sistemas de ductos que se intercomunicam, o ducto pancreático (ducto de Wirsung) que se abre adjacente à papila duodenal principal; e o

¹ Seminário apresentado pela aluna THÁISE LAWALL na disciplina TRANSTORNOS METABÓLICOS DOS ANIMAIS DOMÉSTICOS, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no segundo semestre de 2012. Professor responsável pela disciplina: Félix H. D. González.

ducto pancreático acessório (ducto Santorini) que se abre na papila duodenal menor, levemente distal a papila duodenal principal. Alguns cães têm apenas o ducto pancreático acessório. A maioria dos gatos tem apenas o ducto pancreático, que se funde ao ducto biliar antes de se abrir a papila duodenal principal. Em torno de apenas 20% dos gatos apresenta também o ducto pancreático acessório.

Em relação às fronteiras anatômicas, o pâncreas está intimamente associado ao estômago, fígado e duodeno. O corpo do órgão fica na curvatura da parte cranial do duodeno. O lobo direito fica no mesoduodeno e acompanha o duodeno descendente, podendo estender-se até o ceco. O lobo esquerdo fica na parede profunda do omento maior e acompanha a porção pilórica do estômago, à esquerda.

A insulina é um polipeptídeo que promove a entrada de glicose na maioria das células corporais. Para exercer sua ação precisa ligar-se a uma proteína receptora na membrana celular. Os receptores insulínicos são regulados pela concentração de insulina em um mecanismo chamado de *down-regulation*. Ao aumentar o nível de insulina no sangue, decai o número de receptores. É o receptor ativado que provocará os efeitos subsequentes.

Os efeitos finais da estimulação insulínica são o aumento da permeabilidade à glicose de 80% das células do corpo, entre elas as musculares e adiposas; maior permeabilidade da membrana celular a diversos aminoácidos, íons de potássio, íons de magnésio e íons de fosfato além da alteração dos níveis de atividade de outras enzimas.

A insulina e o glucagon mantêm a concentração de glicose no sangue. A insulina através da ação hipoglicêmica enquanto que o glucagon promove o aumento de glicose sanguínea por estímulo da glicogenólise e da gliconeogênese hepáticas. A somatostatina inibe a liberação de ambos.

A insulina tem como principal alvo de ação o fígado, músculo e células adiposas. É um hormônio anabólico, favorecendo a síntese de proteínas, glicogênio e triglicérides. Ela favorece a glicólise ao aumentar a atividade das enzimas envolvidas nesse processo e reduz a ativação das enzimas envolvidas na gliconeogênese. Ao atuar no metabolismo de carboidratos, aumenta a síntese de glicogênio e inibe a glicogenólise. Enquanto que glucagon, catecolaminas, glicocorticóides e o hormônio do crescimento (GH) são catabólicos.

No cão e no gato, o distúrbio mais observado no pâncreas endócrino é a diabetes mellitus (DM). É uma patologia que vem aumentando sua incidência devido ao modo de vida dos animais na atualidade, que apresentam sobrepeso, decréscimo das atividades físicas, maior estresse psicológico e maior expectativa de vida. O termo DM engloba vários transtornos metabólicos caracterizados por hiperglicemia e glicosúria, resultado da deficiência de insulina e responsável pela manifestação clínica da doença. Seja essa deficiência absoluta ou relativa. A DM acomete cavalos, vacas, ovelhas e porcos, mas é de maior incidência em cães e gatos. A gravidade dos sintomas estará diretamente relacionada ao grau de hiperglicemia. E é somente

quando esses sinais se tornam evidentes aos proprietários que eles procuram auxílio médico veterinário.

Metabolismo de glicídeos

A glicose é obtida pela dieta e também pela glicogenólise e gliconeogênese, vias metabólicas mediante as quais o organismo mantém a glicemia. Glicogenólise é a degradação enzimática do glicogênio para obtenção de glicose. Gliconeogênese é a síntese de glicose a partir de diferentes metabólitos precursores.

A glicose é armazenada no fígado e na musculatura na forma de glicogênio. Os animais jovens apresentam mais glicogênio que os adultos. Assim como os animais monogástricos têm mais glicogênio hepático que os ruminantes. O glicogênio da musculatura esquelética corresponde a 1% da massa muscular e não serve como fonte de glicose sanguínea. No músculo ele é utilizado como reserva energética para a contração muscular.

O glicogênio pode ser enzimaticamente degradado para a obtenção de glicose e essa entrar na rota oxidativa e então obter energia. Essa produção de glicose pelo glicogênio é a glicogenólise. A adrenalina e o glucagon atuam sobre o fígado ativando as enzimas responsáveis pela degradação do glicogênio. Enquanto que a insulina inibe a gliconeogênese pela inativação dessas enzimas e ativação de outras enzimas sintetizantes de glicogênio.

No fígado o glicogênio constitui a única reserva para a manutenção da glicemia. Ele é o único órgão que pode “exportar” glicose na forma livre ao sangue. A gliconeogênese ocorre no fígado, incluindo todas as vias metabólicas destinadas à síntese de glicose a partir de piruvato, lactato, propionato, glicerol ou aminoácidos. A conversão de piruvato em glicose é a via central da gliconeogênese.

Nos ruminantes, a gliconeogênese ocorre através de produtos de fermentação microbiana final dos glicídeos no rúmen. O propionato é um ácido graxo volátil resultado da fermentação microbiana ruminal. Nos ruminantes ele é a principal fonte de glicose.

O glicerol é produzido através da lipólise dos triglicerídeos no tecido adiposo, onde não pode ser metabolizado. Ele é levado até o fígado pelo sangue, onde então poderá ingressar na via gliconeogênica.

O lactato é produzido no eritrócito e na musculatura esquelética como resultado final da glicólise anaeróbica. Através da corrente sanguínea chega ao fígado onde é metabolizado em piruvato. O piruvato, por sua vez, entra na mitocôndria e dá continuidade a gliconeogênese.

Os aminoácidos seguem a via gliconeogênica como intermediários no ciclo de Krebs ou como piruvato. De acordo com a rota metabólica o aminoácido será glicogênico ou cetônico. A rota de síntese de glicose a partir de aminoácidos é a de maior importância nos carnívoros.

O controle da secreção de insulina é mediado pelos níveis de glicose sanguínea. As células beta do pâncreas respondem positivamente ao estímulo da glicose, aminoácidos, ácidos graxos e corpos cetônicos. Nos ruminantes, os ácidos graxos voláteis são fonte estimuladora insulínica.

Classificação da diabetes mellitus

São reconhecidos dois tipos de DM nos cães e gatos com base no tipo de resposta a insulina frente à administração de glicose. O paciente DM insulino-dependente (ID) e o paciente DM não insulino-dependente (NID).

A classificação da DM em tipo I ou II é mais aplicada aos humanos, pois ocorre com base nos mecanismos fisiopatológicos e alterações patogênicas que acometem as células beta. A DM tipo I ocorre devido à destruição ou perda das células beta com uma insuficiência insulínica completa, progressiva, eventual e gradual. A DM II decorre da resistência insulínica e de células beta disfuncionais; onde a quantidade secretada de insulina pode estar aumentada, diminuída ou normal e independente disso, a quantidade de insulina é insuficiente para superar a resistência insulínica no tecido periférico. Entende-se por resistência insulínica quando uma quantidade normal de insulina produz uma resposta subnormal por problemas de interação insulina-receptor.

