



UNIVERSIDADE LUSÓFONA
I Faculdade de Medicina Veterinária

PEDRO ALEXANDRE MORAIS DE ALMEIDA

**ESTUDO RETROSPETIVO SOBRE
POTENCIAIS FATORES DE RISCO PARA A
DIABETES MELLITUS CANINA**

**Dissertação apresentada para a obtenção do Grau de
Mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado
Integrado em Medicina Veterinária conferido pela
Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**

Orientador: Doutora Felisbina Queiroga

Co-Orientador: Dra. Ana Oliveira

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

LISBOA

2012

*Era uma vez
uma pessoa que procurava a sabedoria. Tinham-lhe dito
que para a atingir tinha sempre de aceitar e recusar ao
mesmo tempo tudo o que lhe fosse oferecido, dito ou
mostrado (Ana Hatherly).*

AGRADECIMENTOS

O meu primeiro agradecimento vai para a Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, a oportunidade e a possibilidade que me deu de realizar este trabalho, apoiando-me nos conteúdos e na realização prática desta dissertação.

À Doutora Felisbina Queiroga agradeço a sua disponibilidade, saber, poder crítico e gosto pelo detalhe que acrescentou a este trabalho excelência e rigor científico.

Não tenho palavras para agradecer o trabalho e empenho que a Dra. Ana Oliveira dedicou a este trabalho. É um privilégio puder trabalhar com uma profissional tão competente e sábia.

Agradeço ao Doutor Carlos Mélian, a primeira pessoa com quem discuti o tema do estudo em 2009 e que me incentivou de imediato.

A minha base de dados foi acrescentada e enriquecida graças à disponibilidade e interesse das clínicas e hospitais veterinários que participaram neste estudo. A todos, um muito obrigado, em especial ao Hugo, Joana, Mariana, Olga, Patrícia, Beatriz, Rui sem os quais a realização deste estudo não teria sido possível.

Agradeço à Joana Coelho pela grande ajuda na estruturação da base de dados deste estudo. Obrigado pela disponibilidade e generosidade.

Aos meus colegas e amigos: Odete, Ana e Manuel por estarem sempre lá.

Aos amigos que me escolheram.

E por último à grande e ruidosa, mas sempre amada, família que não escolhi mas amo incondicionalmente.

Obrigado.

RESUMO

Na última década vários estudos têm sido publicados sobre a patogénese da diabetes mellitus canina (DMC). A “revolução genética” e a necessidade de perceber o contexto epidemiológico da doença tem questionado os factores de risco e o resultado são mudanças estruturais no conhecimento e classificação da diabetes mellitus (DM) (Catchpole *et al.*, 2008; Short, 2009) expostas na primeira parte da dissertação.

Na segunda parte da dissertação é apresentado um estudo retrospectivo sobre cães diabéticos, com dados obtidos através do Médico Veterinário Assistente e registados em ficheiro clínico no período compreendido entre 2004 e 2012. Neste estudo estiveram envolvidos oito centros de atendimento médico-veterinários (CAMV). Reuniram-se 120 cães divididos em dois grupos, um grupo diabético com 60 cães e um grupo controle com 60 cães não diabéticos. O grupo controle foi escolhido para ser similar ao grupo de estudo em relação à idade, ao género, ao estado fértil e à raça.

Foram analisados parâmetros não variáveis, entre os dois grupos, correspondentes a factores de risco já provados como causais ou preditivos (Davison *et al.*, 2005, Fall *et al.*, 2007, Holder *et al.*, 2011). O resultado foi coincidente com os estudos anteriormente reportados com aparecimento mais frequente de DMC na fêmea, inteira, geriátrica e de certas raças.

A análise dos parâmetros variáveis (obesidade, alimentação, doenças concomitantes e tratamento anterior com glucocorticóides) teve como objectivo verificar os factores de risco questionados na actualidade na DMC (Guptill *et al.*, 2003; Klinkenberg *et al.*, 2006; Wejdmark *et al.*, 2011). Neste estudo, a presença de DMC aparece associada a alimentação comercial. Não foi possível, vincular a obesidade com a presença de DMC ou com o tipo de alimentação. Foi estudado o comportamento da doença nomeadamente perante o tratamento anterior com glucocorticóides e a presença de doenças concomitantes. Não ficou provada uma associação entre a presença destes dois factores e o aparecimento da DMC.

Palavras-chave: Diabetes; Cão; Factores; Obesidade; Alimentação.

ABSTRACT

In the last decade, several studies have been published about the pathogenesis of the canine diabetes mellitus (CDM). The “genetic revolution” and the need of understanding the epidemiologic context of the disease has questioned the contribution of the risk factors resulting in structural changes of diabetes mellitus (DM) knowledge and classification (Catchpole *et al.*, 2008; Short, 2009) which are presented on the first part of the dissertation.

In the second part of the dissertation, we present a retrospective study about diabetic dogs, with data obtained by the veterinary and registered on clinic file from 2007 to 2012.. On this study were involved eight veterinarian medical care centres. The study is composed by 120 dogs gathered in two groups: a group of 60 diabetic dogs and a control group of 60 non-diabetic dogs. The control group was chosen to be similar to the diabetic group on age, gender, fertile state and breed.

Non variable parameters were analysed, between the two groups, corresponding to factors already proven as causal or predictive (Davison *et al.*, 2005; Fall *et al.*, 2007; Holders *et al.*, 2011, The result was similar to previous reported studies with more frequent appearance of CDM on the entire and geriatric female and of certain breeds.

The analysis of the variable parameters (obesity, diet, concomitant diseases, earlier treatment with glucocorticoids) had the aim to verify the risk factors currently suspected to be involved on canine diabetes mellitus (Guptill *et al.*, 2003; Klinkenberg *et al.*, 2006; Wejdmark *et al.*, 2011). On this study, the presence of canine diabetes mellitus is associated with commercial diet. It was not possible to link obesity with the presence of canine diabetes mellitus or with the type of diet. We also studied the behaviour of the disease, namely the earlier treatment with glucocorticoids and the presence of concomitant diseases. The study did not prove an association between the presence of these two factors and the onset of DMC.

Keywords: Diabetes; Dog; Factors; Obesity; Diet.

LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS, SIGLAS E SÍMBOLOS

%	Percentagem
<	Menor que
>	Maior que
®	Marca Registada
µg	Microgramas
♀	Feminino
♂	Masculino
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
AAHA	American Animal Hospital Association
Ac	Anticorpos
ADA	American Diabetes Association
ADP	Difosfato de Adenosina ou Adenosinafosfato
ATP	Trifosfato de Adenosina
β	Beta
BID	De doze em doze horas
CAMV	Centro de Atendimento Médico Veterinário
CDM	Canine diabetes mellitus
Células β	Células beta
CID	Coagulação Intravascular Disseminada
CTLA-4	Antígeno-4 do linfócito citotóxico (sigla anglo-saxónica para “cytotoxic lymphocyte antigen-4)
DLA	Gene dos leucócitos canino (sigla anglo-saxónica para "dog leukocyte antigen")
DM	Diabetes Mellitus
DMC	Diabetes Mellitus Canina
ECC	Escala de Condição Corporal
ELISA	Análise Imunoabsorvente Ligada a Enzima (acrónimo anglo-saxónico para “Enzyme-Linked ImmunoSorbant Assay”)
EUA	Estados Unidos da América

GAD-65	Descarboxilase 65 (acrónimo anglo-saxónico para glutamic acid decarboxylase 65)
GLUT4	Isoforma 4 do transportador de glicose (acrónimo anglo-saxónico para " glucose transporter, isoform 4")
Grupo C	Grupo Controle
Grupo D	Grupo Diabético
HLA	Antígeno dos Leucócitos Humanos (sigla anglosaxónica para "Human Leukocyte Antigen")
IA-2	Antigénio Insulinoma-2
IGF-1	Factor de Crescimento Associado à Insulina 1
ITU	Infeção do trato urinário
LADA	Subtipo de Diabetes Autoimune Latente em Adulto (acrónimo anglo-saxónico para "latent autoimmune diabetes in adults")
MC4R	Gene da melanocortina-4 (MC4R) (sigla anglo-saxónica para "melanocortin-4 receptor gene")
mg/ dl	Miligramas por decilitro
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade (sigla anglo-saxónica para "Major Histocompatibility Complex")
mmol/l	Milimol por Litro
MODY	Subtipo de Diabetes do Adulto Iniciada na Juventude (acrónimo anglo-saxónico para "maturity-onset diabetes of the young")
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro (sigla anglosaxónica para " messenger Ribonucleic acid")
Nº	Número
OMS	Organização Mundial de Saúde
PLI	Lipase pancreática medida por imunoreactividade (sigla de anglo-saxónica para "pancreatic lipase immunoreactivity")
PPAR γ	Gene Peroxisoma Proliferador Activado Receptor- γ (acrónimo anglo-saxónico para "Peroxisome proliferator-activated receptors γ ")
SC	Via de administração subcutânea
UI	Unidades Internacionais
WSAVA	World Small Animal Veterinary Association

ÍNDICE GERAL

1. INTRODUÇÃO	12
1.1. INTRODUÇÃO GERAL	12
1.2. DIABETES MELLITUS CANINA	13
1.2.1. FISIOLOGIA	13
1.2.2. ETIOPATOGENIA	15
1.2.2.1. DM Idiopática	16
1.2.2.2. DM Imunomediada	16
1.2.2.3. Predisposição Genética	17
1.2.2.3.1. O Cão Como Modelo Genético para Doenças Complexas	17
1.2.2.4. Pancreatite Crónica	18
1.2.2.5. Antagonismo Hormonal	19
1.2.2.6. Tumores Endócrinos	19
1.2.2.7. DM Juvenil	20
1.2.2.8. Iatrogénica	20
1.2.3. CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DA DOENÇA	21
1.2.3.1. Manifestações Clínicas	22
1.2.3.2. Diagnóstico	23
1.2.3.3. Tratamento	24
1.2.3.4. Evolução da Doença e Monitorização	27
1.2.3.5. Prognóstico	30
1.3. CLASSIFICAÇÃO DA DM	31
1.3.1. DM HUMANA	31

1.3.2. REALIDADE DA DM CANINA.....	34
1.4. EPIDEMIOLOGIA.....	37
1.4.1. DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA.....	37
1.4.2. INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA.....	38
1.4.3. FATORES DE RISCO.....	39
1.4.3.1. Idade.....	40
1.4.3.2. Raça.....	40
1.4.3.3. Género.....	41
1.4.3.4. Estado Fértil.....	41
1.4.3.5. Potenciais Fatores de Risco	42
1.4.3.5.1. Obesidade.....	42
1.4.3.5.2. Alimentação e Exercício Físico.....	44
1.4.3.5.3. Glucocorticóide.....	45
1.4.3.5.4. Sazonalidade.....	46
1.4.3.5.5. Doenças Concomitantes.....	46
1.4.3.5.6. Imunidade Intestinal.....	46
1.5. DECLARAÇÃO DE OBJECTIVOS.....	48
2. MATERIAL E MÉTODOS.....	49
2.1. RECOLHA DE DADOS.....	49
2.2. CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE DM.....	50
2.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO OU EXCLUSÃO.....	50
2.4. PARÂMETROS DO ESTUDO.....	50
2.4.1. PARÂMETROS NÃO VARIÁVEIS ENTRE OS GRUPOS.....	50
2.4.2. PARÂMETROS VARIÁVEIS ENTRE OS GRUPOS.....	51

