

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

**FATORES DE RISCO PARA DIABETES MELLITUS FELINA:
REVISÃO DE LITERATURA**

MARIANA BARCELOS ROCHA

PORTO ALEGRE

2018/2

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

**FATORES DE RISCO PARA DIABETES MELLITUS FELINA:
REVISÃO DE LITERATURA**

MARIANA BARCELOS ROCHA

Trabalho apresentado à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para obtenção da Graduação de Medicina Veterinária.

Orientador: Fernanda Vieira Amorim da Costa

PORTO ALEGRE

2018/2

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, Bete e Del, sem o suporte e o apoio que recebi de vocês nesses anos de graduação nada seria possível. Muito obrigada pela dedicação, paciência e amor, vocês são a base e minha razão de viver. Gostaria que meu pai estivesse aqui para podermos comemorar, porém estamos em pensamento todos os dias.

Ao meu irmão Marcelo, agradeço pelo incentivo de ingressar na Medicina Veterinária, e por sempre me ajudar na faculdade.

Ao meu marido, Leonardo, pela compreensão e companheirismo. A todos os meus familiares, obrigada por sempre torcerem.

A minha cunhada Karine, obrigada por me socorrer com os cães e por me ajudar no trabalho de conclusão.

As minhas melhores amigas, desde o colégio, Brianca e Priscila, obrigada por estarem presentes em todos os momentos.

As minhas amigas de graduação, Priscila e Eduarda, por toda ajuda e companheirismo sempre, as colegas, Alice, Ana, Patrícia, Veridiana, Bianca e Cassiane por estarem presente nesta jornada.

As professoras Fernanda e Stella, obrigada pela orientação e por terem auxiliado a trilhar esse caminho.

A família Lacvet, em especial, Naila, Nathália e Marina, obrigada pelos ensinamentos e momentos descontraídos.

Por fim, agradecer aos meus amados cães e gatos que são minha inspiração, e tornam minha vida mais completa, em especial ao meu filho Johnny.

Enfim, a todos que estiveram comigo nesta jornada, com certeza sentirei saudades.

RESUMO

A diabetes mellitus é uma das endocrinopatias mais frequentes na clínica de pequenos animais, determinada por um distúrbio no pâncreas endócrino com diminuição nos níveis de insulina. Essa carência ou ausência de insulina pode ser parcial ou total, podendo culminar em alterações no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas. Os sinais clínicos mais comuns da doença são poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso. A diabetes é classificada em Diabetes Mellitus Dependente de Insulina ou tipo I, Diabetes Mellitus não Dependente de Insulina ou tipo II e Diabetes Mellitus Secundária. Atualmente, presume-se que em aproximadamente 80% dos felinos diabéticos, a doença se assemelha a diabetes tipo II. Essa maior ocorrência vem de encontro ao estilo de vida dos gatos, que é marcado por alimentação inadequada, obesidade, sedentarismo e estresse crônico. Além disso, existem outros fatores predisponentes para a doença como: idade, gênero, fatores genéticos, castração, pancreatite, amiloidose, uso de glicocorticoides e progestágenos e doenças endócrinas. Entretanto, a Diabetes Mellitus Felina apresenta um prognóstico de reservado a favorável. Desta forma, o estudo apresenta os principais fatores de risco, com o objetivo de diminuir os casos desta endocrinopatia na rotina clínica, melhorando a qualidade e expectativa vida dos gatos.

Palavras-chave. obesidade. sedentarismo. fatores genéticos. idade. gênero.

ABSTRACT

Nowadays, diabetes mellitus is the most common endocrine disorders in the small animal practice, stated as an endocrine pancreas disorder with decrease insulin levels. This lack or absence of insulin can be partial or complete and can culminate in alterations in the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins. The most common clinical signs of the disease are polyuria, polydipsia, polyphagia, and weight loss. In felines, diabetes is classified in diabetes mellitus insulin dependent or type I, diabetes mellitus non-insulin dependent or type II and secondary diabetes mellitus. Currently, it is assumed that in about 80% of diabetic cats the disease resembles type II diabetes. This bigger occurrence comes against the diabetogenic lifestyle that is marked by inadequate feeding, obesity, sedentary and chronic stress. In addition, we have other predisposing factors such as: age, gender, genetic factors, castration, pancreatitis, amyloidosis, use of glucocorticoids and progestogens and endocrine diseases. However, Feline Diabetes Mellitus has reserved to favorable prognosis. Therefore, the study presents the main predisposing factors with the aim of reducing cases of endocrinopathy in the clinical routine improving feline quality and life expectancy.

Key-words. obesity. sedentary. genetic factors. age. gender.

LISTA DE ABREVIATURAS

α	Alfa
ATH	Tumor adrenocortical
ATP	Adenosina Trifosfato
β	Beta
δ	Delta
DM	Diabetes mellitus
DMDI	Diabetes mellitus dependente de insulina
DMF	Diabetes mellitus felina
DMNDI	Diabetes mellitus não dependente de insulina
DMS	Diabetes Mellitus Secundária
GH	Hormônio do Crescimento
GLUT-2	Transportador de Glicose – 2
GLUT-4	Transportador de Glicose – 4
HAC	Hiperadrenocorticismo
HDP	Hiperadrenocorticismo dependente de pituitária
HTA	Hiperadrenocorticismo dependente de tumor adrenocortical
kDa	Quilograma Dalton
T ₃	Triiodotironina
T ₄	Tiroxina total
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Ilhota de Langerhans e ácinos pancreáticos, responsáveis pelas funções endócrina e exócrina do pâncreas, respectivamente 12
- Figura 2:** Esquema ilustrativo da molécula de proinsulina, que é quebrada no complexo de Golgi das células β do pâncreas, formando a insulina e o peptídeo C 14
- Figura 3:** Secreção de insulina pelas células β 15
- Figura 4:** Pancreatite Crônica grave e com fibrose em um gato diabético com DMDI 21
- Figura 5:** Amiloidose grave da Ilhota (seta preta) em um gato com DMNDI que progrediu para DMDI. As células β residuais contendo insulina (seta vermelha) também estão presentes 23

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
2.1	Pâncreas.....	12
2.1.1	Fisiologia do pâncreas	12
2.1.2	Insulina.....	13
2.1.2.1	<i>Síntese de insulina</i>	13
2.1.2.2	<i>Secreção e ação da insulina</i>	15
2.2	Diabetes Mellitus Felina	16
2.2.1	Classificação.....	17
2.2.1.1	<i>Diabetes Mellitus Dependente de Insulina (DMDI) ou Tipo I</i>	17
2.2.1.2	<i>Diabetes Mellitus não Dependente de Insulina (DMNDI) ou Tipo II</i>	18
2.2.1.3	<i>Diabetes Mellitus Secundária (DMS)</i>	19
2.3	Fatores Predisponentes.....	19
2.3.1	Idade	19
2.3.2	Gênero	19
2.3.3	Castração.....	19
2.3.4	Fatores Genéticos.....	20
2.3.5	Pancreatite	20
2.3.6	Amiloidose.....	21
2.3.7	Obesidade	23
2.3.8	Fármacos.....	25
2.3.9	Doenças Endócrinas	26
2.3.9.1	<i>Acromegalia</i>	26
2.3.9.2	<i>Hiperadrenocorticism</i>	26
2.3.10	Doença Periodontal	27
3	CONCLUSÕES	28
	REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus é uma das endocrinopatias mais frequentes na clínica de pequenos animais, determinada por um distúrbio no pâncreas endócrino com diminuição nos níveis de insulina. Essa carência ou ausência de insulina pode ser parcial ou total, podendo culminar em alterações no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas. A diabetes mellitus felina resulta de um metabolismo anormal da glicose e da gordura, levando ao surgimento de hiperglicemia, cetoacidose e outras alterações que podem ser fatais se não controladas (LURYE; BEHREND, 2004).