O paciente DMNID pode ser comparado ao diabético tipo II, podendo ser inicialmente tratado com dietas específica e hipoglicemiantes orais, os quais objetivam estimular as células beta. Porém, é importante manter esse paciente sob observação porque é provável que essa DMNID (por uma deficiência relativa de insulina) preceda uma DMID (deficiência absoluta de insulina).

A doença nas ilhotas pode variar entre moderada a grave, progressiva ou estática. Por isso que alguns animais diabéticos podem flutuar de uma DMNID para uma DMID, bem como no sentido contrário, á medida em que a gravidade da resistência insulínica e do prejuízo da função das células beta aparece e desaparece. A capacidade do pâncreas em secretar insulina depende da gravidade da doença nas ilhotas, a resposta dos tecidos à insulina que é variável e a ocorrência de outras patologias concomitantes as quais afetam a necessidade insulínica, a dosagem e a regulação diabética.

O paciente DMID pode ser comparado ao diabético tipo I, onde o baixo nível de insulina não promove resposta frente administração de glicose. Como a perda da função da célula beta é irreversível, são animais que necessitam terapia insulínica para sobreviverem. A maior parte dos pacientes está neste estágio no momento do diagnóstico.

A DM felina é bastante parecida com a DM tipo II humana, em 80 a 95% dos casos, caracterizadas por deficiência absoluta ou relativa de insulina, associado a resistência a insulina. Apenas cerca de 5 a 20% dos gatos apresentaram outro tipo de DM.

Etiologia e fisiopatogenia

A etiologia da DM nos cães não foi caracterizada, mas sem dúvida é multifatorial. Entre os fatores potenciais predisponentes estão a predisposição genética, destruição imunomediada das células beta, agentes infecciosos, obesidade, estresse, pancreatite, doenças concomitantes que causem efeitos antagônicos hormonais (hiperadrenocorticismo, diestro, acromegalia); fármacos (glicocorticóides), doenças concomitantes (insuficiência renal ou cardíaca), hiperlipidemia e amiloidose das ilhotas. Considera-se as raças Samoyedo, Lhasa Apso, Poodle, Schnauzer e Pinscher mais predispostas.

O estresse é um importante fator para que um diabético latente se transforme em um enfermo com sintomatologia evidente, pois provoca a deficiência dos mecanismos glicorregulatórios. Essa relação entre estresse e DM reside na inter-relação dos hormônios cortisol, glucagon, GH e adrenalina.

Acredita-se que 50% dos cães apresenta anticorpos (AC) contra as células beta o que ampara a existência de uma auto-imunidade humoral. O componente hereditário observado nos humanos ainda não foi confirmado nos animais.

Também está relatada aplasia ou hipoplasia das ilhotas e ausência absoluta congênita das células beta. A degeneração de células beta e suas proteínas se tornarem alvo da destruição imunomediada, o que são fatores menos severos que podem predispor o cão adulto a DM frente a fatores ambientais de risco.

A infiltração linfocitária é um achado raro nos cães, mas comum nos bovinos e nos humanos com DM tipo I. É provável que ocorra a infiltração leucocitária nas ilhotas no início do processo auto-imune não estando mais presente no momento do óbito. Nos bovinos, a sequela da febre aftosa é outro fator predisponente, pois o vírus danifica as células beta-pancreáticas.

Em relação aos fatores predisponentes nos gatos destaca-se a obesidade e o sedentarismo, além da deposição de amilóide específico nas ilhotas. Embora a maioria dos gatos seja insulino-dependente, uma porção deles apresenta remissão da doença em algum período, principalmente se os fatores predisponentes forem resolvidos.

A obesidade, excesso de gordura corporal suficiente para prejudicar as funções fisiológicas do organismo, é um fator de risco para o desenvolvimento da DM, pois causa uma resistência insulínica reversível. A resistência ocorre devido a regulação dependente dos receptores da

insulina, afinidade prejudicada do receptor de ligação da insulina e aos efeitos após o receptor na ação da insulina. Mesmo que a obesidade cause resistência insulínica também nos cães, poucos estudos sugerem que esse tipo de DM seja prevalente neles, diferente do que ocorre em humanos e gatos.

Ainda em relação aos efeitos deletérios da obesidade sobre a sensibilidade à insulina, os ácidos graxos livres reduzem a captação de glicose muscular e a secreção de insulina, ao mesmo tempo em que aumentam a produção de glicose pela via hepática. Também diminuem a fosforilação de mensageiros intracelulares o que resulta na menor resposta a insulina.

A DMID é a forma mais comum e mais clinicamente identificada. Caracteriza-se por hipoinsulinemia permanente, necessitando terapia insulínica exógena. A etiologia não está bem caracterizada, mas é multifatorial. A destruição imunomediada das ilhotas pode desempenhar importante papel no desenvolvimento do DMID devido à formação dos auto AC.

A etiopatogenia da DMNID também é multifatorial. A intolerância aos carboidratos induzida pela obesidade representa um fator causal potencial em cães e gatos, mas o componente genético relacionado a resistência periférica a insulina recebe destaque.

No caso da resistência hepática à insulina, é induzida em potencial pelo aumento das concentrações séricas dos ácidos graxos livres na circulação portal, resultando no excesso de produção de glicose hepática e assim hiperglicemia pós-prandial persistente. A resistência muscular a insulina leva a diminuição da captação muscular de glicose após as refeições. Esses eventos explicam os pontos principais da patogênese, pois a secreção de insulina diminuída provoca uma intolerância à glicose na DMNID. Alguns gatos diabéticos conseguem recuperar-se da doença seguindo dieta e perda de peso, porém a restrição dietética em gatos obesos precisa ser gradual para evitar lipidose hepática.

É a deficiência insulínica a responsável pela manifestação clínica da DM, pois provoca uma reduzida utilização tissular da glicose, dos aminoácidos e dos ácidos graxos. A glicose obtida na dieta, através da gliconeogênese hepática e da glicogenólise acumula-se na circulação causando hiperglicemia.

A glicosúria ocorre devido à hiperglicemia que ultrapassa os valores de capacidade das células tubulares renais em reabsorver a glicose pelo filtrado glomerular. A glicosúria ocorrerá nos cães quando a glicemia exceder 180 a 220 mg/dL e quando exceder a 200 a 320 mg/dL nos gatos. A poliúria é resultado da diurese osmótica provocada pela glicosúria. A polidipsia será compensatória a poliúria, visando evitar uma desidratação.

A menor utilização tissular periférica da glicose resulta em degradação de proteínas musculares e lipídeos do tecido adiposo causando aumento de aminoácidos e ácidos graxos livres para a produção, por via hepática, de glicose. Pois o organismo tenta compensar a inanição percebida, ocorrendo uma hiperlipidemia.

Esta condição catabólica provoca a perda de peso. Pois os ácidos graxos não são precursores diretos para a gliconeogênese, assim são utilizadas as proteínas de reserva (musculares) como precursoras. Como consequência do simultâneo catabolismo de gordura e catabolismo protéico ocorre perda de peso e aumento das concentrações de uréia sanguínea e urinária. As concentrações relativamente elevadas de glucagon, cortisol e GH que ocorrem na DM contribuem para o catabolismo protéico e gliconeogênese.

Como na DMNID não ocorre catabolismo protéico para gliconeogênese, a hiperglicemia não é acompanhada de cetose nem uremia porque a relação insulina e glucagon não está diminuída, não ocorrendo dessa forma o acentuado estímulo a lipólise como ocorre na DMID.

A incapacidade da glicose entrar nas células do centro da saciedade na região ventromedial do hipotálamo promove uma incapacidade em impedir a fome, ocorrendo polifagia. Pois quanto menos glicose entra nessas células, maior é a sensação de fome. O contrário é verdadeiro.