2.5. MÉTODO ESTATÍSTICO	53
3. RESULTADOS	54
3.1. IDADE	55
3.2. GÊNERO	55
3.3. ESTADO FÉRTIL	55
3.4. RAÇA	56
3.5. OBESIDADE	56
3.6. ALIMENTAÇÃO	57
3.6.1. A ALIMENTAÇÃO E A DM	57
3.6.2.A ALIMENTAÇÃO E A OBESIDADE	58
3.7. TRATAMENTO COM GLUCOCORTICOIDES	59
3.8. DOENÇAS CONCOMITANTES	59
3.9. TEMPO DE ESTABILIZAÇÃO DA DM	60
3.9.1. O TEMPO DE ESTABILIZAÇÃO E OBESIDADE	61
3.9.2. O TEMPO DE ESTABILIZAÇÃO E O TRATAMENTO COM GLUCOCORTICOIDES	61
4. DISCUSSÃO	63
5. CONCLUSÃO	69
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
APÊNDICE 1	I
APÊNDICE 2	II
ANEXO 1	III

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Classificação da DM humana OMS/ ADA.....	III
Tabela 2: Classificação etiológica de DMC.....	37
Tabela 3: Base de dados do grupo D.....	I
Tabela 4: Base de dados do grupo C.....	II
Tabela 5: Resultado dos factores de risco não variáveis no grupo D.....	54
Tabela 6: Doenças concomitantes no Grupo D.....	60

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Transporte de glicose mediado pela insulina.....	14
Figura 2: Escala de condição corporal.....	52

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Resultados da-análise da condição corporal.....	51
Gráfico 2: Resultado da análise do tipo de alimentação.....	58
Gráfico 3: Resultado da análise da relação entre a alimentação e a obesidad.....	59
Gráfico 4: Resultado da análise do tempo de estabilização no grupo D.....	61

1. INTRODUÇÃO

1.1. INTRODUÇÃO GERAL

A diabetes mellitus (DM) é uma doença endócrina comum no cão. Estudos recentes mostram que entre 1 em 100 a 1 em 500 cães consultados têm DM e esta ocorrência tem tendência a aumentar (Schoeman, 2011). Esta doença reúne um conjunto de desordens metabólicas resultantes de um excesso crónico de glicose no sangue, por comprometimento na secreção e/ou acção da insulina. Esta definição foi revista pela última vez em 1999 no relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS) e em 2003 no relatório da comissão de especialistas da American Diabetes Association (ADA) (OMS, 1999; ADA, 2003).

A DM é considerada um importante problema de saúde pública global em todo o mundo. Na espécie canina a incidência é relevante mas a sua patogénese continua mal compreendida. Na realidade não há nenhuma classificação de diabetes nos nossos animais de companhia. Não há critérios internacionais para o seu diagnóstico, nem no cão e muito menos no gato (Catchpole *et al.*, 2005; Fall, 2009).

Na prática clínica diária a DM insere-se no grupo de doenças ou estados que frequentemente são associados à idade, género ou raça específica. A DM carece de escrutínio sistemático científico, tal como recomendado pelos princípios da Medicina Baseada na Evidência, visto que, muitos dados são baseados em estudos mal fundamentados, experiências pessoais ou na opinião de especialistas (Guyatt *et al.*, 1992; Plamer, 2008). No caso da diabetes mellitus canina (DMC), é imprescindível que os fatores recorrentemente associados à doença, através de métodos epidemiológicos sejam ou não, confirmados como fatores de risco da doença (Rand *et al.*, 2004; Holder *et al.*, 2011).

Na presente dissertação temos como objetivo fazer uma revisão e estabelecer o estado da arte sobre a etiologia, características clínicas, englobando o quadro clínico, o tratamento e a evolução da DMC. Uma vez que, a classificação da DM baseia-se na patogénese, pretende-se também fazer um ponto de situação sobre os diferentes tipos de

diabetes à luz dos novos conhecimentos genéticos, imunológicos e epidemiológicos, e que determinam abordagens clínicas e terapêuticas diferenciadas.

1.2. DIABETES MELLITUS CANINA

1.2.1. FISIOLOGIA

Nos mamíferos a glicose, “o açúcar do sangue” é a maior fonte de energia para as células. É obtida diretamente do alimento e ou sintetizada a partir de substratos em vários órgãos dos quais o fígado tem um papel preponderante (Wood & Trayhurn, 2003). As células nervosas e os glóbulos vermelhos são exclusivamente dependentes desta fonte de energia. As membranas das células são fisiologicamente impermeáveis a moléculas polares, razão pela qual o transporte de glicose para dentro das células requer proteínas de transporte específico. Estão descritos 2 tipos de transportadores (proteínas) em mamíferos: os co-transportadores de glicose dependentes do sódio encontrados essencialmente nos rins e intestino (Wright, 2001) e os transportadores para o transporte facilitado de glicose responsáveis pela maior parte do transporte de glicose no organismo (Mueckler, 1994). Estes últimos transportadores como proteínas que são, assumem várias formas, as isoformas, consoante os tecidos ou órgãos onde mais actuam. Atualmente conhecem-se catorze isoformas do transportador de glicose, sendo que cada uma apresenta especificidade de tecido, a isoforma 4 do transportador de glicose (GLUT4) (acrónimo anglo-saxónico para "isoform 4 of glucose transporter, isoform 4") é o transportador de glicose no músculo e tecido adiposo que é ativado pelo polipéptido conhecido por insulina que é produzida e excretada pelas células β agregadas em “cachos” no pâncreas endócrino que foram designados ilhéus de Langerhans em honra ao seu descobridor. Para além das células β , estes ilhéus têm outras células responsáveis pela produção de hormonas como o glucagon, somatostatina, grelina e polipéptido pancreático (Huang *et al.*, 2009).

A insulina é rapidamente excretada em resposta à elevação dos níveis de glicémia através do “sistema sensor de glicose” das células β , mas primeiro a glicose tem que ser metabolizada por glicólise através da enzima intracelular glucoquinase, transformando-se em

metabolitos que são processados na mitocôndria das células β . O resultado é um aumento do ratio ATP/ ADP que vai bloquear a entrada de potássio provocando uma despolarização da membrana da célula por influxo de cálcio intracelularmente que por sua vez, vai induzir a exocitose da insulina que é desta forma excretada (Ammala *et al.*, 1993). Em suma os metabolitos da glicose vão induzir quer excreção, quer produção de insulina.

Uma hora depois do pico de glicémia a produção de insulina atinge o seu valor máximo, o que pode corresponder a 20 vezes o valor basal de insulina, num processo que passa por 2 fases: a fase rápida que leva 2 a 5 minutos a instalar-se e a segunda fase que requer aproximadamente 60 minutos para atingir o seu máximo. A insulina vai atuar na parede das células ao ligar-se ao recetor tirosina quinase, que é ativado e aciona uma série de cascatas metabólicas intracelulares que levarão à síntese proteica, ativação e desativação de enzimas, expressão genética e metabolismo lipídico (Richardson *et al.*, 2007). As vesículas contendo o GLUT-4 são transportadas intracelularmente para junto da membrana celular permitindo o influxo de glicose para dentro da célula, ou seja, dá-se o transporte facilitado da glicose para dentro das células.

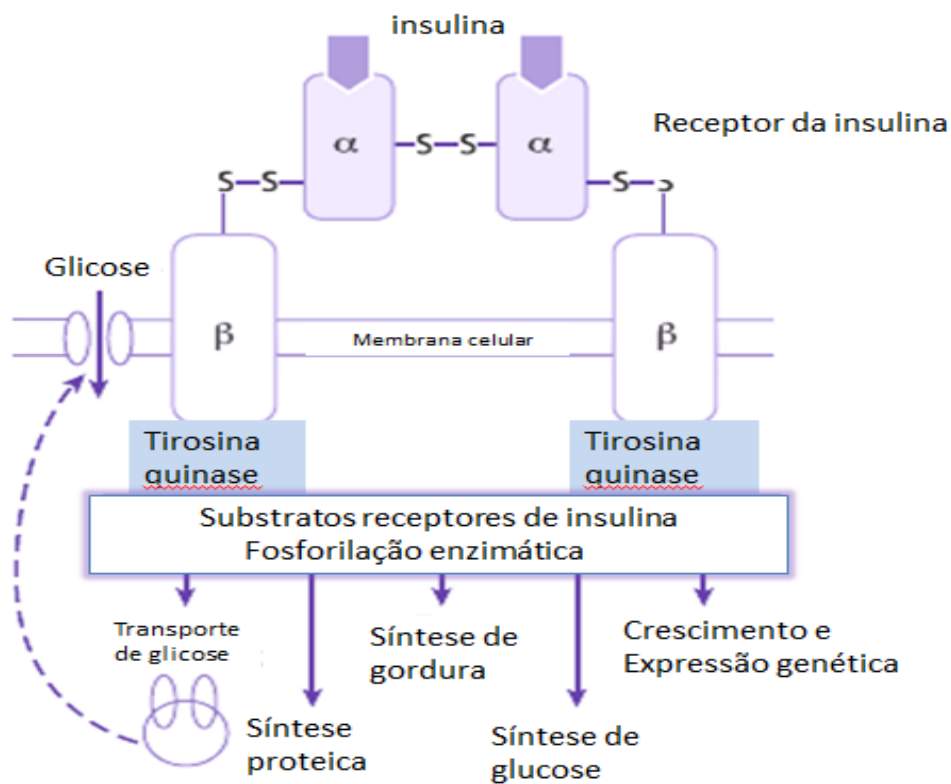


Figura1: Transporte activado de glucose para dentro das células mediado por insulina. Adaptada de Textbook of Medical Physiology, 11th ed., Guyton AC, Hall JE. Copyright. Elsevier 2006.

A síntese da insulina passa pela transcrição do gene da pré pró-insulina para mRNA, a tradução do mRNA em pré pró-insulina e o processamento de pré pró-insulina via pró-insulina em insulina madura, que é armazenada em “grânulos” aderidos à membrana das células ou que permanecem livres no citoplasma. Durante o processamento de pró-insulina, um péptido denominado péptido-C é clivado para formar a insulina (Daniel *et al.*, 1999).

A insulina é um polipéptido com 51 aminoácidos composto por duas cadeias peptídicas, as cadeias A e B unidas por 2 ligações sulfidrícticas. Não deixa de ser relevante que esta sequência de aminoácidos é exatamente igual no cão e no porco e difere em apenas um aminoácido da sequência humana, diferindo apenas em 3 aminoácidos da insulina do gato e em 2 aminoácidos da insulina bovina. As unidades de medida de insulina podem ser Unidades Internacionais (UI) ou microgramas (μg) correspondendo 1 UI a 36 μg de insulina (Saltiel &Kahn, 2001).