A diabetes mellitus felina teve seu primeiro caso relatado em 1927, sendo bastante diagnosticada atualmente. Essa maior ocorrência vem ao encontro do estilo de vida de maior risco para a diabetes, que é marcado por superalimentação, obesidade, sedentarismo e estresse crônico (BLOOM; RAND, 2014). Além disso, fatores genéticos, inflamatórios, nutricionais, hormonais e imunológicos podem estar envolvidos no desenvolvimento desta enfermidade (REUSCH, 2015; PÖPPL, 2017).

A doença pode acometer gatos de qualquer idade, sendo que a maioria possui mais de nove anos, com média de 10 anos de idade, no momento do diagnóstico (NELSON, 2015). Ocorre predominantemente em machos castrados e principalmente obesos (CRIVELLENTI, 2012). Os sinais clínicos mais comuns da doença nos gatos são poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso. Além disso, os sinais clínicos adicionais incluem letargia, redução da interação com os membros da família, carência no comportamento de lambedura e higiene com pelame seco, sem brilho e descuidado (NELSON, 2015).

Em felinos, a diabetes é classificada em Diabetes Mellitus Dependente de Insulina (DMDI), tipo I e Diabetes Mellitus não Dependente de Insulina (DMNDI) ou tipo II e Diabetes Mellitus Secundária. A diabetes tipo I é considerada rara nos felinos, em contraste com os cães, que é caracterizada pela destruição das células β das Ilhotas pancreáticas com perda progressiva e, eventualmente, completa da secreção de insulina. Atualmente, presume-se que em aproximadamente 80% dos felinos diabéticos, a doença se assemelha a diabetes tipo II. A diabetes tipo II é uma doença heterogênea, caracterizada por resistência insulínica e/ou por células β disfuncionais. A secreção de insulina pode estar elevada, baixa ou normal, porém, é insuficiente para superar a resistência à insulina nos tecidos (REUSCH *et al.*, 2010; NELSON, 2015). A diabetes mellitus secundária se desenvolve em associação a outras

doenças e a outros fatores como: pancreatite, neoplasias, acromegalia, hiperadrenocorticismo e administração de glicocorticoides e progestágenos.

A diabetes mellitus é uma endocrinopatia de caráter etiológico multifatorial, os fatores que iniciam a cascata de eventos não estão completamente elucidados, mas provavelmente incluem uma combinação de fatores genéticos e ambientais (PRAHL *et al.*, 2007). Um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes é a obesidade, além disso, idade, gênero, fatores genéticos, castração, pancreatite, amiloidose, administração de glicocorticoides e progestágenos e doenças endócrinas (REUSCH, 2015). Portanto, o estudo tem por objetivo apresentar os principais fatores de risco para diabetes, uma vez que conhecidos, o número de casos pode ser reduzido, melhorando a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes.

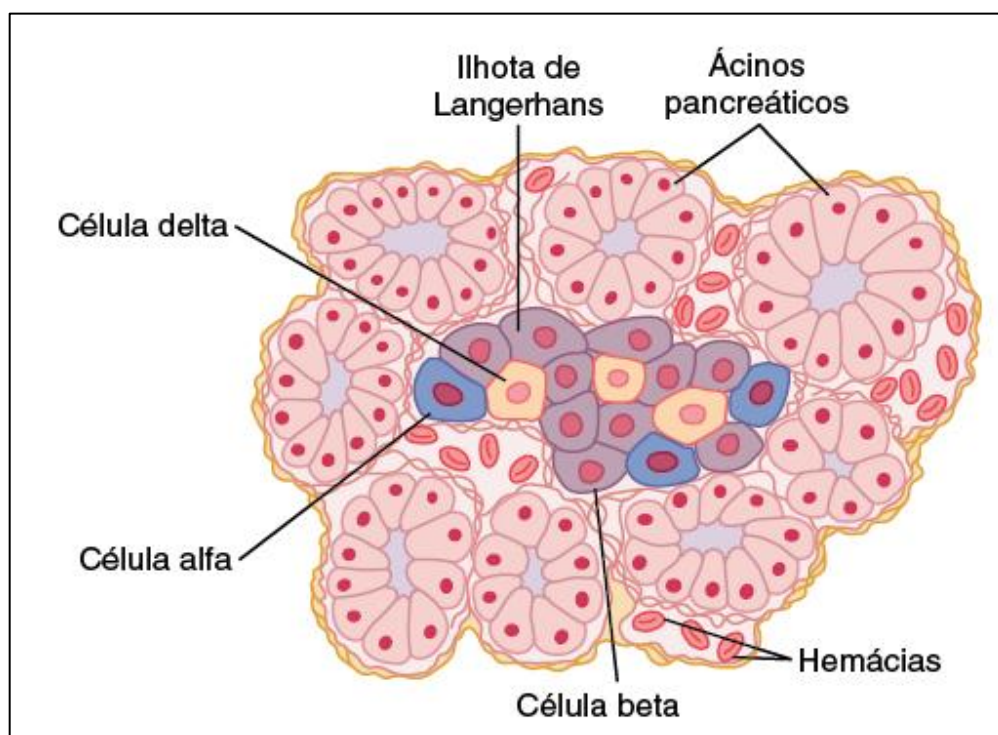
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Pâncreas

2.1.1 Fisiologia do pâncreas

O pâncreas é um órgão essencial, responsável por funções endócrinas e exócrinas. Está localizado na porção cranial do abdômen com a borda esquerda (lobo esplênico) posicionada entre o colón transverso e a curvatura maior do estômago e a borda direita (duodenal) situada ao longo do duodeno proximal. O lobo esquerdo/esplênico é espesso e o lobo direito/duodenal é delgado e fino (REUSCH *et al.*, 2010; NELSON, 2015). A porção exócrina é composta por ácinos que secretam enzimas digestivas, representada pela maior parte do tecido. Já a porção endócrina, é representada pelas Ilhotas de Langerhans, (Figura 1) as quais estão difusamente distribuídas no tecido pancreático, representando somente 2% do peso do pâncreas. As Ilhotas são responsáveis pela secreção de insulina e glucagon (GONZALEZ; SILVA, 2017; LOHMEIER, 2017).

Figura 1– Ilhota de Langerhans e ácinos pancreáticos, responsáveis pelas funções endócrina e exócrina do pâncreas, respectivamente.



Fonte: LOHMEIER (2017).