A degradação de triglicerídeos aumenta de forma progressiva na medida em que mais deficiente está a insulina. Como consequência da lipólise ocorre a exagerada liberação de ácidos graxos e ocorrência de beta-oxigenação no fígado, aumentando a acetil-CoA. Ela ainda é agravada pela ação inibitória dos ácidos graxos sobre a enzima citrato sintetase, que é a primeira enzima do ciclo de Krebs e que é fundamental para a oxidação completa da acetil-CoA, além da pouca disponibilidade de oxalacetato (proveniente da glicose). Desta forma a acetil-CoA precisa seguir outras rotas metabólicas.

A exagerada mobilização de gordura periférica (triglicerídeos) e liberação de ácidos graxos na circulação provoca acúmulo de gordura no fígado causando hepatomegalia e lipidose hepática, principalmente nos gatos. A hiperlipidemia, decorrente do aumento dos triglicerídeos, é exacerbada pelo impedimento de entrar na célula adiposa, pois a lipogênese não está acontecendo.

A cetoacidose decorre do acúmulo de acetil-CoA que provoca um aumento na produção de colesterol e corpos cetônicos (acetoacetato, beta-hidroxiacetato e acetona). Os corpos cetônicos se acumulam no sangue e podem provocar uma acidose metabólica. O acetoacetato e acetona são excretados pela urina e pulmões, conferindo assim o odor característico à urina e ao hálito do paciente diabético, uma vez que a acetona é volátil na temperatura corporal. Os corpos cetônicos induzem a cetoacidose e perda de ácidos pela urina com perda simultânea de sódio (Na) e potássio (K), visto que os ácidos são eliminados como sais. Logo, uma hipercalcemia pode ocorrer.

A acidose causada pelos corpos cetônicos é exacerbada pela redução do ânion bicarbonato, dificultando o processo compensatório. Por outro lado, o uso de corpos cetônicos pelos tecidos periféricos está diminuído, aumentando mais ainda sua concentração sanguínea. A acidose aumenta a concentração de hidrogênio que quando em excesso, entra nas células e desloca o potássio (K) do meio intra para o meio extracelular. Com a saída de K, ocorre entrada de sódio nas

células. Frente à desidratação com acidose, pode ocorrer hipercalemia, mesmo no déficit global de K. No caso da DMNID a hiperlipidemia é basicamente decorrente do aumento de triglicerídeos sem aumento de ácidos graxos livres.

Apresentação clínica

A prevalência maior de DM é em cães e gatos com idade entre sete e dez anos, do sexo feminino. A DM juvenil é rara, ocorre em cadelas menores de um ano de idade.

Relatos de polidipsia, poliúria, polifagia e perda de peso são os principais. Sendo que poliúria e polidipsia não se desenvolvem até que ocorra glicosúria. Ocasionalmente a busca por atendimento é pela cegueira súbita devido à catarata ou pelo fato do animal urinar dentro de casa. A tabela abaixo lista, em ordem de aparecimento, os sinais clínicos de maior prevalência.

Prevalência dos sinais clínicos na diabetes mellitus

Sinal clínico	Prevalência (%)
Poliúria	85,7
Polidipsia	64,3
Perda de peso	50,0
Anorexia	35,7
Vômitos	35,7
Polifagia	28,6
Apatia	28,6
Catarata / cegueira súbita	21,4
Outros	14,3

A diabetes sem cetoacidose não apresenta um exame clínico com conclusões clássicas. Clinicamente observa-se um animal fraco. Gatos podem apresentar posição plantígrada e outros sinais neurológicos.

Sempre investigação quanto a doenças concomitantes, que são frequentes na DM; uso de drogas diabetogênicas (glicocorticóides, progestágenos); dieta e ocorrência de cio recente (há menos de dois meses) devem ocorrer, pois são fatos que podem desencadear o início da doença.

Diagnóstico

Primeiramente a identificação de sinais clássicos da DM (poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso) associados a evidências de hiperglicemia, em jejum, persistente e glicosúria se

faz necessária. São alterações facilmente observadas devido ao fato de que todos os cães e gatos diabéticos apresentam hiperglicemia em jejum e glicosúria ao diagnóstico, pois costumam ser levados ao atendimento apenas frente a exacerbação de sinais clínicos.

Uma avaliação laboratorial mínima com hemograma, bioquímica sérica, urinálise com cultura bacteriana devem ser realizados nos pacientes diabéticos não cetóticos. É sugerida a mensuração da progesterona sérica no caso do paciente ser uma cadela inteira. Uma ultrassonografia abdominal é sugerida para verificar a ocorrência de pancreatite, piometrite, anormalidades hepática ou urinária.

Os resultados do hemograma são geralmente normais, uma leve policitemia poderá ser observada se uma desidratação estiver presente.

A prevalência e a gravidade das anomalias identificadas na bioquímica são dependentes da duração da DM sem o tratamento e da presença de doenças concomitantes.

A glicemia estará acima dos valores de referência. Valor superior a 200 mg/dL já pode ser considerado diagnóstico positivo na ausência de fatores complicantes. Para confirmar a hiperglicemia persistente pode ser feita dosagem de fructosamina ou hemoglobina glicosada, proteínas glicosadas do sangue que informam sobre a glicemia das últimas três e seis semanas, respectivamente.

Em relação aos demais parâmetros, na ausência de outras doenças, a bioquímica costuma não apresentar alterações. Quando ocorrem, as principais observadas são o aumento de colesterol, de fosfatase alcalina (FA), gama glutamil transferase (GGT) e alanina aminotransferase (ALT).

A avaliação da função hepática deve ser feita nos pacientes diabéticos visando avaliar lesão nos hepatócitos (através da dosagem de ALT e AST), capacidade da síntese hepática (através da avaliação dos valores albumina e fibrinogênio) e o sistema biliar (FA, GGT e bilirrubinas).

A elevação de FA, e ALT é decorrente da lipomobilização que gera acúmulo de corpos cetônicos ou pela deposição de gordura no fígado causando uma lipidose hepática. Se FA maior que 500 UI/L a possibilidade de hiperadrenocorticism (HAC) concomitante deve ser investigada, ainda mais se outras alterações compatíveis com essa patologia estiverem presentes.

A hiperlipidemia é comum no paciente diabético não tratado, justamente pela elevação de triglicerídeos, colesterol, lipoproteínas e ácidos graxos livres sanguíneos e diminuição da lipólise. No cão, o aumento de colesterol costuma ser menos severo que o aumento dos triglicerídeos, apesar de atingir valores de 700 mg/dL. Sabe-se que colesterol com valores superiores a 750 mg/dL predispõe cães a arterosclerose, e nesse estado os torna cinquenta vezes mais susceptíveis ao desenvolvimento da DM.

A creatinina e uréia sanguíneas permanecem dentro dos parâmetros esperados naqueles com DM controlada. Se uréia levemente elevada pode ser devido ao catabolismo protéico. Se

creatinina e ureia estão aumentados pode ser devido a uremia pré-renal secundária, a desidratação ou por problemas renais primários. A avaliação da densidade urinária auxilia na diferenciação da uremia pré ou renal.

Na urinálise, as anormalidades coerentes com a DM são glicosúria, cetonúria, proteinúria e bacteriúria (associada ou não a piúria e hematória). A glicosúria ocorre porque os túbulos renais não são capazes de reabsorver toda a quantidade de glicose filtrada no néfron.