Como hormona anabolizante, a insulina tem efeitos orgânicos marcantes a vários níveis. A regulação dos níveis de glicémia passa principalmente por aumentar a absorção de glicose no músculo e gordura e inibir neoglicogénese hepática. O efeito anabolizante passa também por estimular o crescimento e diferenciação celular e através da síntese de glicogénio e proteínas promover o armazenamento de substratos no tecido adiposo, fígado e músculo (Saltiel &Kahn, 2001).

1.2.2. ETIOPATOGENIA

Na DM existe uma deficiência absoluta ou relativa de insulina o que leva a uma diminuição da capacidade das células em não só obter e utilizar a glicose mas também aminoácidos, ácidos gordos e electrólitos. A falta de insulina resulta ainda num aumento da gluconeogénese, da glicogenólise, da lipólise, da cetogénese, e no catabolismo proteico (Scott-Moncrieff, 2009b).

A patogenia da DM ainda não está completamente esclarecida o que condiciona a sua classificação e conseqüentemente a sua abordagem diagnóstica, tratamento e prevenção. É irrefutável que a sua patogenia é multifactorial e inclui factores genéticos e imunomediados na maioria dos casos (Hess, 2010). Vários processos patológicos poderão convergir no mesmo tipo de desordens metabólicas levando ao conjunto de sinais que caracterizam esta doença. Esses processos patológicos poderão ser auto-ímmunes e/ou alterações genéticas que, por seu lado, poderão variar conforme a raça ou o indivíduo (Davison, 2010). A presença de anticorpos (Ac) anti células β ou anti-insulina e/ ou um infiltrado inflamatório no pâncreas endócrino, não são constantes ou transversais a todos os diabéticos e, nesta área, muitas questões carecem de investigação (Davison, 2009).

A capacidade de proliferação das células β é limitada, especialmente em adultos. Algum grau de regeneração pode ocorrer após estimulação fisiológica, tais como na gestação (Butler *et al.*, 2007) ou lesão (Dor *et al.*, 2004), mas as "novas" células β poderão não ser 100% funcionais.

Segue-se uma descrição das várias etiopatogenias possíveis da DMC.

1.2.2.1. DM Idiopática

Aqui se inclui a maioria da DM canina pela falta de um meio de diagnóstico expedito e acessível para o diagnóstico etiológico da doença na prática clínica atual (Rand *et al.*, 2004). Esta atribuição etiológica, ou a falta dela, irá diminuindo à medida que mais conhecimentos se vão adquirindo sobre a DMC. É importante que os clínicos tentem excluir outras causas de DM pois ao sabermos a patogénese de uma doença melhor a saberemos tratar e prever o seu aparecimento e evolução (Catchpole *et al.*, 2005; Fleeman, 2007).

1.2.2.2. DM Imunomediada

Cerca de 50% dos cães diabéticos têm Ac contra as células β o que poderá indicar que metade dos cães diabéticos tenham uma causa imunomediada envolvida na patogénese da DM canina. Estes dados foram confirmados com o desenvolvimento do Western Blot que detecta Ac contra a pró-insulina canina recombinante e que provou a evidência da autoimunidade na DMC (Catchpole et al., 2005; Davison, 2010). Dados científicos atuais sugerem tratar-se de um processo mediado por imunidade celular, iniciada por linfócitos T que levam à ativação de citoquinas com consequente citotoxicidade contra as células β . A lesão celular conduz à exposição de proteínas intracelulares, que eventualmente, são processadas pelo sistema imunitário como autoantígenos criando uma resposta humoral (Gale, 2005; Davison *et al.*, 2008).

Em humanos este processo é rápido em crianças e jovens e mais lento em adultos. A evolução lenta (meses a anos) no adulto e o facto de assumir-se que este tipo de diabetes não esteja associado à obesidade levou a que este subtipo de DM em humanos fosse classificado como subtipo LADA, no fundo um subtipo da DM tipo 1 (Fleeman, 2007). No entanto a sua extrapolação para a DM canina continua a ser alvo de debate (Fall, 2009).

1.2.2.3 Predisposição Genética

1.2.2.3.1 O Cão como Modelo para o Estudo de Doenças Complexas

O primeiro genoma canino, de um caniche, foi publicado em 2003, seguindo-se o genoma de um boxer em 2005. Com o genoma canino identificado constatou-se um elevado nível de conservação das sequências entre os genomas caninos e os de outros mamíferos, incluindo o do homem. As características do genoma canino aliadas à estrutura mais ou menos linear das populações caninas e a fenótipos bem definidos, levaram várias instituições e projetos a valerem-se destas particularidades e adotarem o cão como modelo para o estudo de doenças humanas complexas. O exemplo mais relevante é o projeto europeu multicêntrico LUPA (Hedhammar, 2010a). Concretamente na diabetes o modelo canino tem sido envolvido no estudo da diabetes gestacional e associada à progesterona (Klinkenberg *et al.*, 2006; Hedhammar, 2010b).

Nas raças criadas há menos de 200 anos a variação genética dentro de cada raça é limitada. O processo de criação das raças puras teve consequências não intencionais para a saúde de cães mas aumentou a frequência de aparecimento de doenças específicas em determinadas raças, refletindo o enriquecimento de alelos de risco e a ocorrência de mutações (Fall, 2009).

A predisposição genética está provada em algumas raças embora nem sempre com as mesmas alterações genéticas. Um haplotipo do gene leucocitário canino (DLA) tem uma representação particularmente relevante nas raças Samoiedo, Husky, Schnauzer miniatura, Keeshonden (Scott-Moncrieff, 2009b). Este haplotipo é semelhante aos alelos do Complexo de Maior Histocompatibilidade associado com uma maior suscetibilidade para a DM tipo 1 em humanos o que sugere que na patogénese da DMC estejam envolvidas a predisposição genética e a resposta imune (Fleeman, 2007). Cães com o haplotipo DLA têm 3 vezes mais probabilidade de se tornarem diabéticos (Kennedy *et al.*, 2006). No entanto as determinantes genéticas específicas para a DM canina permanecem desconhecidas, é provável que variem conforme o indivíduo e/ou a raça e não haja um grupo ou uma determinante genética transversal para a DMC com causa genética envolvida na sua patogénese (Concannon *et al.*, 2009).

Os loci do DLA mais polimórficos são o DRB1, DQA1 e o DQB1. Um estudo do DNA com 486 cães diabéticos e 869 cães no grupo controle (Short *et al.*, 2009), identificou três haplotipos DLA, DRB1 * 009/DQA1 * 001/DQB1 * 008, DRB1 * 015/DQA1 * 0061/DQB1 * 023, e DRB1 * 002/DQA1 * 009 / DQB1 * 001, que foram observados significativamente mais nos cães diabéticos em comparação com os controles. Um haplotipo DLA-DQ, DQA1 * 004/DQB1 * 013, foi significativamente escasso nos cães diabéticos. Pensa-se que poderá ter um efeito protetor contra a doença (Kennedy *et al.*, 2006).

1.2.2.4. Pancreatite Crónica

A pancreatite crónica foi identificada como causa subjacente em aproximadamente um terço dos canídeos diabéticos (Rand *et al.*, 2004; Fleeman, 2007) a 1/3 (Rand *et al.*, 2004; Catchpole *et al.*, 2005) da DMC.

Em medicina humana a pancreatite crónica leva a um subtipo de DM de instalação lenta e caracteristicamente sem presença de Ac anti-células β . Estudos preliminares mostram que cães com pancreatite crónica perdem progressivamente céls β e estão num estado pré-diabético (Watson & Herrtage, 2004b), por outro lado a pancreatite parece ser uma complicação frequente da DM canina (Catchpole *et al.*, 2005). A pancreatite crónica é um achado frequente nas necrópsias realizadas na prática clínica por motivos variados. Num estudo de 2007 onde foram realizadas 200 necrópsias, 34% apresentavam sinais de pancreatite crónica (Watson *et al.*, 2007). Existe falta de consenso nas conclusões sobre a histopatologia do tecido pancreático dos cães diabéticos relativamente a presença de infiltração linfocítica nos ilhéus de Langerhans definida como insulinite. Esta alteração não foi registada em 3 estudos (Gepts & Toussaint, 1967; Ling *et al.*, 1977; Eigenmann *et al.*, 1983). Por outro lado, Alejandro *et al* (1988) relataram a sua presença em 46% dos casos. Nenhum dos estudos tinha grupo controle e os dados são controversos.

1.2.2.5. Antagonismo Hormonal

A relação da DM com outras doenças endócrinas deve-se à resistência à insulina verificada por exemplo no hiperadrenocorticism e acromegalia (Eigenmann *et al.*, 1983). Quando não tratada ou corrigida a resistência à insulina pode conduzir a uma deficiência de insulina como consequência da hiperglicemia crónica, o que por si só pode produzir disfunção permanente das células β , provavelmente devido ao fenómeno de glicotoxicidade descrito nos gatos, em humanos e na diabetes gestacional ou associada à progesterona (Peterson *et al.*, 1984; Imamura *et al.*, 1988).

A DMC diagnosticada a partir do 30º dia de gestação ou no diestro, que sob o ponto de vista hormonal corresponderia à 9º semana de gestação, é provavelmente o correspondente ao subtipo de DM humana gestacional (Fall *et al.*, 2010). A progesterona e a hormona de crescimento produzida pelo tecido mamário induzida pela própria progesterona, vão competir com os recetores da insulina na parede das células, induzindo resistência à insulina que associada a uma maior intolerância à glicose nesta fase “hormonal” poderão levar a um

“estado diabético” que depois da gestação ou diestro poderá progredir para DM tipo 1 ou reverter (Fleeman, 2007; Fall *et al.*, 2008b).

1.2.2.6. Tumores Endócrinos

As três doenças com origem oncológica mais associadas a DMC são o hiperadrenocorticismismo, a acromegalia e o glucagonoma (Fall, 2009). Estas neoplasias endócrinas funcionais normalmente precedem cronologicamente a DM que se vem a instalar devido a resistência à insulina, ao antagonismo hormonal e à glucotoxicidade por incremento da neoglucogénese. O prognóstico varia conforme a doença e vai desde a possibilidade de reverter a necessidade de insulina no hiperadrenocorticismismo, ao difícil controlo na acromegalia de origem hipofisária (Fracassi *et al.*, 2007). A DM no glucagonoma aparece tardiamente no curso da doença muito depois do aparecimento da dermatite necrótica superficial e os únicos dois casos descritos terminaram em eutanásia (Gross *et al.*, 1990).