As Ilhotas de Langerhans são cordões e aglomerados irregulares de células e capilares, compostas por diversos tipos de células (Figura e Tabela 1). As células α correspondem a 25% da massa total e são responsáveis pela secreção de glucagon, as células β compõem 60% da massa tecidual e secretam insulina e as células Δ correspondem a 10% e secretam somatostatina. Ainda, existem as células F, que correspondem a 5% das Ilhotas que secretam o hormônio conhecido como peptídeo pancreático, que é regulador da secreção de enzimas pancreáticas (CORNELL, 2012; GONZALEZ; SILVA, 2017; LOHMEIER, 2017).

Tabela 1 - Tipo de células, localização, ação e função dos hormônios liberados nas Ilhotas de Langerhans.

Célula	%Total	Localização	Ação	Função
β	60%	Concentradas no centro das Ilhotas	Secretam insulina e amilina	Reduzem a concentração de glicose sanguínea
α	25%	Periferia das Ilhotas	Secretam glucagon	Aumentam a concentração de glicose sanguínea
Δ	10%	Ao longo das Ilhotas	Secretam somatostatina	Parácrina: inibem a secreção hormonal. Exócrina: inibem o processo digestivo
F	5%	Periferia das Ilhotas	Peptídeo pancreático	Regulam a secreção de enzimas pancreáticas

Fonte: Adaptado de NUNES (2014).

Na maioria dos gatos, o ducto biliar se une ao ducto pancreático principal antes de entrar no intestino delgado, na papila duodenal principal, existindo apenas um ducto excretor (NELSON, 2015). No entanto, em 10% a 20% dos gatos também há um ducto pancreático acessório que não comunica com o ducto biliar comum, ingressando no duodeno separadamente (CORNELL, 2012).

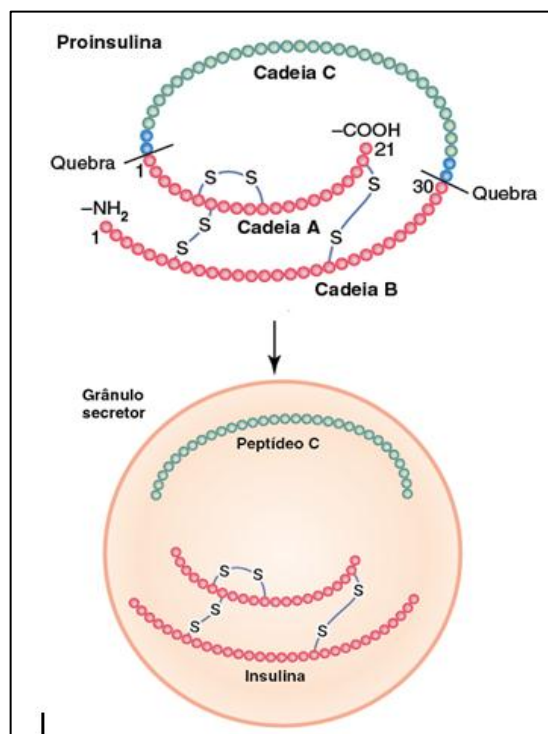
2.1.2 Insulina

2.1.2.1 Síntese de insulina

A insulina é uma proteína globular relativamente pequena com o peso molecular de 5,7 kDa. Sua circulação na corrente sanguínea é quase que totalmente na sua forma livre, sendo metabolizada no fígado e no rim. Sua meia-vida é de cinco a 10 minutos, sendo degradada por proteases específicas depois de sua união com os receptores nas células-alvo (REUSCH *et al.*, 2010; GONZALEZ; SILVA, 2017).

A insulina é sintetizada nas células β das Ilhotas de Langerhans do pâncreas como pré-proinsulina formada após a transcrição gênica, como diversas outras proteínas. A pré-proinsulina apresenta peso molecular em torno de 11.500 kDa, sendo então clivada no retículo endoplasmático, para formar a proinsulina (Figura 2), com o peso de 9.000 kDa, e formada por três cadeias de peptídeos A, B e C. A proinsulina é novamente clivada no aparelho de Golgi, para formar a insulina composta por duas cadeias de aminoácidos, onde a cadeia A é composta de 21 aminoácidos enquanto a cadeia B é composta por 30 aminoácidos. A insulina e o peptídeo C são revestidos nos grânulos secretores e secretadas em quantidades equimolares (REUSCH *et al.*, 2010; LOHMEIER, 2017).

Figura 2 – Esquema ilustrativo da molécula de proinsulina, que é quebrada no complexo de Golgi das células β do pâncreas, formando a insulina e o peptídeo C.

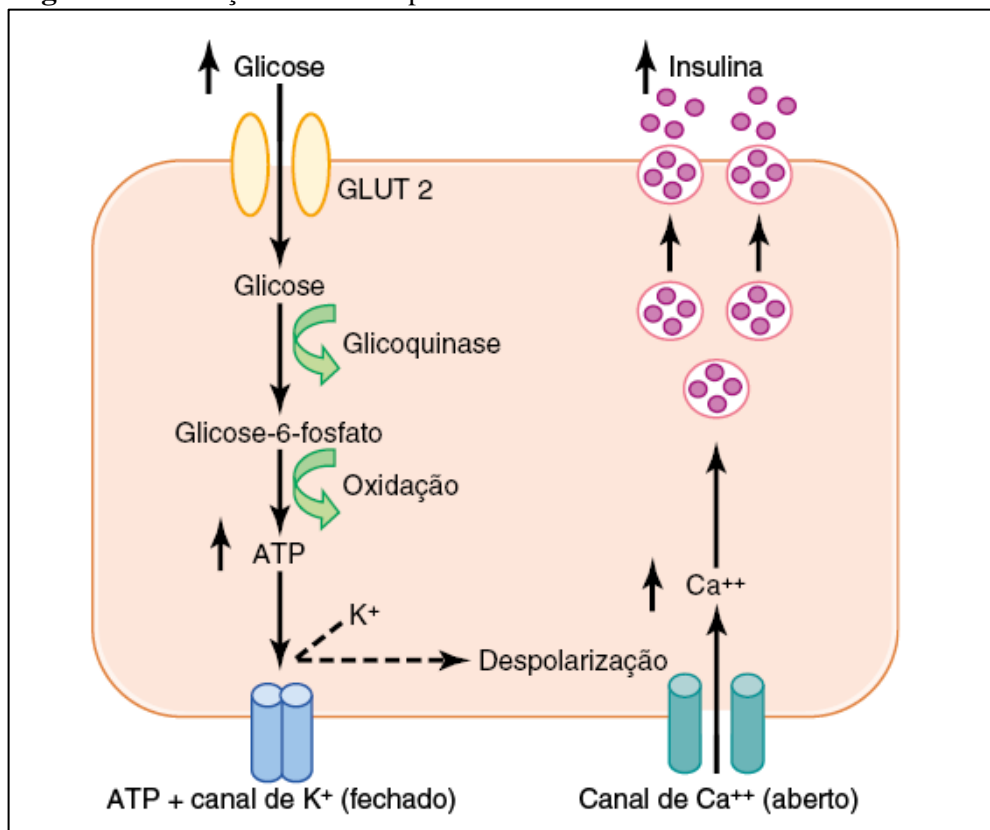


Fonte: LOHMEIER (2017).