Apesar da nefropatia diabética não ser de alta ocorrência, a proteinúria deve ser investigada quanto a infecção do trato urinário ou dano glomerular (ruptura da membrana basal). Lipúria, presença de gotículas de gordura no sedimento urinário, pode ocorrer e é decorrente da doença degenerativa dos túbulos renais. Geralmente cães com DM não complicada apresentam glicosúria sem cetonúria, apesar de que vestígios de cetona podem ser observados.

A avaliação do pH urinário não é útil para detecção de acidose porque só ocorre variação em casos extremos. A presença e a gravidade da cetonúria devem ser consideradas durante interpretação em relação à densidade urinária.

Mesmo com poliúria e polidipsia a densidade urinária fica em torno 1,025 e 1,035. Valores superiores podem ocorrer devido a presença da glicose. Densidade inferior a 1,020 sugere doença concomitante que cursa com poliúria ou polidipsia, como HAC ou insuficiência renal. Devido à alta prevalência de infecção, a urina deverá ser coleta por método séptico e submetida a cultura bacteriana e testes de sensibilidade.

Pacientes com alta concentração de cetonas no exame químico urinário devem ser avaliados quanto a sinais como letargia, vômitos, diarreia e desidratação, pois podem estar iniciando um quadro de cetose diabética.

A determinação dos níveis séricos de insulina não é rotineira na avaliação do cão e gato diabéticos. Justifica-se o fato pelos pacientes apresentarem concentração sérica de insulina basal baixa ou indetectável, sem resposta ao desafio com glicose ou glucagon. Outro motivo é a baixa relação custo-benefício e o fato das concentrações terapêuticas para cães e gatos estarem mal definidas. Assim, a diferenciação definitiva em ser ou não dependente insulínico é feita de forma retrospectiva, avaliando o paciente após algumas semanas de tratamento. Onde a decisão entre o uso de insulina ou apenas fármacos hipoglicemiantes se baseia na gravidade dos sinais clínicos, saúde geral e ausência da cetoadidose.

O teste de tolerância à glicose (TTG) é outro método de auxílio diagnóstico que determina a capacidade de um indivíduo em manter a glicemia em homeostase. O teste baseia-se em fornecer uma sobrecarga de glicose em um curto período, pela VO (75 a 100 g ou 4 g/kg) ou EV (0,5 g/kg), quantificando o tempo necessário para a glicemia retomar a seus níveis basais, estabelecida pela coleta que antecede a administração de glicose. Nos monogástricos é necessário um jejum de 16 a 24 horas antes da prova.

Com o TTG consegue se estabelecer de forma indireta o desaparecimento (*clearance*) da glicose no plasma. O processo depende de três fatores: resposta secretora de insulina, capacidade de a glicose induzir a seu metabolismo pela sua captação pelos tecidos ou supressão de produção de glicose hepática e capacidade da glicose em induzir ao sua metabolização e inibir maior liberação de glicose hepática.

O que se espera em monogástricos após a administração de glicose são alterações que ocorrem de forma trifásica. A taxa de absorção intestinal de glicose deve ser maior que a de captação celular pelos diferentes tecidos, os níveis glicêmicos se elevam atingindo um pico em 30 a 60 minutos após a administração. Essa hiperglicemia e o estímulo dos hormônios gastrointestinais e do glucagon desencadeiam a liberação de insulina. Após, o nível glicêmico começa a diminuir decorrente da liberação de insulina pelo pâncreas. Fase em que a taxa de remoção da glicose do sangue é maior que a taxa de absorção intestinal dos carboidratos. Assim, segue a queda da glicemia até que se atinja uma hipoglicemia temporária com retomada dos valores iniciais em seguida.

Para adequada avaliação desses parâmetros, nos monogástricos as coletas devem ocorrer uma antes da administração de glicose, duas horas após e mais três amostras pós-prandiais com intervalo de 1 hora.

No animal sadio, o valor máximo de glicemia em 30-60 minutos após a administração de glicose é de 140 mg/dL. A glicemia deve retomar seu parâmetro de normalidade em 2 a 3 horas. Altos valores glicêmicos persistentemente em 2 horas após a administração de glicose podem ser indicativos de diabetes.

No TTG em paciente DMNID também ocorre intolerância a glicose mesmo que os níveis de insulina estejam normais ou até elevados, o que significa que o hormônio está inativo por deficiência ou bloqueio dos seus receptores, reduzida atividade, estrutura molecular da insulina alterada ou outras causas ainda não estabelecidas.

Nos ruminantes o TTG é feito com a administração venosa de glicose na dose de 0,5 g/kg administradas em menos de 30 segundos para evitar uma diurese osmótica. Nesses animais as coletas ocorrem antes de administração glicose e mais quatro coletas a cada 15 minutos e outras quatro a cada 30 minutos ou aos 5, 15, 30, 45, 60 minutos pós-administração.

Como avaliação final do paciente o considera-se com tolerância diminuída ou intolerância na elevação excessiva da glicemia e demorado retorno aos níveis normais, ocorrente nos diabéticos. Tolerância normal é quando ocorre o aumento da glicemia, mas o retorno aos níveis normais aconteceu em torno de 2 horas. Os dados obtidos são aplicados em um gráfico semilogarítmico, onde o eixo “y” corresponde à concentração de glicose e o “x” ao tempo decorrido desde a administração, em minutos.

É importante aplicar o TTG apenas em indivíduos saudáveis, pois quando a saúde estiver comprometida os resultados podem não refletir um real metabolismo da glicose. Cuidados na

dose de administração de glicose para não provocar um teste falso positivo frente a altas quantidades de glicose administradas, fora do padrão estipulado.

Alguns autores consideram o TTG sensível, mas não necessariamente específico para determinar o funcionamento das células beta, visto que é influenciado por variáveis como dieta e estresse.

Tratamento

O maior objetivo que se deve ter em mente no controle do diabético é a abolição dos sinais clínicos secundários a hiperglicemia e a glicosúria e evitar as complicações associadas a doenças. O controle limitado da glicemia é mais aplicado no tratamento e controle da diabetes humana. Porém, limitar as flutuações da glicemia mantendo-a próxima aos valores normais auxiliará a minimizar a severidade dos sinais clínicos, na prevenção de complicações associadas a DM não controlada e a evitar episódios de hipoglicemia, complicação séria e potencialmente fatal, geralmente causada por overdose insulínica. No que refere-se a insulino-terapia, como hiperglicemia promove danos menos severos que a hipoglicemia, o ideal é iniciar sempre com a menor dose da insulina.

Nos cães, assim que diagnosticada a diabetes deve ser dado início a insulino-terapia, pois são pacientes DMID. A exceção dessa conduta será frente a suspeita de patologia ou distúrbio antagonista da insulina concomitante, como diestro nas cadelas. Em relação aos gatos, é ideal primariamente diferenciar se o paciente é DMID ou DMNID visto que muitos não insulino-dependentes respondem bem ao uso de hipoglicemiantes orais e dieta.

A terapia inicial deve proporcionar adequada concentração de insulina para a normalização do metabolismo intermediário, restaurar perdas líquidas e eletrolíticas, correção da acidose e identificação dos fatores precipitantes. O valor glicêmico pode demorar de 36 a 48 horas para retomar ao normal.

No cão diabético, além da terapia insulínica apropriada, dieta, exercícios e controle de outros distúrbios concomitantes (infecciosos, inflamatórios, neoplásicos e hormonais) compõem a conduta médica.

O efeito do tratamento em pacientes DMID é rápido e progressivo, provavelmente pela presença de células beta residuais. Porém, em torno de 3 a 6 meses do início da terapia acaba requerendo doses de insulina cada vez maiores.