1.2.2.7. DM Juvenil

Por definição a DM juvenil é diagnosticada antes dos 6 meses. Resulta da hipoplasia das células β (Minkus *et al.*, 1997) ou de uma combinação entre a deficiência em células β e a atrofia acinar pancreática (Brenner *et al.*, 2009). Na atrofia acinar há ausência de inflamação na histopatologia do pâncreas e os cães estão insulínopénicos desde o início da doença. Esta alteração tem sido descrita no Golden Retriever, Caniche e Labrador Retriever (Minkus *et al.*, 1997). A atrofia acinar tem um quadro clínico muito semelhante mas cursa associada a insuficiência pancreática exócrina, o que resulta numa perda de peso mais grave associada a diarreias recorrentes. A histopatologia da atrofia acinar mostra apoptose das células acinares, perda de grânulos zimogénicos, alterações vaculares no citoplasma das células, perda de ilhéus e atrofia lobular. Esta forma de DM juvenil foi descrita no Greyhound a única raça com infiltrados inflamatórios associados e no Pastor Alemão (Brenner *et al.*, 2009).

1.2.2.8. Iatrogénica

O hipercortisolismo devido a glucocorticoterapia quer oral quer parenteral pode causar DM no cão, pese embora, seja potencialmente reversível depois da descontinuação da medicação (Fall, 2009). Apenas dois estudos, ambos descritivos de um caso clínico descrevem este possível efeito causal (Campbell & Latimer, 1984; Jeffers *et al.*, 1991). Existem vários estudos retrospectivos em humanos, relacionados com cuidados paliativos que provam que a administração continuada de glucocorticoides poderá causar DM em doentes predispostos possivelmente por glucotoxicidade (Pilkey *et al.*, 2012). Como o efeito de glucotoxicidade não está provado em cães não diabéticos (Verkest *et al.*, 2012) apenas poderá verificar-se em cães pré-diabéticos por exemplo, com pancreatite crónica ou com algum tipo de antagonismo hormonal (ver factores de risco em 1.4.3 neste documento).

Os outros fármacos referidos como diabetogénicos são os progestagénicos por acção anti-hormonal. O progestagénico mais frequentemente usado na prática clínica é a medroxiprogesterona com a indicação principal de prevenção do estro nas cadelas. Também aqui a DM poderá ser transitória mediante a descontinuação da administração do referido fármaco (Fall, 2009).

O prognóstico da diabetes secundária ao tratamento médico e/ou cirúrgico do insulínoma, depende da presença ou ausência de metástases no momento do diagnóstico (Bell *et al.*, 2005).

1.2.3. CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DA DOENÇA

A DM espontânea foi descrita pela primeira vez em 1861 com 2 casos clínicos publicados (Leblanc, 1861; Thiernesse, 1861). O diagnóstico baseava-se na presença de glicosúria mas como não havia forma de a diagnosticar laboratorialmente a sua presença era confirmada pelo sabor adocicado da urina. Em 1892 o primeiro relatório sobre os primeiros casos diagnosticados em cães, estimava que a frequência de DM na prática veterinária era de 1 por 10000 cães consultados (Fröhner, 1892).

Desde sempre o cão foi considerado, tal como na actualidade, um excelente modelo para o estudo da DM tendo tido um papel fundamental na descoberta tanto da “diabetes mellitus pancreática” por Minkowski e Mering em 1893 como na descoberta e isolamento da insulina em 1921 por Banting e Best (Fall, 2009).

As seguintes décadas decorreram sem grandes publicações ou descobertas. Nos anos 60 começaram a surgir novas publicações que associavam a DM a cães velhos, mais em fêmeas que em machos, embora com ratios diferentes conforme os estudos. Em 1960 Wilkinson sugeriu que nas fêmeas a DM tinha tendência a aparecer mais depois do estro e que após ovariectomia a estabilização da doença era atingida mais rapidamente e a doença ficava melhor controlada, embora nunca tenha recomendado esta medida como terapêutica. Na sua tese doutoral o mesmo investigador concluía que existiria provavelmente uma predisposição racial da doença (Wilkinson, 1960).

O novo ponto de viragem na compreensão da doença deu-se com a descoberta da relação entre a DM e a produção da hormona de crescimento (HC) induzida pela progesterona (Eigenmann *et al.*, 1983).

Na última década é notório o interesse na etiologia da DMC e o resultado desse interesse foi o aparecimento de inúmeros estudos publicados sobretudo focados em autoanticorpos e em descobertas genéticas (Kennedy *et al.*, 2006; Short, 2009; Davison, 2010).

1.2.3.1. Manifestações Clínicas

Sob o ponto de vista clínico a DM reúne um conjunto de desordens heterogêneas que levam a um estado de hiperglicemia que se manifesta de forma muito característica (Fall, 2009) com um início insidioso que pode levar semanas a meses até ser diagnosticada (Rand *et al.*, 2004). A DMC tem tendência a ser diagnosticada tardiamente (Rand *et al.*, 2004).

Perante a incapacidade do organismo manter os valores de glicémia normais a queixa mais frequentemente apresentada na consulta é o aumento do consumo de água e o aumento de produção urina. Eventualmente, o proprietário poderá ter notado uma perda de peso mesmo com um apetite normal ou aumentado (Nelson, 2010; Rijnberk & Kooistra, 2010).

A sintomatologia é essencial para o diagnóstico de patologias endócrinas e a diabetes não é exceção: os 4 “Ps”: Poliúria, Polidipsia, Polifagia e Perda de peso, estão presentes em todos os quadros e são sugestivos de DM. No entanto nem todos eles são perceptíveis para o proprietário e podem não constar como queixa principal na consulta. Nos casos não complicados este quadro pode desenvolver-se em poucas semanas. Nas fêmeas inteiras é frequente os sintomas aparecerem no metaestro (Herrtage, 2009).

Ao exame clínico é frequente detetar hepatomegalia e perda de massa muscular. As infeções estão comumente associadas à DMC. As infeções mais frequentes são as do trato urinário e respiratório. As infeções de pele são também um achado comum no exame clínico do cão diabético e por vezes registam-se lesões ulcerativas ou mesmo xantomatose cutânea (Herrtage, 2009). As cataratas diabéticas podem instalar-se em dias e a cegueira súbita é uma das queixas principais na primeira consulta. Cães com diabetes complicada podem apresentar-se deprimidos, anoréticos, com queixa de vômitos e muito desidratados. Estes sintomas estão frequentemente associados à acumulação de corpos cetónicos que podem levar a acidose metabólica (Scott-Moncrieff, 2009a).

1.2.3.2. Diagnóstico

Não existe um critério internacionalmente reconhecido para o diagnóstico da DMC (Catchpole *et al.*, 2005). O quadro clínico com sintomatologia compatível associado a glicosúria e hiperglicemia persistente superior a 180 mg/ dl, para valores de referência da glicemia pós-prandial canina a variar entre 70 a 130 mg/ dl (Fall, 2009), associada a glicosúria são na maioria dos casos suficientes para o diagnóstico. A presença de cetonúria aliada a hiperglicemia, são suficientes para o diagnóstico de DM no cão e no gato (Scott-Moncrieff, 2009b).

A urianálise é um excelente ponto de partida na abordagem laboratorial da doença: uma glicosúria tem como diferenciais a glicosúria pós-prandial, a glicosúria renal primária e stress em gatos. Uma hiperglicemia tem como diferenciais: hiperadrenocorticismos, hiperglicemia pós-prandial, diestro, feocromocitoma, pancreatite, stress (gatos), neoplasias do pâncreas exócrino, insuficiência renal e fármacos como os glucocorticóides, os α_2 agonistas e o amitraz. A densidade urinária na DMC pode apresentar valores que variam entre 1.015 e 1.045 (Herrtage, 2009). A glicosúria artificialmente aumenta a densidade urinária, mas por outro lado, em cães idosos a capacidade de concentrar urina pode estar diminuída. A infecção urinária tem por vezes como etiologia bactérias produtoras de gás levando a uma bexiga enfisematosa muito tendenciosa para DM ou hiperadrenocorticismos subjacentes (Feldman & Nelson, 2004; Rijnberk & Kooistra, 2010).

Os diabéticos estão na esmagadora maioria dos casos hiperlipidémicos e apresentam soros lipémicos. Um painel analítico completo passará por medir as concentrações séricas do colesterol, dos triglicéridos, das isoenzimas hepáticas (normalmente aumentadas ou no limite superior) e da creatinina. Deve também realizar-se um hemograma, a cultura bacteriana da urina está sempre indicada mesmo que a análise de sedimento não indique células inflamatórias ou bactérias. Como meios de diagnóstico complementar estão indicados a lípase pancreática medida por imunoreactividade (PLI) (sigla anglo-saxónica para "pancreatic lipase immunoreactivity"), fructosamina, ecografia abdominal e eventualmente radiografia torácica (Scott-Moncrieff, 2009b; Nelson & Couto, 2010).

Os testes para avaliar a produção de insulina pelas células β como os testes de estimulação com glucose ou glucagon não são frequentemente usados na prática clínica dado o diagnóstico estar facilitado pelos parâmetros anteriormente descritos e por se assumir que a grande maioria dos cães diabéticos necessitam de insulina. O potencial destes testes é questionável e, estão particularmente indicados na presença de doenças ou estados diabetogénicos como o hiperadrenocorticismos ou a pancreatite (Watson & Herrtage, 2004^a; Fall *et al.*, 2008^a; Fall, 2009).

1.2.3.3. Tratamento

No tratamento da DMC a prioridade é repor a qualidade de vida do paciente, usando como barómetros de qualidade de vida: a condição corporal ideal e actividade habitual do cão antes de ser diabético. Outro objectivo é anular os sintomas e queixas, criar condições para reversão quando possível, prevenir complicações e finalmente obter glicemias que em 20 das 24 horas do dia estejam abaixo do “limiar” de reabsorção renal, ou seja, que sejam glicemias abaixo de 220-270 mg/ dl (Church, 2008; Greco, 2010).

As principais linhas de tratamento da DM canina segundo as orientações da American Animal Hospital Association (AAHA) (Rucinsky *et al.*, 2010) , passam pela administração adequada de insulina, por anular ou corrigir os fatores de risco e doenças concomitantes (inflamatórias, infecciosas, neoplásicas, hormonais), fazer ovariectomia em todas as fêmeas diabéticas (deve ser uma prioridade), recomendar um plano alimentar e exercício físico (Greco, 2010; Rucinsky *et al.* , 2010).

Uma dieta adequada e exercício moderado são essenciais no sucesso do controlo da DM. A dieta é aconselhada nos cães mas é fundamental nos gatos (Laflamme, 2009) deve ser rica em fibras solúveis e insolúveis, pobre em carboidratos, restrita em lípidos quando houver hiperlipidémia, e deve ter pelo menos 20% de proteína nos cães. O regime (número e quantidade) de alimentações deve ser coordenado com as administrações de insulina (Greco, 2010). O segredo está na rotina, não mudar horas e hábitos das refeições (Nelson, 2007). A dieta deve ser estudada para conferir uma condição ideal e minimizar picos pós-prandiais de glicemia (Rucinsky *et al.*, 2010).

O exercício adequado, para além do controlo de peso, promove a absorção da insulina no local de injeção, estimula o fluxo sanguíneo, a chegada de insulina aos tecidos e promove a translocação da glicose para dentro das células musculares (Nelson, 2007; Greco, 2010).