2.1.2.2 Secreção e ação da insulina

A secreção de insulina pelas células β (Figura 3) é estimulada após aumentos na concentração plasmática de glicose. A glicose entra nas células β através de um transportador do tipo GLUT-2 (BERNE *et al*, 2004). Uma vez na célula, a glicose é fosforilada pela glicocinase em glicose-6-fosfato. A glicose-6-fosfato é oxidada, de modo a formar adenosina trifosfato (ATP), que irá inibir os canais de potássio sensíveis ao ATP. O fechamento dos canais de potássio despolariza a membrana celular. Desta forma, ocorre à abertura dos canais de cálcio; o que resulta em uma alta concentração de cálcio intracelular responsável pela ativação do processo de exocitose dos grânulos de insulina (LOHMEIER, 2017).

Figura 3 – Secreção de insulina pelas células β .



Fonte: LOHMEIER (2017).

A insulina, em conjunto com o glucagon é responsável por manter a concentração de glicose no sangue e pela regulação do metabolismo dos glicídios e lipídeos. É responsável por facilitar o ingresso e a utilização de glicose nas células executando sua ação hipoglicemiante no sangue. Seus alvos primários são o fígado, o músculo e as células adiposas, mas pode atuar de forma sinérgica também com a prolactina sobre a glândula mamária. É um hormônio que

tem ações anabólicas, favorecendo a síntese de proteínas, glicogênio e triglicerídeos. Além disso, também tem efeito sobre o transporte através de membranas, facilitando o ingresso e a utilização intracelular da glicose, dos aminoácidos e do íon potássio (GONZALEZ; SILVA, 2017).

O controle da secreção de insulina é mediado pelos níveis sanguíneos de glicose. As células β das Ilhotas também respondem positivamente ao estímulo da glicose, aminoácidos, ácidos graxos e corpos cetônicos (GONZALEZ; SILVA, 2017). Em seres humanos, cerca de 50% da insulina total diária é secretada durante os períodos basais, servindo para inibir a lipólise, a glicogenólise e a proteólise. Os gatos também secretam insulina durante os períodos basais. O restante da insulina é secretado logo após as refeições para prevenir a hiperglicemia pós-prandial e essa secreção ocorre em duas fases. A primeira fase é uma liberação rápida de insulina a partir de grânulos pré-formados dentro de células β . A segunda fase da secreção de insulina começa e continua até que a normoglicemia seja restaurada (RIOS; WARD, 2008).

O nervo vago estimula a secreção de insulina via receptores colinérgicos (muscarínicos). A estimulação adrenérgica inibe a liberação de insulina através de receptores α_2 adrenérgicos. O estresse e o exercício provocam inibição da liberação da insulina (GONZALEZ; SILVA, 2017).

2.2 Diabetes mellitus felina

A diabetes mellitus (DM) pode ser considerada a principal doença do pâncreas endócrino em cães e gatos. Concebida como um grupo de doenças metabólicas de múltiplas origens, que surge como resultado da disfunção ou destruição das células β pancreáticas afetando a secreção e ação da insulina, sendo definida por: hiperglicemia crônica, glicosúria e distúrbios no metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas (BLOOM; RAND, 2014; PÖPPL, 2017).

A diabetes mellitus felina (DMF) teve seu primeiro caso relatado em 1927, sendo cada vez mais diagnosticada na clínica de felinos, e atualmente, é uma das endocrinopatias mais frequentes na clínica de pequenos animais. Esse maior número de casos ocorre devido a mudanças no estilo de vida, que é caracterizada por falta de atividade física, alimentação inadequada, estresse, sedentarismo e obesidade (BLOOM; RAND, 2014). Do mesmo modo,

podemos ter o envolvimento de fatores genéticos, nutricionais, imunológicos, inflamatórios e hormonais no desenvolvimento desta patologia (REUSCH, 2015; PÖPPL, 2017).

A DM pode acometer gatos de qualquer idade, sendo que a maioria possui mais de nove anos com a média entre 10 anos de idade no momento do diagnóstico (NELSON, 2015). Ocorre predominantemente em machos castrados e principalmente obesos (CRIVELLENTI, 2012). A obesidade, na maioria dos casos, esta diretamente relacionada ao diagnóstico de Diabetes Mellitus não Dependente de Insulina (DMNID) (REUSCH, 2015).

Os sinais clínicos mais comuns da doença nos gatos são poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso. Além disso, os sinais clínicos adicionais incluem letargia, redução da interação com os membros da família, carência no comportamento de lambedura e higiene com pelame seco, sem brilho e descuidado (NELSON, 2015). Ainda, pode ocorrer diminuição na habilidade de saltar, fraqueza dos membros posteriores ou desenvolvimento de postura plantígrada que estão relacionados à neuropatia diabética, em um estado avançado da doença (CRIVELLENTI, 2012; NELSON, 2015).

O tratamento inicial é baseado na intensidade dos sinais clínicos e nas alterações encontradas no exame físico, presença ou ausência de cetoacidose, estado geral do gato e disponibilidade do proprietário. De uma maneira geral, o tratamento inicial inclui a aplicação de insulina, correção da dieta e correções ou controle da resistência à insulina simultânea (NELSON, 2015). Encoraja-se o uso de insulino terapia associada à dieta em pacientes recém-diagnosticados, pois estudos tem mostrado que o controle da toxicidade exercida pela hiperglicemia é capaz de reverter o quadro diabético em muitos gatos com DMNDI (CRIVELLENTI, 2012). Outras formas para se obter o controle glicêmico incluem o uso de medicamentos hipoglicemiantes orais, dieta adequada, controle de afecções simultâneas, suspensão no tratamento com drogas antagonistas à insulina ou com a combinação desses fatores (NELSON, 2015).

2.2.1 Classificação

2.2.1.1 *Diabetes Mellitus Dependente de Insulina (DMDI) ou Tipo I*

A DM Tipo I é definida por uma suscetibilidade genética e destruição imunomediada das células β , resultando em uma deficiência completa da produção de insulina. São formados auto anticorpos contra a insulina sérica, células β e outros componentes das Ilhotas de

Langerhans (PÖPPL, 2012). Entretanto, a DMDI é considerada rara em gatos (REUSCH *et al.*, 2010).

A infiltração de linfócitos nas Ilhotas pancreáticas (insulite) é um marcador da doença mediada pela resposta imune e tem sido somente descrita em alguns gatos (NELSON; REUSCH, 2014). A perda da função das células β é irreversível, sendo necessário manter o uso de insulina pelo paciente de forma permanente (NELSON, 2015).

2.2.1.2 *Diabetes Mellitus não Dependente de Insulina (DMNDI) ou Tipo II*

A DM tipo II é caracterizada pela diminuição gradual da secreção de insulina pelas Ilhotas pancreáticas, em detrimento de fatores que provocam a exaustão destas células e consequente diminuição de insulina disponível. Histologicamente, verificam-se alterações como amiloidose específica das Ilhotas pancreáticas, vacuolização e degeneração das células β , e pancreatite crônica. A intensidade da amiloidose das Ilhotas e da destruição das células β determina, em parte, se a diabetes no gato será dependente de insulina ou não (BLOOM; RAND, 2014; NELSON, 2015).