A insulina de ação intermediária, NPH, é a primeira escolha para o estabelecimento do controle glicêmico em cães diabéticos. Seu efeito, pela via SC inicia entre 30 minutos a 2 horas, com efeito máximo entre 2 e 10 horas e duração de efeito de 6 a 18 horas. Por isso que

inicialmente está indicada a avaliação da glicemia no momento da administração, em 3, 6 e 9 horas após.

Algumas referências também sugerem o uso da insulina de ação lenta como opção para o tratamento do cão diabético. De qualquer forma, inicialmente, mensurações seriadas de glicemia são indicadas buscando identificar e evitar uma hipoglicemia. Se o nadir de glicose for maior que 150 mg/dL a dose de insulina precisa ser incrementada. Se o nadir for menor que 80 mg/dL, a dose de insulina deverá ser reduzida.

No entanto, a hiperglicemia não deve ser motivo de alteração na dose de insulina administrada nos primeiros dias de tratamento, pois o objetivo desta fase não é restabelecer um perfeito controle glicêmico. O controle satisfatório ocorre em torno de um mês, na ausência de patologias concomitantes. A avaliação do paciente deve ser semanal com questionamentos frente a ocorrência dos sinais clássicos de DM.

Os problemas de hipoglicemia (< 72 mg/dL) e efeito Somogy são menos recorrentes nos pacientes que recém duas administrações diárias, com dose variando entre 0,5 e 1 UI/kg. Pacientes com doses superiores a 1,5 UI/kg sem controle glicêmico adequado devem ser investigados quanto as possíveis causas de falha. A dieta inicia concomitante, visando reduzir a obesidade e controlar a glicemia pós-prandial através do aumento do teor de fibras.

O controle da obesidade é muito importante porque ela provoca intolerância à glicose nos cães representando variações em resposta a insulino terapia. A redução do peso é mediada através de uma alimentação de baixo teor calórico e com aumento do gasto calórico através de exercício. A dieta deve conter alimentos ricos em fibras e carboidratos complexos, com proteína para atender as necessidades básicas, mas pobre em gordura.

O mecanismo pelos quais dietas ricas em carboidratos complexos e fibras afetam a glicose plasmática pós-prandial é o fato do prolongado esvaziamento gástrico e tempo de trânsito intestinal, hidrólise lenta do amido e demora na absorção de glicose. O momento do oferecimento da dieta varia. Um exemplo é o oferecimento naquele paciente que recebe duas administrações e insulina durante o dia é oferecer a metade da quantidade assim que a administração da insulina for feita e a outra metade no período correspondente ao pico de ação da insulina ou apenas duas refeições por dia, logo após cada administração de insulina.

Exercícios reduzem a obesidade, aumentam o fluxo sanguíneo e a captação de glicose muscular. Mas devem ser evitados no período de pico de efeito da insulina ou em pacientes diabéticos que ainda não recebem tratamento.

Considera-se controlado aquele gato que estiver saudável, com glicemia entre 100 e 300 mg/dL dentro de 24 horas e aquele cão com glicemia entre 90 e 270 mg/dL, ambos sem sinais clínicos, interagindo com o ambiente e com peso corporal estável.

No que se refere ao tratamento do felino diabético, se assintomático, mas estável, pode ser submetido ao recebimento de hipoglicemiantes orais e remodelação da dieta antes de ser

iniciado a insulino terapia. Ocorrendo a regressão dos sintomas e da glicemia com a instituição desses fatos, o paciente é considerado DMNID.

A glipizida é o hipoglicemiante oral do tipo das sulfoniluréias mais utilizados nos gatos. Deve ser administrado na dose de 2,5 a 5 mg/gato, BID, VO. Apresenta atividades antidiabéticas como a estimulação aguda das células beta pancreáticas para secreção de insulina endógena e aumento da sensibilidade dos tecidos à ação da insulina. Porém, como também estimula a secreção de amilina, existe a possibilidade de levar a progressão da amiloidose pancreática.

A glipizida ainda apresenta vômitos, aumento das enzimas hepáticas com icterícia, anorexia e hipoglicemia como efeitos colaterais. Porém, são reversíveis se a terapia for suspensa e acometem em torno de 15% dos gatos.

Se a glicemia permanecer maior que 300 mg/dL após um a dois meses de tratamento, ou se os sinais clínicos de diabetes agravarem, a terapia com hipoglicemiante deve ser interrompida e dado início a insulino terapia. Casos em que a glicemia permaneça em torno de 200 mg/dL com ausência de sinais clínicos são aceitáveis.

Alguns outros hipoglicemiantes orais utilizados na medicina estão sendo avaliados quanto ao seu uso nos felinos, como a metformina. Composto o grupo das biguanidas, a metformina age inibindo a liberação de glicose hepática e melhorando a sensibilidade dos tecidos periféricos à ação da insulina. Como não está relacionada à liberação de insulina, não ocorre hipoglicemia nem progressão da amiloidose pancreática. No entanto, outros efeitos colaterais com grave ocorrência em gatos, como acidose láctica e distúrbios gastrointestinais são descritos.

Como outras possibilidades terapêuticas existem ascarbose, liglitol, crômium e vanadium. A ascarbose e o miglitol são complexos oligossacarídeos de origem microbiana que inibem de forma competitiva as alfa-glicosidases da mucosa intestinal. Essas enzimas quando inibidas atrasam a digestão de carboidratos complexos, dissacarídeos e monossacarídeos, atrasando a absorção de glicose no trato gastrointestinal, contribuindo para a diminuição da glicemia pós-prandial. Apresenta moderado efeito hipoglicemiante, mas apresenta excelente ação quando combinado a insulina. Em torno de 35% dos cães apresentam diarreia e perda de peso como efeitos adversos, provavelmente resultados da má absorção dos carboidratos. Fezes pastosas ou diarreicas são descritas como efeitos colaterais nos gatos. Devido ao efeito e ao alto custo, a ascarbose acaba sendo reservada para casos de difícil controle glicêmico.

Crômium e vanadium são metais de transição que mimetizam a ação da insulina in vitro. Parecem ter potencial eficiência na DM tipo II, resultado da falta de sensibilidade dos receptores à insulina. Seu mecanismo exato ainda é desconhecido, mas provavelmente ocorre por ação pós-receptora.

A terapia insulínica do gato deve iniciar com a insulina NPH ou PZI, na dose de 0,25 a 0,5 UI/kg ou 1-3 UI totais (por gato), SC a cada 12 horas. A dose final será determinada com

auxílio da avaliação da curva glicêmica. Porém, é importante que antes de realizar a curva glicêmica, o gato já esteja em casa recebendo a terapia por quatro a seis dias. A terapia do gato diabético com NPH ou PZI é efetiva, mas como a concentração é de 100 UI/mL, geralmente necessitam de diluição, o que proporciona chance de erro.

No gato, a primeira glicemia da curva glicemia é mensurada em jejum e deverá estar em 400 mg/dL ou menos. Então é feita a administração de insulina e oferecimento da dieta. Em sequência, as glicemias deverão ser mensuradas a cada 2 horas durante um período de 24 horas.

A curva glicêmica é importante porque informa quanto ao pico de atividade da insulina, tempo entre a administração e o pico de efeito e glicemia. É o tempo entre a administração e o pico de efeito que determinará a frequência de administração e a insulina a ser usada. A dose deverá ser ajustada para que a glicemia fique entre 80 e 120 mg/dL, e que a glicemia mais alta não ultrapasse 250 mg/dL.