A DMC por definição, é uma diabetes dependente da administração de insulina para a sua estabilização (Catchpole *et al.* , 2005). Na escolha da insulina há que ter presente que a

potência de uma insulina é inversamente proporcional à sua duração de ação e uma das prioridades é evitar a hipoglicémia (com insulinas potentes) e fazer o mínimo de administrações possíveis. Por estas razões interessam-nos usar insulinas lentas (de acção intermédia) ou ultralentas (de acção longa) e semelhantes à espécie em questão (Church, 2008).

Seguindo estes critérios as insulinas mais referidas e usadas são: Caninsulin® (insulina porcina que é estruturalmente igual à canina) (Adams *et al.*, 2011), Lantus® (recombinante humana) e Levemir® (recombinante humana), embora não existam estudos suficientes que validem por agora, o seu uso das duas últimas em cães (Fleeman, 2010).

A dose recomendada segue a seguinte linha orientativa: se a glicémia estiver > 360 mg/ dl começar com 0,5 a 1 UI/ kg de insulina lenta, de 12 em 12 horas (BID), via subcutânea (SC); se a glicémia estiver < 360 mg/ dl começar com 0,25 UI/ Kg, BID, SC. Está fortemente indicado começar com doses baixas, no regime bidiário, pois evita hipoglicémia (por requerer menor dose por administração), quando se administra com as duas refeições diárias. Está recomendado fazer doses para o peso ideal e não o atual (Rucinsky *et al.*, 2010).

O próximo controlo de glicémia será ao fim de 4 a 8 horas e se a glicémia obtida estiver entre 80 a 200 mg/ dl, recomenda-se novo controlo em 7 dias com curva de glicémia (Scott-Moncrieff, 2011).

Seguem-se novas curvas de glicémia ou controlo clínico com medição de glicémia à segunda e quarta semana após diagnóstico. O proprietário deve ser estimulado a tentar realizar a curva de glicémia em casa (Scott-Moncrieff, 2009b).

É consensual, que no cão são necessárias 4 a 8 semanas para se obter a dose de insulina adequada para aquele paciente (Schoeman, 2011). Este intervalo de tempo até à estabilização deve-se principalmente a duas condicionantes: a DM é uma doença multiorgânica e o organismo precisa de tempo para se equilibrar com uma administração de iatrogénica de insulina e as alterações metabólicas associadas à diabetes, vão revertendo progressivamente. Por outro lado é uma doença que requer que o proprietário

progressivamente vá assimilando a informação, o que se traduz numa eficiência crescente no maneio e colaboração (Greco, 2010).

A fructosamina refere-se às proteínas séricas (particularmente à albumina) que sofreram uma glicosilação irreversível. Dá-nos indirectamente uma ideia sobre o controle da glicemia nas últimas duas semanas (aproximadamente a semivida da albumina). Embora se considere que valores de fructosamina inferiores a 400 milimol por litro (mmol/ l) sejam indicadores de um bom controle de glicémia e valores superiores a 500 mmol/ l correspondam a um mau controle (Herrtage, 2009), o valor de referência ideal da fructosamina deve ser particularizado para cada cão e será o valor obtido quando houver controle dos sinais clínicos e uma curva de glicemia satisfatória (Greco, 2010).

A semivida da hemoglobina glicosilada é de cerca de 2 a 3 meses e é um parâmetro específico para o cão. A análise deste parâmetro não é facilmente acessível pois são poucos os laboratórios que a oferecem comercialmente (específica de cão) (Greco, 2010).

A medição de fructosamina e/ ou hemoglobina glicosilada poderão ser úteis na monitorização de um paciente diabético mas devem ser interpretadas sempre em conjunto com a curva de glicémia. Estes parâmetros não substituem a curva de glicémia (Feldman & Nelson, 2004). Os seus valores são afectados por uma série de factores como a hipoalbuminémia, a hiperlipidémia e a azotémia. O hipotiroidismo por diminuição do “turnover” proteico altera os valores de referência da fructosamina. Por seu lado a hemoglobina glicosilada é afectada pela anemia (Nelson, 2007; Schoeman, 2011).

1.2.3.4. Evolução da Doença e Monitorização

A abordagem terapêutica estará a ser bem sucedida na DMC quando obtivemos uma dose que cumpre os objectivos do tratamento e com a qual se obtêm dois bons controlos com duas semanas de intervalo (Scott-Moncrieff, 2009a; Schoeman, 2011).

A monitorização deve começar em casa através de um controlo do apetite, do exercício, da poliúria e polidipsia, do peso, e da deteção precoce de sinais compatíveis com

hipoglicémia. O controlo através da urianálise só deve ser feito em situações especiais e deve ser encarado pelo proprietário como mais um indicador que deve ser comunicado ao veterinário antes de alterar o tratamento. O proprietário deve ser sempre incentivado a controlar os valores de glicémia em casa (Scott-Moncrieff, 2009b).

Um cão diabético deve ser controlado clinicamente com uma periodicidade não superior a seis meses e com realização de anamnese, exame clínico, com registos sistemáticos e precisos do peso, medição de glicémia no nadir e antes da administração de insulina. Poderá ainda estar aconselhado a medição de fructosamina e/ou hemoglobina glicosilada (Herrtage, 2009).

Um em cada dez cães com DM, sofrem eutanásia (Niessen *et al.*, 2010) devido à relutância dos donos em administrar insulina. Ao fim do primeiro ano de tratamento, o insucesso por controlo inadequado ocorre em 35% dos casos (Niessen *et al.*, 2010). As queixas mais frequentemente associadas a um controlo inadequado são a “perda de peso inexplicável”, “consumo excessivo de água”, “levantar-se durante a noite para urinar”, “urinar dentro de casa”, “apetite excessivo”, “debilidade” e “desorientação”(Rucinsky *et al.*, 2010).

O insucesso no tratamento da DMC passa por não controlar as queixas e sintomas da doença: poliúria/ polidipsia, polifagia e perda de peso devido a falhas no maneio terapêutico, particularmente na terapia com insulina e à existência de alterações que levam a resistência à insulina (Herrtage, 2009; Scott-Moncrieff, 2011).

Não existe sucesso no tratamento quando se “algema” literalmente o proprietário a uma lista infundável de recomendações, protocolos e procedimentos muito difíceis e exigentes, que com muita dificuldade conseguirá cumprir. O ideal seria um controlo de glicémia que se traduzisse num nadir entre 80 e 120 mg/dl e restantes valores diários sempre inferiores a 200 mg/ dl de glicémia, mas num mundo real o sucesso é ter um diabético sem sintomatologia, com um painel bioquímico aceitável e sem as previsíveis complicações da diabetes (Greco, 2010; Rucinsky *et al.*, 2010).

A ocorrência de crises recorrentes de hipoglicemia é um sinal claro de mau controle. Uma crise de hipoglicemia mesmo não tendo sido fatal, deixa sempre sequelas mesmo que estas não sejam clinicamente evidentes (Scott-Moncrieff, 2011).

Para além da hipoglicemia as outras duas urgências endócrinas associadas à diabetes são a cetoacidose diabética e o coma ou crise hiperosmolar mais frequente em pacientes cardíacos e/ ou insuficientes renais (Schoeman, 2011).

As outras complicações frequentemente associadas a diabetes são as infecções bacterianas (urinárias, dermatológicas, conjuntivais, estomatológicas), piómetra, coagulação intravascular disseminada (CID), insuficiência cardíaca congestiva, hipocalémia, insuficiência pancreática exócrina, pancreatite, hiperadrenocorticismos, acromegalia, doenças dermatológicas, insuficiência renal, obesidade. Todas estas doenças podem provocar resistência à insulina. (Scott-Moncrieff, 2009a; Greco, 2010).

Quando a dose de insulina é superior a 1,5 UI de insulina/ Kg/ administração é considerado um controlo inadequado. Doses superiores a 2,2 UI de insulina/ Kg/ administração sem controlo adequado indicam resistência à insulina (Davison, 2010; Scott-Moncrieff, 2011).

Perante um controlo inadequado, deve ser questionado primariamente se o tipo e dose de insulina são os mais indicados para o paciente ou se existe algum problema no acondicionamento e administração da insulina (Feldman & Nelson, 2004).

Na ausência de erro no manuseio e/ ou na administração de insulina o próximo passo com maior valor diagnóstico será a realização de uma curva de glicemia ao longo de 12 horas com medições cada duas horas (não há nenhuma evidência que estipule este intervalo de tempo, mas há um certo grau de consenso, que seja de duas em duas horas) (Greco, 2010) preferencialmente em casa. Um estudo publicado em 2009 (Cohen *et al.*, 2009) avaliou seis glucómetros portáteis mediante comparação com um analisador de referência e concluiu que os glucómetros: AlphaTRAK (Abbott Animal Health®) e OneTouch (Jonhson & Jonhson Company®) são os mais fiáveis. O método de monitorização contínuo de glicemia, via

transcutânea: Guardian REAL-Time (Medtronic®) sempre que praticável, é recomendado especialmente em gatos (Fleeman, 2010; Dietiker-Moretti *et al.*, 2011). Para melhor visualização e porque é curva que está em análise, é recomendado criar uma curva gráfica a partir dos valores de glicémia. O comprimento da curva traduz a duração de acção da insulina e a profundidade da curva a sua potência e/ ou dose.

Basta ter presente três conceitos fundamentais na interpretação de uma curva de glicémia: a insulina começa a atuar quando a curva começa a baixar após administração; a potência máxima da sua acção corresponde aos valores mais baixos de glicémia que correspondem ao nadir; os valores de glicémia superiores a 250 mg/ dl obtidos depois do nadir significam que toda a insulina administrada já foi metabolizada (Rucinsky *et al.*, 2010).

A interpretação de uma curva de glicémia permite diagnosticar uma descida rápida dos valores de glicémia em resposta a uma dose demasiado alta de insulina. Se esta descida for demasiado rápida e/ou atingir valores hipoglicémicos graves poderá induzir a libertação de hormonas “de stress” como o glucagon, epinefrina, cortisol, hormona de crescimento, que em resposta, aumentam a concentração sanguínea de glicose levando a hiperglicemia. Este fenómeno é conhecido pelo efeito de Somogyi e dificilmente será diagnosticado sem a realização de uma curva de glicemia. As outras alterações que podem ser detetadas numa curva de glicémia são uma resposta demasiado curta à administração de insulina, uma resposta atrasada, uma resposta prolongada ou uma ausência de curva/ resposta devido a uma dose insuficiente de insulina, quando falamos de doses menores que 2,2 UI/ Kg/ administração ou a resistência à insulina quando a dose administrada supera esse valor (Rucinsky *et al.*, 2010). A resistência à insulina e o efeito de Somogyi são raros na DMC (Greco, 2010).

As causas mais frequentes de resistência à insulina no cão, são: hiperadrenocorticism, infecção bacteriana, diestro, insuficiência orgânica (renal, hepática, cardíaca), hipotiroidismo, drogas diabetogénicas, pancreatite crónica, insuficiência pancreática exócrina (Scott-Moncrieff, 2011).