Inicialmente, ocorre a diminuição da sensibilidade celular à insulina, promovendo uma hiperinsulinemia em resposta ao aumento da glicemia que se torna tóxica, contribuindo para destruição das células β pancreáticas. Atualmente, cerca de 80% a 95% dos pacientes diagnosticados sofrem de DM Tipo II (BLOOM; RAND, 2014; NELSON, 2015).

Presume-se que fatores ambientais e genéticos desempenham um papel importante no desenvolvimento da doença. É provável que a doença seja poligênica em alguns gatos. A evidência mais recente é com base em estudos genéticos em gatos Burmeses, pois esta raça apresentou quatro vezes mais chances de apresentar a doença em um estudo (NELSON; REUSCH, 2014). Além disso, existem fatores de risco, como: aumento da idade, castração, sexo masculino, inatividade física, obesidade, administração de glicocorticoides e progesterona sintética (REUSCH *et al.*, 2010).

Uma parcela importante dos gatos consegue fazer remissão total da diabetes quando o tratamento é iniciado precocemente (REUSCH, 2015). A terapia com a insulina diminui a glicemia e previne a falência das células β , proporcionando possibilidades de recuperação das células danificadas. No entanto, gatos em remissão continuam intolerantes à glicose por toda a vida, estando em um estado pré-diabético que demanda um contínuo controle da obesidade,

alimentação, restrição à utilização de fármacos hiperglicemiantes e prevenção de doenças inflamatórias (GOTTILIEB *et al.*, 2015).

2.2.1.3 *Diabetes Mellitus Secundária (DMS)*

A DMS se desenvolve em associação a outras doenças e a outros fatores; como: pancreatite, neoplasias, acromegalia, hiperadrenocorticismismo e administração de glicocorticoides e progestágenos, sendo responsável por aproximadamente 20% dos casos. A diabetes gestacional tem menor importância em gatos (REUSCH, 2010).

2.3 Fatores Predisponentes

2.3.1 Idade

A DM pode acometer gatos de qualquer idade, mas ocorre tipicamente em felinos de meia-idade e geriátricos, com idade média de 10 anos (REUSCH, 2011; NELSON, 2015). A idade é um fator de risco isolado, porém importante para o desenvolvimento da doença, pois o risco aumenta ao decorrer dos anos (PRAHL, 2007).

2.3.2 Gênero

Existe uma forte propensão sexual, uma vez que aproximadamente 70% dos gatos diabéticos são machos (REUSCH, 2011). As diferenças entre os gêneros provavelmente ocorre devido ao maior ganho de peso e resistência à insulina (MOROUÇO, 2008).

Os machos de qualquer peso têm uma maior concentração basal de insulina e menor sensibilidade à insulina, comparando com as fêmeas, sugerindo que os machos podem ser naturalmente mais insulinoresistentes do que as fêmeas. Além disso, acumulam maiores quantidades de gordura, devido a maior oxidação de glicose, glicogênese e lipólise em resposta a insulina. Através destas diferenças no metabolismo podem, em parte, explicar o risco mais elevado dos gatos machos em desenvolverem a DM (MOROUÇO, 2008; OSTO *et al.*, 2013).

2.3.3 Castração

A castração é um importante fator de risco, não havendo, no entanto, uma justificativa estatística significativa entre a castração e o sexo do gato. Contudo, sabe-se que o risco de ganho de peso é maior após a castração devido à redução da aceleração do metabolismo, sendo um fator importante na ocorrência do desenvolvimento da doença (MOROUÇO, 2008). Além disso, sabe-se que gatos machos obesos têm menor sensibilidade à insulina e maiores concentrações basais de insulina; tornando-os mais propensos à diabetes do que fêmeas (OSTO *et al.*, 2013).

2.3.4 Fatores Genéticos

O envolvimento de fatores genéticos está sendo fortemente investigado, no entanto, o que se sabe é que é uma doença poligênica é possível, assim como ocorre em humanos, e muitos genes serão associados com o aumento do risco de desenvolvimento da doença (REUSCH, 2015). Na Austrália, Nova Zelândia e Reino Unido a maior prevalência de gatos diabéticos ocorreu na raça Burmês, sendo esta aproximadamente quatro vezes mais elevada que em outros gatos domésticos. Ainda, observou-se que nas famílias de gatos da raça Burmês, mais de 10% dos descendentes eram afetados por DM (LEDERER *et al.*, 2009).

2.3.5 Pancreatite

A pancreatite é um processo inflamatório causado pela ativação intrapancreática de enzimas digestivas, o que acarreta autodigestão progressiva do pâncreas (SHERDING *et al.*, 2008). Acredita-se que as células acinares respondam de maneira comum a vários estímulos perigosos, culminando na ativação inapropriada de tripsina e, conseqüentemente, de outras enzimas digestivas. A etiologia da pancreatite felina é pouco compreendida. Na maioria dos casos, a causa não é determinada e por isso, ela pode ser considerada idiopática (RODRIGUES, 2017).

A pancreatite é o distúrbio mais comum do pâncreas exócrino dos gatos e, devido à inespecificidade da manifestação clínica que acaba dificultando o diagnóstico, a verdadeira prevalência da pancreatite é desconhecida (BARAL, 2016). Estudos iniciais demonstraram que a prevalência era menor que 3%, porém estudos histopatológicos sobre inflamação pancreática revelaram uma prevalência de 67% em animais com sinais clínicos e 45% em

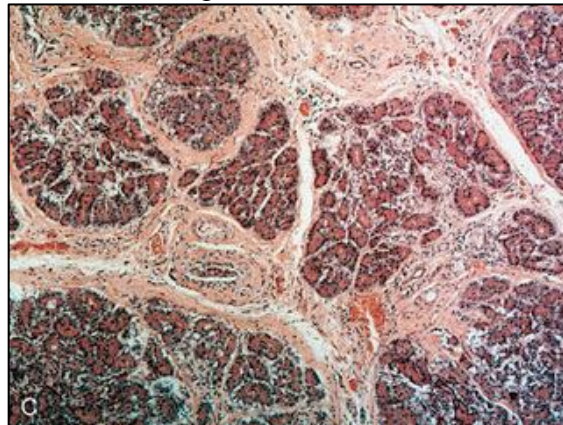
gatos clinicamente saudáveis. Dentro da população de gatos diabéticos, a prevalência pode ser ainda maior, com recente evidência de pancreatite no exame *post mortem* em 19 de 27 gatos diabéticos (DAVISON, 2015).

Não há predisposição específica por raça, idade ou sexo para a pancreatite felina. Da mesma maneira que não há relação entre pancreatite e dieta rica em gordura ou obesidade (BARAL, 2016). Gatos com doença inflamatória intestinal, especialmente aqueles com sintomatologia de vômito, parecem ser mais vulneráveis ao desenvolvimento da pancreatite (CANEY, 2013).

A pancreatite também pode estar associada à colangite e doença inflamatória intestinal. No entanto, o diagnóstico em felinos pode ser ainda mais desafiador do que em cães, pois os sinais clínicos são leves, inespecíficos e permanecem despercebidos pelos tutores (DAVISON, 2015).