A avaliação clínica do gato diabético é feita a cada dois a quatro meses, ou antes, se sinais clínicos retornarem. Avalia-se através de fructosamina e hemoglobina glicosada, além do exame físico e avaliação do peso. No que se refere ao proprietário, é importante questionar o ponto de vista dele em relação a ingestão de água e alimento, volume urinário e perda de peso. Os valores de glicemia obtidos pelo proprietário diariamente também são bastante efetivos para a avaliação do paciente.

Apesar da dieta rica em fibra auxiliar no controle da obesidade, diminuir a flutuação glicêmica pós-prandial e diminuir a velocidade de absorção intestinal de glicose, colaborando no controle da hiperglicemia; novos estudos comprovam que uma dieta rica em proteína de alto valor biológico e com baixo nível de carboidratos é mais indicada para a espécie felina. O alto valor biológico protéico na dieta é importante porque possibilita ao gato aminoácidos essenciais para a produção de glicose, o que permite a intensa redução da concentração de carboidratos da dieta. Devido aos hábitos alimentares, a dieta tem sua quantidade calculada em Kcal/kg/dia e pode ser deixada à vontade.

Cuidados durante e terapia

Efeito Somogy

Decorre de uma overdose de insulina que causa hipoglicemia e elevada hiperglicemia secundária. Na verdade é um fenômeno fisiológico em resposta a redução muito rápida da glicemia ou a uma glicemia inferior a 65 mg/dL. Nessa situação, a secreção de hormônios diabetogênicos, adrenalina e glucagon, estimulam a produção de glicose hepática (gliconeogênese e glicogenólise) e diminuem o uso periférico da glicose. É uma hiperglicemia

geralmente exagerada porque os animais diabéticos não conseguem secretar insulina para atenuar o fenômeno. Por isso, após a hipoglicemia ocorre uma marcada hiperglicemia (400 a 800 mg/dL) com glicosúria.

Os fenômenos geralmente envolvidos no efeito Somogy são a duração prolongada do efeito da insulina com sobreposição de efeito entre as doses e o ajuste na dose da insulina com base na glicosúria. A realização da curva glicêmica em um período de 12 a 24 horas auxilia a identificar o efeito Somogy, assim como a dosagem de fructosamina. Fructosamina com valor baixo ou dentro do padrão da normalidade de referência de pacientes não diabéticos, geralmente indica dose de insulina excessiva.

Nesses pacientes, a dose de insulina deverá ser reduzida em 50% e eles deverão ser reavaliados em três a quatro dias.

Hipoglicemia

A overdose de insulina é a principal causa de hipoglicemia, podendo causar danos cerebrais irreversíveis e morte. Os sinais clínicos da neuroglicopenia são agitação, fraqueza, andar acelerado, anorexia e diarreia. Evoluem para ataxia, cegueira, tremores, taquicardia, desmaio e coma.

Hipoglicemia inconsciente é quando o paciente não demonstra sinais de hipoglicemia por resultado de alterações no transporte cerebral de glicose e nos mecanismos de resposta contrarregulatória. Onde a hipoglicemia acelera a entrada de glicose no cérebro e no evento hipoglicêmico subsequente o cérebro acaba menos afetado, não desencadeando uma resposta contrarregulatória nem os sinais de alerta.

Episódios recorrentes de hipoglicemia induzem a um “down regulation” no SNC nos humanos. De modo que quanto mais frequente os episódios de hipoglicemia mais fraca é a resposta regulatória e maior a chance de uma hipoglicemia inconsciente. Sabe-se que alguns pacientes humanos não conseguem montar uma resposta eficaz contra a hipoglicemia por prejuízo na secreção de epinefrina e glucagon. Essa deficiência da secreção de glucagon também foi observada em cães diabéticos.

O risco de hipoglicemia é maior se o paciente recebe uma administração de insulina ao dia, quando está com adequado controle glicêmico e apresenta um baixo valor glicêmico no momento da administração da insulina, por uma inadequada mistura da suspensão, administração em intervalos irregulares, quando o paciente apresenta inapetência, quando realizou exercícios excessivos ou quando ocorre aumento da sensibilidade a insulina por término do diestro ou pelo tratamento de doenças concomitantes (como o HAC).

Antagônicos da insulina

Patologias concomitantes ou drogas diabetogênicas são causas de controle glicêmico insatisfatório. Na resistência insulínica o paciente apresenta hiperglicemia persistente (maior que 300 mg/dL) que não responde ao aumento da dose de insulina, além de todos os sinais clínicos de um paciente diabético ainda não em tratamento: glicosúria, poliúria, polidipsia, perda de peso.

O estrógeno e a progesterona reduzem a sensibilidade dos órgãos para a ação da insulina. A progesterona exógena, ou endógena - como acontece no ciclo estral na fase do metaestro, exerce potente efeito anti-insulinico devido à indução da produção do GH, hormônio hiperglicemiante. Nos gatos a progesterona parece ter efeito semelhante ao glicocorticóide, ou seja: efeito diabetogênico, antagonista da insulina, ainda que por um mecanismo diferente daquele que ocorre em cães.

A redução da sensibilidade à insulina em cadelas assemelha-se à diabetes gestacional humana. Nas cadelas pode ocorrer entre os dias 30 e 35 de gestação, aumentando sua gravidade ao final da gestação. Considera-se o perfil hormonal do diestro e da gestação idênticos, inclusive no tempo de duração que é em torno de nove semanas. Aquelas cadelas com DM transitória desenvolvida no diestro apresentam grande chance de desenvolver DMID na próxima fase progesterônica do ciclo estral. Por isso a castração de fêmeas diabéticas é fundamental. No entanto, por outro lado, a castração é um importante fator de risco para obesidade em cães, uma das causas da resistência insulínica. Se após o diestro a DM persistir, ela deixa de ser uma DM gestacional e passa a ser classificada de DMID. A castração promove aumento significativo na resposta insulínica.

A progesterona, assim como os progestágenos sintéticos, pode aumentar a liberação de GH na circulação sistêmica estimulado pelo tecido mamário, fator envolvido na resistência insulínica, além de relacionado a neoplasias de mama e ao complexo hiperplasia endometrial cística-piometrite. A progesterona é antagônica da insulina, reduzindo a ligação insulina e receptor, reduzindo o transporte de glicose aos tecidos alvo e pela promoção secundária da liberação do GH.

O GH provoca a redução dos receptores de insulina, reduzindo a captação de glicose. A redução dos receptores de insulina na membrana celular das células alvo (*down regulation*) decorre da hiperinsulinemia promovida pela resistência insulínica causada pelo GH. O GH, ainda apresenta efeitos lipolíticos os quais também são antagônicos aos efeitos da insulina. IFGH-I é o principal efector do GH, semelhante à insulina.

Outros distúrbios endócrinos como a acromegalia, embora que rara, é uma das neoplasias mais associada à resistência insulínica em gatos diabéticos, provocando a produção excessiva de GH, atuante como antagonista da insulina causando hiperglicemia.

Acredita-se que até 20% dos cães diabéticos tenham HAC concomitante a DM. O cortisol é um agente antagonista da insulina de modo que animais diabéticos com HAC tendem a necessitar de altas doses de insulina. Quando HAC presente no paciente diabético é provável que esteja contribuindo para o desenvolvimento da DM. Porém, o tratamento bem sucedido do HAC raramente está associado à resolução completa do estado diabético. O tratamento da DM sempre deve ser priorizado, até porque é a DM que representa maior risco de morte ao compararmos as duas doenças.