Mais raramente a resistência à insulina pode significar que os recetores de insulina não estão a funcionar por factores pré-recetores como os Ac anti-insulina. Para haver

resistência seria necessário que mais de 70% da insulina administrada, estivesse afetada pelos Ac. A insulina não é uma substância muito imunogénica (Davison *et al.*, 2008) razão pela qual só se coloca esta hipótese quando todas as outras causas forem descartadas e nessa altura estará indicado mudar de insulina (Church, 2008).

1.2.3.5. Prognóstico

O tempo de sobrevivência após diagnóstico varia entre raças, subtipo de DM e colaboração do proprietário (Fall, 2009). A existência de mais ou menos complicações e doenças concomitantes poderão ditar uma esperança de vida e qualidade de vida diferentes (Niessen *et al.*, 2012).

Um estudo com uma amostra 637 diabéticos conclui que a média de esperança de vida foi de dois anos após a primeira consulta (Fall *et al.*, 2007). Em 1985, um estudo apontava para 64% dos cães após estabilização viverem um ano (Doxey *et al.*, 1985).

A melhoria dos cuidados médicos e a forma como se encara esta doença poderão justificar a diferença entre os estudos. É inegável a necessidade de mais estudos para melhor perceção do prognóstico e aumento da esperança de vida dos pacientes com DMC.

1.3. CLASSIFICAÇÃO DA DM

1.3.1 DM HUMANA

Para percebermos a patogénese em que assenta a classificação da DM canina, é necessário rever o que atualmente se sabe sobre a patogénese da DM humana e comparar os conhecimentos mais recentes em ambas as espécies (Davison, 2009) nos tipos e subtipos de DM transversais às duas espécies.

A DM em humanos é uma doença heterogénea etiológica e epidemiologicamente. A terminologia e classificação da DM foi mudando ao longo dos anos para um sistema baseado na etiologia. Tanto a Organização Mundial da Saúde (OMS) como um comité de especialistas

da ADA publicaram recentemente, um documento com essencialmente o mesmo sistema de classificação etiológico da DM (Tabela 1, ANEXO 1) (OMS, 1999; ADA, 2003). Mais de 50 subtipos de diabetes são atualmente considerados. Tal como consta da classificação apresentada no ANEXO 1, foram considerados 4 classes de grupos:

CLASSE I: DM tipo 1

CLASSE II: DM tipo 2

CLASSE III: Grupo de subtipos específicos (que englobam DM secundária a doença pancreática, doenças endócrinas e DM resultante da administração de fármacos)

CLASSE IV: DM gestacional.

Considerando a patogénese e as características da doença foram ainda reconhecidos tipos intermédios de DM 1 e 2 que não se encaixam na classificação tradicional. Passaram a ser considerados: a DM tipo 2 com Ac, a diabetes do adulto iniciada na juventude (MODY) (acrónimo anglo-saxónico para “maturity-onset diabetes of the young”), diabetes autoimune latente em adultos (LADA) (acrónimo anglo-saxónico para “latent autoimmune diabetes in adults”), DM tipo 1 progressiva lenta, DM tipo I latente, diabetes duplo, diabetes tipo 1,5 (Fajans et al. , 2001; Naik et al., 2009).

A **DM tipo 1** em humanos era anteriormente associada aos termos diabetes mellitus dependente de insulina (DMID) ou diabetes mellitus com ocorrência juvenil. É frequentemente observada em crianças, mas também pode ocorrer em adultos (OMS, 1999). Este tipo de DM ocorre por destruição das células β e conseqüente cessação da secreção de insulina (Bennet & Knowler, 2005). Indivíduos com diabetes tipo 1 são dependentes de insulina para sobreviver e são predispostos a desenvolver cetose, se não tratada adequadamente.

Estima-se que cerca de 20 milhões de pessoas no mundo sofrem de DM tipo 1, na sua maioria jovens adultos e crianças, e a incidência da doença continua a aumentar. A destruição auto-imune dos ilhéus pancreáticos na DM tipo 1 tem sido descrita como um processo que passa por várias etapas: a susceptibilidade genética, um evento desencadeador (por exemplo, fármacos, infecção por vírus), a auto-imunidade activa, a perda progressiva de resposta da insulina à glicose embora ainda com a insulina residual terminando na completa

destruição das células β (Fall, 2009). Provas convincentes de auto-imunidade em seres humanos e roedores inclui a presença de auto-anticorpos circulantes de proteínas do pâncreas, tais como a insulina, ácido glutâmico descarboxilase 65 (GAD-65) (acrónimo anglo-saxónico para glutamic acid decarboxylase 65) e o antigénio insulinoma-2 (IA-2) no soro de pacientes diabéticos. Estes anticorpos podem preceder sinais clínicos de diabetes durante meses a anos e são suspeitos de serem marcadores de doença em vez de directamente envolvidos na destruição de células beta β (Taplin & Barker, 2008).

A predisposição genética para DM tipo 1 está particularmente associada ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC) (sigla anglo-saxónica para "Major Histocompatibility Complex"), com o seu locus, o antígeno de leucócitos humanos (HLA) (sigla anglo-saxónica para "Human Leukocyte Antigen") (Redondo & Eisenbarth, 2002). A associação entre HLA e DM tipo 1 em humanos foi relatada pela primeira vez há quase 30 anos e certos alelos HLA podem conferir susceptibilidade ou protecção para a DM tipo 1. O papel crítico dos genes do MHC, que estão envolvidos na apresentação de antigénios às células T, sublinha a importância da resposta imunitária adaptativa na DM tipo 1 humana. Os polimorfismos nas funções imunológicas e outros genes do pâncreas, tais como o antígeno-4 do linfócito citotóxico (CTLA-4) (sigla anglo-saxónica para "cytotoxic lymphocyte antigen-4) e a insulina 1, também têm sido associados a risco para o aparecimento de DM tipo 1 humana (Davison, 2010).

Certos factores não genéticos também podem desencadear doenças imunomediadas, os exemplos mais importantes são os factores ambientais (desde hábitos alimentares à geografia) e as infecções. Esta situação é ilustrada, pela taxa de concordância de DM tipo 1 em gémeos idênticos que é inferior a 50% (Peng & Hagopian, 2006).

A **variante LADA da DM** tipo I humana embora mantenha uma causa autoimune difere da diabetes do tipo 1 nas características clínicas, mostrando que a função das células β é preservada durante mais tempo e ainda permanece quando a DM é diagnosticada (Stenström *et al.*, 2005). Por definição, os pacientes diagnosticados como LADA nos primeiros 6 anos após o diagnóstico, não necessitem de insulina, pois só nessa altura a função das células β estará severamente afetada, levando à dependência de insulina (Littorin *et al.*, 1999).

A **DM tipo 2** anteriormente descrita como não insulino dependente (DMNID) ou DM de ocorrência em adulto (OMS, 1999), é muitas vezes associada à obesidade e hábitos alimentares com história de sobrenutrição em indivíduos com suscetibilidade genética para resistência à insulina, bem como na presença de uma deficiência relativa de insulina de etiologia não auto-imune. (Ozcan et al., 2004). Ao longo da doença as células β vão se perdendo e as que “resistem” vão ficando menos funcionais. Após o diagnóstico e durante um tempo prolongado ainda permanece uma produção residual de insulina neste tipo de DM (Muoio & Newgard, 2008).

A incidência da DM tipo 2 foi estimada num estudo recente em 38 casos por 10.000 indivíduos com mais de 30 anos (Ringborg et al., 2008). Estão descritas várias variantes genéticas associadas a um maior risco para alterações no desenvolvimento e função das células β (McCarthy & Zeggini, 2009).

1.3.2. REALIDADE DA DM CANINA

A existência de um sistema de classificação da DMC, que possibilite identificar as várias formas e fases da doença é um importante requisito para que investigações no campo epidemiológico, genético e clínico proporcionem um conhecimento mais aprofundado da doença (ADA, 2003).

Não existe nenhuma classificação de DMC reconhecida e consensual internacionalmente. Na prática aplica-se uma extrapolação da classificação da DM humana vigente até 1999 (OMS, 1999) que dividia a DM em dois tipos: a DM dependente de insulina (DMID) e a DM não dependente de insulina (DMNDI). Cada vez mais esta classificação dá provas de ser pouco adequada para a DMC. À medida que se vai investigando a DMC, particularmente a nível genético, epidemiológico e patofisiológico torna-se mais evidente que diferentes raças, género, idades e estado fértil terão diferentes subtipos de DM e desta forma, vários subtipos vão sendo propostos (Catchpole *et al*, 2005; Fall, 2009).

Até ao momento nos nossos animais de companhia os tipos de diabetes reconhecidos são a DM tipo 1, tipo 2, certos tipos específicos de DM e a diabetes gestacional (Fleeman,

2007). Short *et al* consideram que 50% dos cães têm DM tipo 1 e os outros 50% abrangem cães com DM gestacional, idiopática e iatrogénica (Short, 2009). Esta extrapolação fundamentou-se em dados histopatológicos, presença ou ausência de Ac anti células β , presença de factores de risco, comportamento clínico da doença e em dados genéticos (Davison, 2009).

A DMC assemelha-se à DM tipo 1 humana uma vez que cães não obesos desenvolvem hiperglicemia aguda grave, que requer de imediato a administração de insulina e podem desenvolver cetoacidose diabética (Hess *et al.*, 2000b; Hume *et al.*, 2006). No entanto, ao contrário da DM tipo 1 humana a maioria dos cães desenvolve DM tardiamente, na idade adulta (Hess *et al.*, 2000b) o que levou alguns investigadores a sugerir que a DM se aproxima mais do subtipo humano LADA (Rand *et al.*, 2004; Catchpole *et al.*, 2005) com uma lenta e progressiva disfunção das células β e uma produção elevada de péptido-C em resposta à estimulação com glucagon. O problema reside no facto de que não existe evidência científica que prove que a DM canina seja sempre uma doença autoimune. A evidência de autoimunidade no cão é mais fraca do que em humanos e roedores, pese embora, estas conclusões sejam baseadas em poucos estudos realizados sobre o tema. Apenas alguns cães diabéticos mostram autorreatividade sérica por imunofluorescência de secções de ilhéus pancreáticos e são capazes de estimular a lise mediada pelo complemento das células β . A reforçar esta opinião está o facto de só ter sido encontrada evidência de reactividade do antigénio específico para a insulina, pró-insulina, GAD-65 e IA-2, no soro de uma pequena proporção de cães diabéticos. Se eventualmente se estabelecer que a DM canina é uma doença autoimune mediada pelas células T, a designação mais apropriada seria DM tipo 1 de curso adulto em vez de LADA uma vez que a DM requer terapia imediata com insulina (Hess, 2010) e a LADA por definição não requer terapia com insulina nos primeiros seis anos (Fall, 2009).