A doença (Figura 4) pode resultar na secreção deficiente de insulina das células β pancreáticas por impactar diretamente na função deste tecido (DAVISON, 2015). A ativação das enzimas pancreáticas dentro dos ácinos e do sistema de ductos pancreáticos inicia a pancreatite, e o envolvimento das Ilhotas pode ocorrer por extensão de necrose e inflamação pelos tecidos ao redor (PÖPPL, 2017). Além disso, a condição inflamatória do organismo é conhecida por causar resistência à insulina no tecido periférico. Esses fatores em conjunto, podem levar ao desenvolvimento da DM (DAVISON, 2015).

Figura 4 – Pancreatite crônica grave com fibrose em um gato diabético com DMDI.



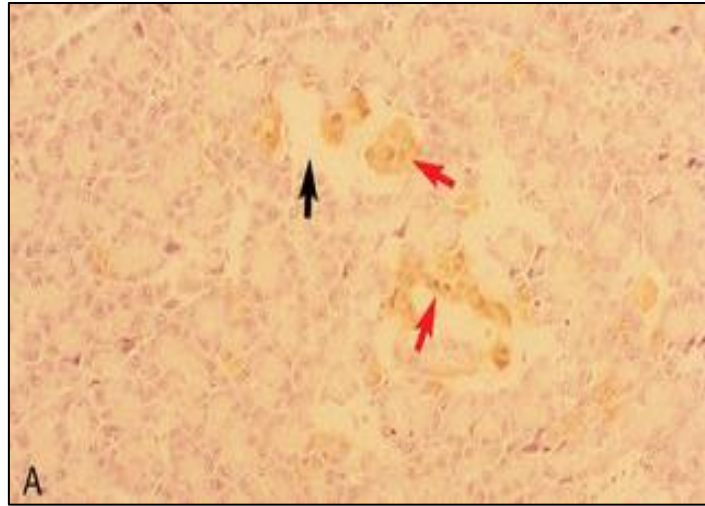
Fonte: NELSON (2015).

2.3.6 Amiloidose

A deposição da proteína amiloide (amiloidose) nas Ilhotas pancreáticas ocorre em quase todos os casos de DM tipo II. O polipeptídeo amiloide das Ilhotas, ou amilina, é o constituinte principal da amiloidose nos gatos e é armazenado nos grânulos das células β secretoras e cossecretado com a insulina por essas células (REUSCH, 2015; NELSON, 2015; SILVA, 2014). Nos felinos, parece existir uma alteração na síntese, processamento, transporte, secreção ou catabolismo da amilina, que poderá desempenhar um importante papel na patogênese da deposição desta substância amiloide (PEREIRA, 2014).

Estimulantes da secreção de insulina, também estimulam a secreção de amilina. O aumento crônico dessas secreções, assim como ocorre na obesidade e em outros quadros de resistência à insulina, resulta em agregação e deposição da amilina nas Ilhotas como amiloide. As fibrilas amiloides derivadas da amilina são citotóxicas e estão associadas à morte celular apoptótica das Ilhotas. Quando a deposição de amiloide é progressiva, as células das Ilhotas são progressivamente destruídas levando ao quadro de DM. A intensidade da amiloidose das Ilhotas e da destruição das células β determina, em parte, se a diabetes no gato será dependente de insulina ou não (Figura 5). A destruição total das Ilhotas resulta em DMDI e na necessidade de um tratamento para o resto da vida do gato. A destruição parcial das Ilhotas pode ou não resultar em evidências clínicas de diabetes e o tratamento com insulina pode ser necessário sendo que o estado diabético muitas vezes pode ser revertido a não dependente de insulina nessa espécie quando o diagnóstico e o tratamento são precoces (NELSON, 2015). Contudo, é importante ressaltar que nem todos os animais com amiloidose desenvolvem DM, sendo esta alteração também frequente em gatos saudáveis de idade avançada (PEREIRA, 2014).

Figura 5 – Amiloidose grave da Ilhota (seta preta) em um gato com DMNDI que progrediu para DMDI. As células β residuais contendo insulina (seta vermelha) também estão presentes.



Fonte: NELSON (2015).

2.3.7 Obesidade

A obesidade é uma doença caracterizada pelo excesso de gordura corporal capaz de afetar negativamente a saúde do animal, não sendo caracterizada apenas por um problema de ingestão e gasto de calorías, e sim como um quadro multifatorial que envolve a homeostase, o metabolismo energético e o controle de apetite. Anteriormente, considerada apenas como um problema estético, essa enfermidade tornou-se a maior preocupação nutricional da atualidade em animais de companhia, pois está associada à redução da expectativa de vida, doenças orais, doenças do trato urinário inferior, dermatopatias, lipídose hepática, neoplasias e DM (GERMAN, 2010; MENDES, 2013).

Estima-se que 15% a 35% da população felina domiciliada apresente sobrepeso ou obesidade. Essa doença tem como principais causas a falta de conhecimento do proprietário quanto à quantidade de alimento a ser fornecida diariamente, e quanto à avaliação da condição corporal do animal, pois muitos tutores consideram o felino com sobrepeso ou obeso um animal bonito e saudável (ZORAN, 2009; GERMAN, 2010).

Os gatos são animais exclusivamente carnívoros, sendo sua alimentação natural composta principalmente por proteínas, gorduras, água e baixos níveis de carboidratos. Desta forma, os felinos desenvolveram 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 imediata, os aminoácidos como fonte de energia por meio da gliconeogênese. Esse tipo de metabolismo energético facilita a manutenção dos níveis glicêmicos de forma constante, inclusive durante o jejum. (MENDES, 2013).

Os felinos domésticos não necessitam de carboidratos em sua dieta, pois sua capacidade de metabolizá-los é limitada. Os mesmos não produzem a enzima glicoquinase, responsável pelo transporte e pela fosforilação da glicose, no entanto, eles liberam outras enzimas em maior quantidade para esta função, como a hexoquinase, a piruvatoquinase e a fosfofrutoquinase. Contudo, essas enzimas apresentam menor eficiência na metabolização da glicose em grandes quantidades. Além disso, os felinos não produzem a enzima amilase salivar, que inicia a metabolização de carboidratos, o que seria outro indicativo da dificuldade destes animais na metabolização de carboidratos (LAFLAMME, 2010).

A resistência à insulina e o desenvolvimento da DMF pelo advento da obesidade é uma das principais alterações metabólicas observadas nesses animais, e também é a mais estudada, pois ocorre de forma muito similar ao que é observado em seres humanos. Existem várias explicações de como ocorre este evento, uma delas se desenvolve pela redução da atividade dos transportadores de glicose sensíveis à insulina GLUT - 4. Esse evento ocorre pela 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 e mudanças no metabolismo dos lipídeos. A adiponectina é a única adipocitocina com efeitos benéficos, que apresenta efeitos anti-inflamatórios e pró-insulínicos. Além disso, promove a saciedade na utilização de energia e reduz as concentrações séricas de glicose. Geralmente, os gatos obesos demonstram concentrações reduzidas desta adipocitocina. A adiponectina também é a única adipocitocina que tem sua secreção reduzida frente à obesidade, sendo vista como um importante fator associado à patogenia da DM tipo II em felinos e humanos. Pelo contrário, concentrações de leptina aumentadas estão associadas a animais obesos. A obesidade promove uma “resistência à leptina”, levando a níveis aumentados da mesma no sangue. Esta hiperleptinemia contribui também para a resistência à insulina, por mecanismos ainda não bem conhecidos nos gatos (REUSCH, 2015; O’NEILL *et al.*, 2016, PÖPPL, 2017).