Se uma disfunção tireoidiana estiver presente, é importante lembrar que a tiroxina (T_4) tem propriedades antagônicas à insulina, ocorrendo resistência insulínica nos casos de hipertireoidismo. Por outro lado, frente a suspeita de hipotireoidismo devido aos achados físicos e laboratoriais, cães com DM controlada não alteram os valores de tiroxina, enquanto que cães com DM severa e sem controle podem estar com os níveis de T_4 reduzidos. Porém, isso não caracteriza um hipotireoidismo verdadeiro, apesar de ambas as doenças poderem acontecer juntas, mas uma síndrome do eutireoideo enfermo.

O efeito da pancreatite nas células das ilhotas pode causar ou agravar a diabetes. Por outro lado, a diabetes mal controlada - muitas vezes associada a hiperlipidemia, predispõe o paciente a pancreatite.

A insuficiência hepática pode ser razão da necessidade elevada de insulina ou flutuação de glicemia. A necessidade nos pacientes diabéticos e cirróticos não é clara, mas acredita-se na incapacidade de metabolizar e remover insulina e glucagon da circulação.

Insuficiência renal, infecções bacterianas - principalmente de trato urinário e cavidade oral, ou qualquer outra doença pode causar resistência insulínica em função do aumento de glucagon devido às concentrações de cortisol. Drogas diabetogênicas como glicocorticóide aumentam a necessidade de insulina durante seu período de administração.

A produção de AC anti-insulina nos cães diabéticos apresenta impacto deletério à efetividade da insulina, prejudicando o controle glicêmico por causarem flutuações imprevisíveis na glicemia. Eles atuam na farmacocinética da insulina exógena.

Alguns estudos acreditam da necessidade de um adjuvante para indução da formação de AC, como as impurezas e substâncias usadas para aumentar o efeito da insulina. A estrutura e a sequência de aminoácidos da insulina exógena em relação à insulina endógena também influenciam na formação dos AC, sendo menos antigênica aquela insulina que apresentar a sequência de aminoácidos idêntica a o paciente em questão.

A insulina pode ser de origem suína, bovina ou humana biossintética. De acordo com sua ação são classificadas em rápida, intermediária, regular, lenta e ultra-lenta. A insulina regular é

a utilizada para casos de cetoacidose diabética, pois sua ação inicia rapidamente, apesar de durar pouco.

A insulina suína é idêntica à canina, ou seja: a menos antigênica; enquanto que a humana difere da canina por um aminoácido e a bovina por dois aminoácidos. Em relação aos felinos, a insulina bovina se difere em apenas um aminoácido. Por tanto, as antigênicas são as que apresentam menores diferenças.

A origem da insulina é fator importante na determinação de qual ser utilizada, visto que a administração crônica de uma proteína estranha pode estimular a formação dos AC anti-insulina, o que ocorre em 40 a 65% dos pacientes caninos que recebem a insulina de origem bovina. Em contrapartida, o desenvolvimento de AC anti-insulina através do uso de insulina de origem humana ou suína em cães parece ser incomum. Os AC poderão melhorar, prolongar ou reduzir a ação da insulina exógena. Melhoram e prolongam a ação farmacodinâmica, servindo como um transportador ou reduzem a ação da insulina por neutralização. O mais comumente observado é alteração da eficácia (capacidade de manter a glicemia), podendo causar resistência insulínica.

Cães tratados com insulina suína têm menor chance de desenvolver AC anti-insulina do que aqueles tratados com insulina bovina ou humana. No entanto, uma vez formado os AC contra insulina de dada espécie, pode ocorrer reação cruzada, o que pode prolongar o tempo da recuperação. Porém, antes de se fazer a alteração da insulina, devem ser investigadas outras causas que causem a resistência insulínica.

Monitorização do paciente

Para as reavaliações do paciente diabético, lembre-se que o estresse, particularmente em gatos, mas também atuante em cães pode induzir a hiperglicemia. O ideal é analisar em conjunto a percepção dos proprietários da recorrência dos sinais, o exame físico e as concentrações de glicose e fructosamina, essa é considerada eficaz para a avaliação da terapêutica ou quando a situação glicêmica gerar dúvidas. Entre os sinais observados pelo proprietário, devem receber maior importância a polidipsia e diurese.

A fructosamina é uma proteína glicada resultante da ligação irreversível entre glicose e proteína sérica. Porém, como a albumina corresponde a 80% das proteínas séricas ela acaba sendo mais sensível a essa glicosilação. A ligação é não enzimática e não depende de insulina. Constitui um marcador de glicemia durante a vida útil das proteínas circulantes, que varia de uma a três semanas. Quanto maior for a concentração média da glicose nesse período, maior será a concentração de fructosamina e vice-versa.

A concentração da fructosamina não é afetada por aumentos agudos da glicemia, diferente do que ocorre na glicemia frente ao estresse. No entanto, a fructosamina pode ser afetada pela concentração de albumina.

Sua mensuração deve ser realizada de forma rotineira, como parte da avaliação dos pacientes diabéticos, sendo mensurada a cada três ou seis meses. Os principais objetivos com a mensuração é avaliar a eficácia da insulino terapia e suas mudanças, investigando discrepâncias observadas entre o histórico clínico, exame físico e glicemias mensuradas e também mensurar os efeitos de estresse ou excitação sobre a glicemia do paciente em questão.

Valores de fructosamina maiores a 500 $\mu\text{mol/L}$ sugerem paciente diabético ou, se quando já diagnosticado e em tratamento, sugere um controle insuficiente da diabetes. Valores superiores a 600 $\mu\text{mol/L}$ indicam grave falha de controle glicêmico. Valores menores que 300 $\mu\text{mol/L}$ sugerem períodos de hipoglicemia.

A hemoglobina glicosada é outro parâmetro disponível para avaliação do paciente no diagnóstico e na monitorização. A glicosilação da hemoglobina será diretamente proporcional à concentração de glicose sanguínea. Como a meia-vida dos eritrócitos é de 110 a 120 dias, a hemoglobina glicosada é uma ferramenta importante na verificação da hiperglicemia crônica. Porém, esse parâmetro é mais oneroso, o que dificulta sua difusão na rotina clínica, ocorrendo preferência a fructosamina que também fornece dados para ajustes da terapia insulínica.

A curva glicêmica tem como objetivo obter um reflexo da ação da insulina nos pacientes diabéticos que apresentam um mau controle, visando identificar o motivo e avaliar as margens de ajuste das doses. Ela está indicada naqueles cães com manifestações clínicas de hipo ou hiperglicemia. Atualmente solicita-se que a mensuração seja feita pelo proprietário, mantendo o animal na sua rotina diária, reduzindo os riscos de valores imprecisos. A curva glicêmica propicia a determinação do nadir da insulina, duração da insulina e flutuações da glicemia.

Complicações da DM crônica e prognóstico

A sobrevida média do paciente é de três a cinco anos após o diagnóstico. As complicações como nefropatia, doença coronariana e vasculopatias observadas em humanos diabéticos não ocorrem nos animais porque demoram de dez a vinte anos para acontecer.

A morte decorre da cetoacidose, doenças intercorrentes ou pelo tratamento inadequado da DM. O coma e morte em uma DM não tratada ocorrem devido à acidose, desidratação grave e perda de eletrólitos.

A remissão espontânea da DM costuma acontecer principalmente em gatos que se tornaram diabéticos pelo uso de drogas diabetogênicas, como os glicocorticóides, ou cadelas que se tornaram diabéticas no diestro. Porém, todos os animais que já foram diabéticos uma vez na

vida têm maior chance de se tornarem diabéticos novamente, principalmente após doença ou estresse.