Catchpole *et al.* (2005) propôs dividir a DM canina (tipo I ou dependente da administração de insulina) em 2 grupos dependendo da causa da doença. A proposta consiste em um grupo com deficiência em insulina e outro com resistência à insulina. Mas esta classificação levanta dúvidas de outros autores (Fall, 2009; Oberg *et al.*, 2011) que argumentam que no momento do diagnóstico, por não haver necessidade de testes complementares de diagnóstico genéticos ou imunológicos por exemplo, a maioria dos cães

diabéticos apresentam uma causa idiopática quando diagnosticados, outros pensa-se que passem de insulinoresistentes para insulinodeficientes em semanas devido à possível glucotoxicidade.

Por outro lado assume-se que a esmagadora maioria dos cães diabéticos não tem ou perdeu células β , o que carece de mais estudos, uma vez que, a primeira análise imunoabsorvente ligada a enzima (ELISA) (acrónimo anglo-saxónico para “Enzyme-Linked ImmunoSorbant Assay”) para doseamento da insulina canina foi apresentado apenas em 2011 mas ainda sem valores de referência em cães (Oberg *et al.*, 2011) e o teste de estimulação com arginina IV usado na DM humana e que tem elevada sensibilidade para provar a presença de função residual das células β em humanos, no cão não é um teste sensível. Tom Fall na sua tese de doutoramento em 2009 considera o teste de estimulação com glucagon efetivo e seguro para avaliar a função das células β no cão (Fall, 2009). No gato o fenómeno da glucotoxicidade complica a interpretação do teste de estimulação com glucagon, sendo por isso de pouca utilidade prática (Scott-Moncrieff, 2009b).

Não existe nenhuma evidência que exista o equivalente canino para a DM tipo 2 humana (Catchpole *et al.*, 2005). Razão pela qual é opinião praticamente unânime que cães não têm DM tipo 2. Esta conclusão não foi refutada por nenhum dos autores consultados.

Como curiosidade, pensa-se que a maioria dos gatos (80%) tenham DM tipo 2, ou seja, insulinoindependentes como resultado de uma deterioração na produção de insulina, resistência periférica à insulina, aumento da produção basal hepática de glucose. Os gatos que reverterem serão confirmadamente tipo 2. Mais de 50% dos gatos revertem a DM (Reusch, C., 2011).

A DMC secundária a tratamentos prolongados com progestagénios, glucocorticóides ou com doenças como acromegalia, hiperadrenocorticism, pancreatite, diestro - ou seja - doenças e fármacos que comprovadamente estão associadas a resistência à insulina ou destruição de células β , têm sido nomeados como tipos ou subtipos específicos de DMC. A DM Juvenil que é uma diabetes congénita de curso agudo em cães jovens foi atribuída a várias raças (Fall, 2009).

Uma das mais recentes propostas para uma nova classificação da DM canina, foi proposta por Tove Fall em 2009 (Tabela 2). Assente na etiologia conhecida da DM, como qualquer classificação poderá ser completada ou alterada mediante novos conhecimentos sobre a patogénese da doença (Fall, 2009).

Tabela 2. Proposta para uma nova classificação etiológica da DM canina. Adaptado de Tom Fall (Fall, 2009)

Classificação em cães	Classe correspondente no sistema humano (Anexo I)
Diabetes mellitus juvenil	
A. Hipoplasia das células β	Sem correspondência
B. Associação entre a atrofia acinar pancreática e deficiência das células β	Sem correspondência
Diabetes mellitus associada à Progesterona	
A. Gestacional	Classe IV
B. Diestro	
Diabetes mellitus secundária a pancreatit	Classe III:C:1
Diabetes mellitus por tumores endócrinos	
A. Hiperadrenocorticismo	Classe III:D:2
B. Acromegalia	Classe III:D:1
C. Glucagonoma	Classe III:D:3
Diabetes mellitus iatrogénic	
A. Glucocorticoides	Classe III:E:4
B. Progestagénios	Classe III:E:II
C. Secundário ao tratamento do insulino	Classe III:C:2/Class III:E:II
Diabetes mellitus imunomediado	Classe IA
Diabetes mellitus idiopático	Sem correspondência

Legenda: Classificação da DM canina com os correspondentes subtipos e classes da DM humana segundo a sua classificação mais recente (ADA, 2003). A- Imunomediada; C:1-Pancreatite; C:2- trauma/ Pancreatectomia; D:1-Acromegalia; D:2-Hiperadrenocorticismo; D:3-Glucagonoma; E:4-Glucocorticoides; e:11-Outras drogas.

1.4. EPIDEMIOLOGIA

1.4.1 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

O estudo epidemiológico de uma doença tão heterogénea e multifatorial como a DM é um excelente exemplo de como a ocorrência de uma doença pode variar geograficamente por uma série de fatores ambientais ou mesmo sociais (Davison *et al.*, 2005).

Cada país ou região tem raças de cães com índices de popularidade muito próprios, apesar da globalização. A distribuição dos CAMV varia em função da região, assim como a forma como são referenciados os casos. As diferenças por vezes marcantes nos cuidados de saúde primários, alimentação, acesso ao exterior, registos médicos e seguros de saúde. Os seguros de saúde e as suas variantes, por vezes, são usados como base de dados epidemiológicos e, podem dar resultados específicos para uma determinada área geográfica mas há que ter em consideração que as conclusões nem sempre são extrapoláveis para outras áreas (Hess *et al.*, 2000a; Fall *et al.*, 2007).

Na próxima secção serão revistos os vários estudos epidemiológicos publicados mais relevantes.

1.4.2. INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

A DM é considerada uma endocrinopatia comum no cão (Fall *et al.*, 2007).

A incidência e prevalência são as duas formas mais comuns de expressar a frequência da doença. A prevalência refere-se ao número de animais afectados em um ponto específico no tempo. A taxa de incidência refere-se ao número de novos casos por unidade animal – tempo de risco. A prevalência é dependente da duração da doença e do tempo de sobrevivência com doença do animal afectado, razão pela qual, a prevalência não é apropriada para o estudo de factores de risco numa doença (Warran & Krolewski, 2005; Fall, 2009).

A incidência geral da doença é desconhecida já que os estudos epidemiológicos publicados são maioritariamente transversais e centrados em ficheiros hospitalares (Fall *et al.*, 2007). Como exemplo, obteve-se uma incidência a partir de uma amostra de 180000 cães de 13 casos por 10000 cães de risco ao ano (Fall *et al.*, 2007).

Há 30 anos nos Estados Unidos da América (EUA) 19 em cada 10000 cães com acompanhamento médico, eram diagnosticados diabéticos (Guptill *et al.*, 2003). Em 1999 nos mesmos hospitais a prevalência tinha triplicado, 64 cães diabéticos em 10000 cães consultados (Guptill *et al.*, 2003). Quinze anos depois um estudo de DM canina no Reino Unido estimava uma prevalência de 0.32% na população canina (Catchpole *et al.*, 2005). A

proporção de cães diabéticos referidos para hospitais de referência na América do Norte, aumentou de 19 por 10.000 cães-ano para 64 por 10.000 cães-ano em aproximadamente 30 anos (Davison, 2010). Um estudo realizado na Suécia onde a maioria dos cães, machos e fêmeas, não são castrados, mostra que por cada 10000 cães-ano 16,2 são diabéticos. Neste estudo as raças com maior incidência foram Terriers Australianos, Samoyedos, Elkhoundes Suecos and Lapphundes Suecos. Nas raças Elkhoundes, Beagles e Border Collies, os cães diabéticos, eram quase todos fêmeas, o que criou condições para modelos excepcionais no estudo da diabetes gestacional e da diabetes associada à progesterona (Fall *et al.*, 2008b) canina e humana, em relação a factores de risco como a alimentação, a dieta e o exercício físico (Klinkenberg *et al.*, 2006). Mais recentemente um estudo sueco aponta para 13 cães diabéticos por 10.000 cães consultados por ano (Wejdmark *et al.*, 2011).

Em suma e, tendo em conta os estudos mencionados, pode-se concluir que as prevalências mais frequentemente reportadas apontam para um intervalo entre 0,3% a 1,3% de prevalência de DMC na população (Guptill *et al.*, 2003; Davison *et al.*, 2005).

Um estudo retrospectivo no Reino Unido com 1541 cães diabéticos recolhidos ao longo de 11 anos, de 1999 a 2009 (Holder *et al.*, 2011), mostrou que as raças mais susceptíveis eram o Samoyedo, Terrier Tibetano, Terrier Cairn, Husky, Schnauzer Miniatura. Sem predisposição sexual, com uma média de idade aquando do diagnóstico de 9,1 anos, com pico de incidência nos meses de Janeiro e Março tendo o mês de Agosto e Dezembro como os meses em que a DM foi menos diagnosticada, o que é coincidente com o mesmo padrão sazonal da DM tipo I humana (Stenström *et al.*, 2005).

1.4.3. FACTORES DE RISCO

Um fator de risco é uma característica do indivíduo, situação ou meio ambiente que aumenta a probabilidade desse indivíduo eventualmente desenvolver a doença. Aumenta o risco de doença no indivíduo. Para doenças crónicas, complexas e multifactoriais como a DM, os fatores de risco resultam da aplicação de métodos epidemiológicos e podem ser causais ou preditivos de doença ou morte (William & Rothstein, 2003; Bonnett & Egenvall, 2010).

Para além de ser um modelo genético de eleição para doenças complexas no homem, o cão tem ainda outra grande vantagem como modelo de estudo, relativamente ao rato de laboratório – partilha o mesmo ambiente e por vezes os mesmos hábitos – o que torna o cão um modelo privilegiado para o estudo de fatores de risco. A adoção deste modelo reforça e justifica o novo conceito de saúde global “One Health”/ “One Medicine” (Klinkenberg *et al.* , 2006; Hedhammar, 2010).

No gato os fatores de risco para DM provados são: idade, obesidade e o género. Por provar nesta espécie está: o modo de vida, doença dental, glucocorticóides ou progestagénios e factores genéticos como o gene da melanocortina-4 (MC4R) (sigla anglo-saxónica para “melanocortin-4 receptor gene”) (Scott-Moncrieff, 2009a; Reusch, 2011).

No cão os fatores de risco já provados como causais ou preditivos são o género, o estado fértil, a raça e a idade (Hess *et al.*, 2000; Guptill *et al.*, 2003; Davison, 2005; Fall *et al.*, 2007; Holder *et al.*, 2011) . Atualmente suspeita-se que a obesidade, a dieta, o uso prolongado de corticosteróides e a ocorrência de doenças concomitantes possam ser possíveis fatores de risco. Está por provar cientificamente se estarão associados a maior probabilidade de aparecimento de DM e/ ou diferentes comportamentos da doença (Hess *et al.*, 2000b; Rand *et al.*, 2004; Davison *et al.*, 2005; Klinkenberg *et al.*, 2006; Fleeman, 2007; Wejdmark *et al.*, 2011).

1.4.3.1. Idade

Por definição a DM canina é uma doença de cães adultos a geriátricos (Catchpole *et al.*, 2008). O envelhecimento faz-se acompanhar por uma diminuição da função e número de células β (Fall *et al.* , 2010).