A obesidade está adicionalmente relacionada com dislipidemia, que contribui para criar resistência à insulina, já que o aumento dos metabólitos dos lipídeos desregula e induz a produção de mediadores inflamatórios que podem alterar a sensibilidade e afinidade dos receptores da insulina nos tecidos-alvo, levando a defeitos do metabolismo intracelular da glicose (O'NEILL *et al.*, 2016).

Ao contrário do que se imagina, o tratamento da obesidade em felinos não é simples, pois não consiste apenas em restrição alimentar e exercícios, mas envolve um conjunto de aspectos comportamentais e fisiológicos específicos da espécie, o que exige conhecimento e comprometimento do clínico veterinário e do proprietário. Por estas razões, na prática clínica, o tratamento desta enfermidade torna-se difícil, longo e com altas taxas de desistência (MENDES, 2013).

2.3.8 Fármacos

Com frequência, pacientes felinos desenvolvem DM devido ao uso de glicocorticoides e progestágenos. Os glicocorticoides atuam na gliconeogênese hepática e na redução da sensibilidade periférica a insulina. A progesterona tem ação antagonista sobre a insulina, desta forma, os sinais da diabetes podem desaparecer assim que a concentração de progesterona reduzir para os níveis de anestro. (REUSCH, 2015).

O cortisol tem ação inibindo a utilização da glicose periférica e estimulando o armazenamento de glicogênio, por estimular a enzima glicogênio sintetase. A ação do cortisol causa hiperglicemia, que pode provocar glicosúria. O aumento da glicose sanguínea obedece ao estímulo da gliconeogênese, mediante ativação das enzimas chaves desta via (GONZALEZ; SILVA, 2017).

No tecido adiposo, os glicocorticoides estimulam a lipólise por facilitar a ação dos hormônios ativadores da lipase (glucagon, adrenalina e o hormônio do crescimento). A administração crônica de cortisol provoca hiperlipemia e hipercolesterolemia, além de uma redistribuição centrípeta da gordura corporal. A tendência à hiperglicemia causada pela ação dos glicocorticoides é contrabalançada pelo aumento na secreção de insulina, a qual, por sua vez, estimula a síntese de gordura. A lipólise provoca aumento da oxidação dos ácidos graxos, e, portanto, aumento da acetil-CoA, seu produto final. O acúmulo de acetil-CoA é um estímulo para a gliconeogênese. No fígado, os glicocorticoides aumentam as enzimas que

intervêm na desaminação e transaminação dos aminoácidos, os quais são as fontes para a biossíntese de nova glicose (GONZALEZ; SILVA, 2017).

2.3.9 Doenças Endócrinas

2.3.9.1 Acromegalia

A secreção excessiva do hormônio do crescimento (GH) resulta em acromegalia, doença caracterizada pelo excessivo crescimento do tecido conjuntivo, ossos e vísceras. Em gatos, a acromegalia é causada pelo desenvolvimento de um adenoma funcional das células somatotróficas das partes distais da hipófise. Na maioria dos casos, o tumor é um macroadenoma que se estende dorsalmente acima da sela tursica. A secreção excessiva de GH resulta em efeitos anabólicos e catabólicos. Os efeitos anabólicos são causados pelo aumento da concentração de IGF-1. Os efeitos promotores de crescimento do IGF-1 resultam na proliferação de ossos, cartilagens e tecidos moles, e na organomegalia, muito frequente nos rins, fígado e coração. Os efeitos catabólicos do GH são resultados direto da resistência à insulina, a qual resulta, por sua vez, em intolerância a carboidratos, hiperglicemia e o desenvolvimento da DM. A maioria dos felinos diagnosticados com acromegalia já apresentam DM no momento do diagnóstico e geralmente desenvolvem uma grave resistência à administração exógena de insulina (NELSON, 2015).

2.3.9.2 Hiperadrenocorticismo

Ao contrário do que encontramos nos cães, o hiperadrenocorticismo (HAC) é uma doença rara nos gatos. Sabe-se hoje que os felinos, quando comparados com os cães, possuem cerca de metade dos receptores para glicocorticoides na pele e no fígado e, estes mesmos receptores, têm uma menor afinidade, fatores que em parte podem justificar as diferentes prevalências da doença nas duas espécies. A doença é classificada como hiperadrenocorticismo dependente de pituitária (HDP) ou hiperadrenocorticismo dependente de um tumor adrenocortical (HTA). Aproximadamente 80% dos gatos apresentam HDP e 20% o HTA. É considerada uma doença de gatos idosos, com idade média de 10 anos. Há uma forte correlação entre o HAC e a DM, pois o cortisol é antagonista da insulina, desta

forma, sua concentração excessiva no sangue pode estar associada ao desenvolvimento da DM e da resistência a insulina.

2.3.10 Doença Periodontal

A periodontite caracteriza-se por um processo inflamatório afetando o tecido periodontal, em que é decorrente da excessiva presença de cálculos dentários que surgem a partir da calcificação da placa dentária, um biofilme bacteriano preso a superfície dos dentes. Os cálculos dentários supra-gengivais avançam em direção à gengiva provocando inflamação local. No momento em que os cálculos se tornam sub-gengivais tem o início do processo inflamatório do periodonto. O biofilme é o problema clínico mais diagnosticado na clínica de pequenos animais, entretanto é a doença menos tratada, uma vez que os sinais de evolução são pouco percebidos pelos tutores (NIEMIEC, 2008). As consequências da periodontite envolvem uma série de repercussões locais e sistêmicas, sendo uma delas a DM (MEALEY, 2006). A doença periodontal prejudica o controle glicêmico, uma vez que o processo inflamatório representa um estado inflamatório crônico com elevação de interleucinas, não apenas no tecido afetado, mas também na circulação sistêmica. Desta forma, observa-se aumento na resistência à insulina e pior controle glicêmico em pacientes com periodontite (SKAMAGAS *et al*, 2008).

3 CONCLUSÕES

Por fim, podemos concluir que a diabetes mellitus é uma endocrinopatia silenciosa e complexa, na qual vários fatores podem estar envolvidos. Logo, é preciso ter o comprometimento do médico veterinário e do tutor no controle dos fatores de risco, com o objetivo de evitar a doença. Sendo fundamental, expor a importância de mudanças na rotina do animal, como forma de prevenção. Desse modo, é necessário alterar a alimentação, oferecer rações com baixo teor de carboidratos e proteína elevada, modificar a rotina; incluindo exercícios e enriquecimento ambiental, a fim de evitar momentos estressantes e de melhorar a qualidade e a expectativa de vida dos gatos.