As principais complicações crônicas da DM são a cegueira por catarata ou uveíte induzida no cristalino, neuropatia e hipertensão arterial sistêmica. Outras possivelmente observadas são pancreatite, infecções recorrentes no trato urinário, respiratório e de pele. As complicações estarão relacionadas a hipo ou hiperglicemia.

Com ou sem terapia insulínica, a formação de catarata na DM é rápida, bilateral e irreversível. Inicia logo após o início do desequilíbrio metabólico, sendo sua velocidade de ocorrência diretamente ligada ao grau de hiperglicemia. O bom controle glicêmico e as mínimas flutuações na glicemia ajudam a evitar e atrasar sua ocorrência.

A catarata está relacionada a alterações osmóticas no cristalino induzidas pelo acúmulo de sorbitol e fructose os quais causam um influxo de água no cristalino causando edema celular e consequente ruptura de suas fibras da lente, formando a catarata. Não ocorre em gatos. Quando mais inadequado o controle glicêmico e flutuações de glicemia, maior é o risco para o desenvolvimento. Porém, de acordo com sua evolução, poderá se cirurgicamente corrigida.

Após a formação e absorção da catarata, as proteínas da lente ficam expostas ao sistema imune ocular local, resultando em inflamação e uveíte. Antes da catarata essa reação não ocorria porque as lentes ficam envoltas por cápsulas, por isso é denominada de uveíte induzida pelo cristalino.

A cicatrização comprometida na DM ocorre porque a hiperglicemia aumenta o gradiente de concentração necessário para o desvio da glicose que está no plasma aos tecidos lesionados e, frequentemente, mal vascularizados. A falta de glicose na lesão provoca perda de proteína tecidual que acaba sendo catabolizada para fornecer precursores a gliconeogênese, inibindo assim a cicatrização.

A neuropatia diabética é comum no gato diabético e pouco comum no cão. Geralmente sua forma subclínica ocorre com maior frequência do que a neuropatia grave com sintomatologia. Fraqueza, ausência de propriocepção, alteração na marcha, atrofia muscular, déficit de reação postural e dos reflexos nos membros são sinais de neuropatia. No cão é uma polineuropatia distal que se caracteriza por desmielinização segmentar e remielinização e degeneração com regeneração axonal. Não há tratamento específico exceto o controle do estado diabético.

A neuropatia autonômica provoca distúrbios frequentes de motilidade gastrointestinal nos pacientes diabéticos, constituindo causa importante de morbidade.

A hipertensão arterial sistêmica deverá ser tratada se for maior de 160 mmHg. Os possíveis mecanismos envolvidos no desenvolvimento da hipertensão em cães diabéticos incluem o metabolismo de lipídeos que reduz a complacência vascular e a hiperfiltração glomerular generalizada.

Conclusão

A redução da mortalidade da DM vem sendo alcançada devido ao maior comprometimento dos proprietários ao tratamento e do médico veterinário ao investigar doenças concomitantes. A identificação precoce da patologia evita as complicações relacionadas a ela e também o estado cetoadidótico no paciente, o que pode causar óbito.

Durante o diagnóstico, é fundamental determinar se há ou não dependência insulínica e investigar a ocorrência de doenças concomitantes, visto que esses fatos interferem na obtenção do controle glicêmico, assim como na terapêutica.

O tratamento do dependente insulínico através da insulina deve ser monitorado a fim de evitar flutuações glicêmicas e hipoglicemia, importante causa morte nesses pacientes, enquanto que os não dependentes precisarão ficar sob avaliação devido a possibilidade de se tornarem DMID. Em ambas as situações, o tratamento do paciente diabético visa o controle da sintomatologia clínica com uma glicemia sem flutuações e não um parâmetro fisiológico glicêmico de um paciente saudável.

Referências bibliográficas

- BRUNETT, A.M.A. et al. Correspondência entre obesidade e hiperlipidemia em cães. **Ciência Rural**, v.41, n.2, p.266-271, 2011.
- FARIA, P.R; ARAÚJO, D.F; BLANCO, B.S. Glicemia em cães obesos e senis. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.33. p.47-50, 2005.
- FARIA, P.R; Diabetes mellitus em cães. **Acta Veterinária Brasileira**, v.1,n.1, p.8-22, 2007.
- FLEEMAN, L.M; RAND, J.S. Management of canine diabetes. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**. v.31, p.855-879, 2001.
- GONZÁLEZ, F.H.D; SILVA, S.C. **Introdução a bioquímica veterinária**. Porto Alegre: UFRGS, 2.ed, 2006. 364p.
- GRAHAM, P.A. Diabetes descompensada. In: MOONEY, C.T; PETERSON, M.E. **Manual de endocrinologia canina e felina**. São Paulo: Roca, 2009. Cap.9, p.79-90.
- GUYTON, A.C. Insulina, glucagon e diabetes mellitus. In.: _____. **Fisiologia humana e mecanismos das doenças**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. Cap 52, p.493-500.
- GUYTON, A.C. Introdução a endocrinologia. Os hormônios hipofisários. In.: _____. **Fisiologia humana e mecanismos das doenças**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. Cap 49, p.468-477.
- HESS, R. S. et al. Association between diabetes mellitus, hypothyroidism or hiperadrenocorticism and atherosclerosis in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.17, p.489-94, 2003.
- JOHNSON, M.C. Hyperlipidemia disorders in dogs. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**. v.27, p.361-370, 2005.
- NELSON, R.W. Diabetes melito canina. In: MOONEY, C.T; PETERSON, M.E. **Manual de endocrinologia canina e felina**. São Paulo: Roca, 2009. Cap.12, p.137-156.
- NELSON, R.W. Diabetes melito. In: ETTINGER, S.J; FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Cap 153, p.1516-1539.

- NELSON, R.W. Distúrbios do pâncreas endócrino. In: NELSON, R.W; COUTO, C.G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. St Louis: Mosby, 2003. Cap, 52. p. 717-735.
- NEUVIANS, T.P; BERGER, M. Diabetes care in cats and dogs. **Diabetic Medicine**, v.19. p.77-79, 2002.
- PÖPPL, A.G. et al. Avaliação clínico-laboratorial de uma preparação de insulina suína lenta no controle de cães diabéticos. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.34, p.125-135, 2006.
- PÖPPL, A.G. et al. Transtornos no metabolismo de glicídeos. In.: CORRÊA, M.N; GONZÁLEZ, F.H.D; SILVA, S.C. **Transtornos metabólicos nos animais domésticos**. Pelotas: Universitária, 2010. Cap. 3, p. 99-140.
- PÖPPL, A.G; GONZÁLEZ, F.H.D. Aspectos epidemiológicos e clínico-laboratoriais da diabetes mellitus em cães. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.33, n.1, p. 33-40, 2005.
- RAND, J; MARSHALL, R. Diabetes melito felina. In: MOONEY, C.T; PETERSON, M.E. **Manual de endocrinologia canina e felina**. São Paulo: Roca, 2009. Cap.13, p.157-172.
- SOUZA, V. C. Diabetes Melito. In: SOUZA, H. J. M. de. **Coletâneas em medicina e cirurgia felina**. Rio de Janeiro: LF Livros de Veterinária, 2003. Cap.8, p. 103-14.
- TRAPO, S.M; HADDAD NETA, J. Complicações da insulino terapia em cães com diabetes melito. **MedVep Revista Científica Veterinária de Pequenos Animais**, v.3, p.123-127, 2005.
- WILLIAMS, D.A. Doença pancreática exócrina. In: ETTINGER, S.J; FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Cap 146, p.1418-1443.