REFERÊNCIAS

- BARAL, R. M. Sistema digestivo, fígado e cavidade abdominal. In: LITTLE, S. E. (Ed.). **O gato: medicina interna**. Rio de Janeiro: Roca, 2016. cap. 23, p. 411-528
- BERNE, R. M.; LEVY, M. N.; KOEPPEN, B. M.; STANTON, B. A. **Fisiologia**. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. 1082 p.
- BLOOM, C. A; RAND, J. Feline diabetes mellitus: clinical use of long-acting glargine and detemir. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 16, n.3, p. 205-213, mar. 2014.
- CANEY, S. M. A. Pancreatitis and diabetes in cats. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, Philadelphia, v. 43, n. 2, p. 303-317, Mar. 2013.
- CORNELL, K. **Veterinary surgery small animal**. 1. Ed. Missouri: Elsevier, 2012. cap. 97. p. 1659-1673.
- CRIVELLENTI, S. B. Diabetes mellitus Felina. In: CRIVELLENTI, L. Z.; CRIVELLENTI, S. B. **Casos de Rotina em Medicina Veterinária de Pequenos Animais**. 1 ed, São Paulo: Editora MedVet Ltda., 2012. cap. 4. p. 107-108.
- DAVISON, L. J. Diabetes mellitus and pancreatitis – cause or effect? **Journal of Small Animal Practice**, England, v. 56, n. 1, p. 50-59, jan. 2015.
- GERMAN, A. J. Obesity in companion animals. In: **Practice Londres**, v. 32, n. 2, p. 42-50, fev. 2010.
- GONZALEZ, F. H. D.; SILVA, S. C. **Introdução à Bioquímica Clínica Veterinária**. 3 ed. Porto Alegre: UFRGS, 2017.
- GOTTLIEB, S. *et al.* Glycemic status and predictors of relapse for diabetic cats in remission. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 29, n. 1, p. 184-192, jan. 2015.
- LAFLAMME, D.P. Cats and carbohydrates: Implications for health and disease **Compendium: Continuing Education for Veterinarians**. Yardley, v. 31, n. 12, p. 1-3, jan. 2010.
- LEDERER, R. *et al.* Frequency of feline diabetes mellitus and breed predisposition in domestic cats in Australia. **Veterinary Journal**. 179:254, 2009.
- LOHMEIER, T. E. Endocrinologia e reprodução. In: HALL, J. E; GUYTON. **Tratado De Fisiologia Médica**. 13. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. p 984 - 991.
- LURYE, J.; BEHREND; E. N. Diabetes Mellitus. In: LAPPIN, M. R. **Feline Internal Medicine Secrets**. Philadelphia: Hanley & Belfus, 204. Cap. 56. P. 276-288.
- MEALEY, B. L. Periodontal disease and diabetes. **Journal of the American Dentistry Association**. São Paulo, v. 137, v. 26S-31S, 2006.

- MENDES, F. F. *et al.* **Obesidade felina.** Enciclopédia biosfera, Goiânia, v. 9, n. 16, p. 1602-1624, Jun. 2013.
- MOROUÇO, P. J. F. *et al.* **Diabetes Mellitus felina: proposta de protocolo de monitorização da glicemia em ambulatório.** 2008. 78f. Dissertação (Trabalho de Conclusão de Curso) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa.
- NELSON, R. W. Alterações Endócrinas do Pâncreas. In: NELSON, R. W.; COUTO, G. C. **Medicina Interna de Pequenos Animais.** 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. cap. 52.
- NELSON, R. W.; REUSCH, C. E. Animal models of disease: classification and etiology of diabetes in dogs and cats. **Journal of endocrinology**, England, v. 222, n. 3, p. 1-9, jun. 2014.
- NIEMIC, B. A. Periodontal disease. **Topics on Companion Animal Medicine.** v. 23, n. 2, p. 72-80, 2008.
- NUNES, N. J. D. S. **Diabetes mellitus felina: ênfase em métodos de diagnóstico.** 2014. 59 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.
- O'NEILL, D. G. *et al.* Epidemiology of diabetes mellitus among 193,435 cats attending primary-care veterinary practices in England. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 30, n. 4, p. 964-972, Jun. 2016.
- OSTO, M. *et al.* Diabetes from humans to cats. **General and comparative endocrinology**, New York, v. 182, p. 48-53, Fev. 2013.
- PEREIRA, M. S. R. S. **Importância dos fatores de insulino-resistência em gatos com diabetes mellitus.** 2014. 117 f. Dissertação (Doutorado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Veterinária, Universidade de Lisboa, 2014.
- PÖPPL, A. G. **Estudos clínicos sobre os fatores de risco e a resistência à insulina na diabetes mellitus em cães.** 2012. 215 f. Dissertação (Doutorado em Medicina Veterinária)- Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- PÖPPL, A. *et al.* Analytical accuracy of the owner's perception about exposition to risk factors for canine diabetes mellitus, and survival after its diagnosis at southern Brazil. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v. 41, p. 1-13, 2013. Pub. 1116. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/actavet/41/PUB%201116.pdf>>. Acesso em: 7 dez. 2018.
- PRAHL, A. *et al.* Time trends and risk factors for diabetes mellitus in cats presented to veterinary teaching hospitals. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, London, v. 9, n. 5, p. 351-358, Oct. 2007.
- REUSCH, C. E.; ROBBEN, J. H.; KOOISTRA. Endocrine pancreas. In: RIJNBERK, Ad; KOOISTRA, H. S. **Clinical endocrinology of dogs and cats: an illustrated text.** Hannover, 2010.p 155 - 156.

REUSCH, C. E. Feline Diabetes Mellitus. In: FELDMAN, E. C.; NELSON, W. N.; REUSCH, C. E.; SCOTT-MONCRIEFF, J. C.; BEHREND, E. **Canine & Feline Endocrinology**. 4 ed. St. Louis Missouri: Elsevier, 2015. cap. 7. p. 259-308.

REUSCH, C. E. Feline diabetes mellitus. **Veterinary focus**, v. 21, n. 1, p. 9-16. 2011.

RIOS, L.; WARD, C. Feline diabetes mellitus: diagnosis, treatment, and monitoring. **Compendium: continuing education for veterinarians**, v. 30, n. 12, p. 626-39, dec. 2008.

RODRIGUES, E. M. G. **Estudo retrospectivo de diagnóstico post mortem de felinos portadores de pancreatite atendidos no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) – Faculdade de Veterinária, UFRGS, 2017.

SHERDING, R. S.; BIRCHARD, S. J.; JOHNSON, S. E. Doenças e cirurgia do pâncreas exócrino. In: BIRCHARD, Stephen J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders clínica de pequenos animais**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2008. cap. 73, p. 839-850

SILVA, R. A. **Aspectos clínicos e patológicos da diabetes mellitus em cães e Gatos**. 2013. 47 f. Monografia (Graduação em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.

SKAMAGAS, M.; BREEN, T. L.; LeROITH, D. Update on diabetes mellitus: prevention, treatment, and association with oral diseases. **Oral Diseases**. v. 14, p. 105-114, 2008.

ZORAN, D.L. Feline obesity, clinical recognition and management. **Compendium: Continuing Education for Veterinarians**, Yardley, v. 31, n. 6, p.284-291, Jun. 2009.