A maioria dos cães têm mais de 5 anos no momento do diagnóstico (Olsson, 2009). Um estudo retrospectivo apresentado em 2011, que reuniu dados recolhidos ao longo de 11 anos com 1541 cães diabéticos, aponta para uma idade média de diagnóstico de 9,1 anos sendo que 50% dos casos foram diagnosticados entre 7,3 e 10,8 anos de idade (Holder *et al.*,

2011). Outro estudo com 860 cães registou uma idade média para o diagnóstico de DMC de 8,6 anos (Fall *et al.*, 2007).

1.4.3.2. Raça

Várias raças foram consistentemente reportadas como tendo elevada frequência de DM como o Samoyedo, Cairn Terrier, Terrier Australiano, Pug, Caniche Toy e Miniatura, Schnauzer Miniatura. A baixa frequência de DM está associada ao Golden Retriever, Pastor Alemão, Boxer e ao Pit Bull Americano (Hess *et al.*, 2000a; Olsson, 2009). Outro estudo aponta o Caniche, Dachshund, Pinscher Miniatura, Beagle, Golden Retriever e Miniature Schnauzer como raças com maior risco relativamente à restante população canina para o aparecimento de DM (Scott-Moncrieff, 2009b).

Porque o fundo genético de cães de raça pura é muito pequeno, é possível que as diferentes raças de cães estejam em risco aumentado ou reduzido para DM de forma diferente mediante a localização geográfica (Catchpole *et al.*, 2008).

1.4.3.3. Género

A diabetes canina é mais frequente em fêmeas (Fall *et al.*, 2007) resultante da resistência à insulina por antagonismo hormonal no diestro com a hormona de crescimento, progesterona e cortisol. Ao longo do tempo este antagonismo leva à exaustão das células β e eventual dependência de insulina consoante as características ou alterações presentes no paciente como doenças concomitantes ou autoimunidade parcial..

Estão identificadas certas raças, das quais um dos exemplos mais estudados é o Elkhound Suíço onde só fêmeas são afectadas indicando uma predisposição para o subtipo de diabetes associado à progesterona (Fall *et al.*, 2007; Fall *et al.*, 2010) o que foi confirmado por outro estudo sobre diabetes gestacional (Fall *et al.*, 2010).

1.4.3.4. Estado fértil

Tal como já descrito anteriormente, quer a diabetes gestacional como a diabetes de diestro, são exemplos de como o antagonismo hormonal pode desencadear um estado de resistência à insulina que pode resultar no aparecimento de DM (Fall *et al.*, 2008b; Fall *et al.*, 2010; Wejdmark *et al.*, 2011), razão pela qual não é surpreendente verificar que o estado fértil aumenta o risco de DM em fêmeas inteiras (Olsson, 2009; Scott-Moncrieff, 2009b).

1.4.3.5. Potenciais Fatores de Risco

1.4.3.5.1. Obesidade

Nos países industrializados a obesidade canina atinge números epidémicos. Nos Estados Unidos da América (EUA) pensa-se que 40% dos cães com mais de um ano tenham peso a mais ou sejam obesos (Lund *et al.*, 2006; Armstrong, 2011; Sanderson, 2012). A obesidade é a desordem nutricional mais comum no cão sendo considerada um estado de inflamação crónico e de stress oxidativo (Sanderson, 2012).

A ocorrência do excesso de peso em cães aumenta com a idade, com a castração e é mais frequente em raças como o Cocker Spaniel, Labrador Retriever, Dálmata, Teckel, Rottweiler, Golden Retriever e Pastor de Shetland (Lund *et al.*, 2006).

Em medicina humana a resistência à insulina associada à obesidade é considerada uma característica da DM tipo 2 (Naik *et al.*, 2009). Até agora não há nenhuma evidência que prove a existência do equivalente canino para a DM tipo 2 humana (Rand *et al.*, 2004; Catchpole *et al.*, 2005; Hume *et al.*, 2006). A obesidade está provada como fator de risco na DM tipo 2 humana e na DM felina (Church, 2008).

Será a obesidade um fator de risco para a DMC, predispondo o aparecimento da doença? Até à data foram publicados dois estudos retrospectivos em cães (Klinkenberg *et al.*,

2006; Wejdmark *et al.*, 2011) havendo dois estudos experimentais, um deles usando o cão como modelo para o estudo da DM tipo 2 humana (Mittelman *et al.*, 2002; Ionut *et al.*, 2010).

O primeiro estudo retrospectivo, sobre a possibilidade da obesidade ser um fator de risco de DM foi publicado há aproximadamente seis anos (Klinkenberg *et al.*, 2006). Em 1960 um estudo tinha questionado o papel da obesidade na patogénese da doença (Krook *et al.*, 1960). O excesso de peso tem sido uma suspeita recorrente na patogénese da DM canina (Rand *et al.*, 2004). Vários fatos parecem sugeri-lo: à semelhança do que ocorre no homem tanto a obesidade como a DM têm tido crescimento exponencial na população nos últimos 30 anos; alguns dos fatores de risco são algo coincidentes (Lund *et al.*, 2006) como o género: as fêmeas serem mais afetadas, a faixa etária de maior prevalência estar entre os 5 e os 11 anos para a obesidade e entre os 5 e os 12 anos para DM. A baixa actividade física aparece associada tanto à obesidade como à DMC (Klinkenberg *et al.*, 2006; Armstrong, 2011; Won, 2011).

Em 2006 um estudo com 20 cães diabéticos e 40 cães controle mostrava uma tendência para associar o aparecimento de DM em cães obesos (Klinkenberg *et al.*, 2006). Um estudo retrospectivo com 48 fêmeas elkhounds diabéticas e um grupo controle com 58 fêmeas elkhound saudáveis (Wejdmark *et al.*, 2011) e outro estudo experimental usando 12 cães como modelos laboratoriais (Ionut *et al.*, 2010), atestam uma relação entre a resistência à insulina e a adiposidade em cães obesos, lembrando que adipócitos são células endócrinas ativas (Ionut *et al.*, 2010). Guptill *et al.* (2003) discorda nos resultados destes estudos concluindo que a obesidade não está associada a um maior risco para o aparecimento de DMC, pese embora, tenha avaliado os pacientes em peso corporal absoluto e não em escala da condição corporal (ECC) (Guptill *et al.*, 2003).

Os cães com obesidade induzida experimentalmente, aumentaram os níveis de leptina (também confirmada por estudos *in vivo* (Ishioka *et al.*, 2007)) e diminuíram os níveis plasmáticos de adiponectina (Jeusette *et al.*, 2005; Gayet *et al.*, 2007). Nos pacientes obesos com resistência à insulina há diminuição da expressão do gene peroxisoma proliferador activado do receptor- γ (PPAR γ)(acrónimo anglo-saxónico para “Peroxisome proliferator-activated receptors γ ”), do GLUT4, e da lipoproteína lipase no tecido adiposo e no músculo

esquelético (Gayet *et al.*, 2007). A concentração plasmática de grelina também diminui significativamente em cães obesos (Jeusette *et al.*, 2005). Algumas dessas alterações hormonais demonstraram ser reversíveis com a perda de peso que está associada a uma redução nos triglicérides, colesterol, tiroxina, leptina e leva a um aumento da sensibilidade à insulina e redução de adipocinas ligadas à resistência à insulina, como o fator de necrose tumoral- α e o fator de crescimento associado à insulina 1 (IGF-1) (sigla anglo-saxónica para “Insulin-like growth factors1”) (German *et al.*, 2009). Um estudo experimental em 2002 com oito cães obesos concluiu que cães obesos têm resistência à insulina, a qual leva a hiperinsulinémia e menor tolerância à glicose (Mittelman *et al.*, 2002).

Na eventualidade de se provar que a obesidade poderá induzir o aparecimento de DMC, a instalação da doença será provavelmente mais lenta que o verificado na DM secundária a pancreatite crónica e mais ainda no verificado na DM por autoimunidade. (Davison, 2010). Se a classificação DM canina for classificada ao mesmo nível do subtipo de DM humana LADA, as causas de insulinoresistência como o antagonismo hormonal e a obesidade podem estar associadas à patogenia da DM canina (Rand *et al.*, 2004; Catchpole *et al.*, 2005).

Há ceticismo sobre este conceito e certos autores defendem que a resistência à insulina induzida pela obesidade não progride aparentemente para DM tipo 2 (Catchpole *et al.*, 2005; Verkest *et al.*, 2012). Um estudo recente (Verkest *et al.*, 2012) concluiu que apesar de cães obesos exibirem valores pós-prandiais mais altos, de glicemias, de triglicéridos e de concentrações séricas de insulina, do que cães não obesos, as células β em cães não são sensíveis à toxicidade por hiperglicemia leve ou na falta de um outro componente da fisiopatologia da insuficiência das células β no diabetes DM tipo 2. Outros autores vão mais longe e consideram a obesidade uma entidade clínica provavelmente não relevante na DM canina (Hess, 2010) (Margetic *et al.*, 2002).

O significado clínico das mudanças hormonais associadas à obesidade em cães ainda tem de ser determinado (Verkest *et al.*, 2012). Como efeitos adversos provados da obesidade em cães temos a pancreatite, colapso traqueal, doença do trato urinário inferior, doença oral, neoplasia particularmente no carcinoma mamário e carcinoma das células de transição,

trombose da veia porta, displasia da anca, osteoartrite, rutura do ligamento cruciatao, doenças discasais intervertebrais, hiperadrenocorticismo e hipotiroidismo (Lund *et al.*, 2006).

Em suma, não se pode vincular a obesidade à DM canina, mas a resistência à insulina associada à obesidade (Franchini *et al.*, 2010) poderá eventualmente precipitar o aparecimento da DM em cães pré-diabéticos, com a perda de células β por destruição imunológica ou pancreatite crónica. Em cães saudáveis sem este tipo de alterações pancreáticas ou outros fatores de risco associado, é pouco provável que a obesidade leve ao aparecimento da diabetes (Armstrong, 2011).

1.4.3.5.2. Alimentação e Exercício Físico

O tipo de alimentação é um fator de risco para a obesidade canina (Lund *et al.*, 2006; Sallander *et al.*, 2010) mas existem ainda poucos estudos para pudermos extrapolar o mesmo para a DMC.

Não deixa de ser interessante notar que os dois estudos retrospectivos que se focam na dieta dos cães diabéticos são osmesmo que estudaram a associação da obesidade e o aparecimento da DM em cães (Klinkenberg *et al.*, 2006; Wejdmark *et al.*, 2011). É importante referir que o estudo de Wejdmark *et al* é sobre a DM associada à progesterona, pois os 48 cães diabéticos estudados (com 58 cães no grupo controle) é formado exclusivamente por fêmeas inteiras elkhoundes. Nesta raça apenas as fêmeas inteiras são diabéticas e por isso o tipo de DM é classificado como DM associado à progesterona onde o antagonismo hormonal e a resistência à insulina confirmadamente (Fall *et al.*, 2010) interferem na patogénese da doença. Este estudo concluiu que a comida caseira, em vez da comida comercial, está mais associada ao aparecimento de diabetes.

O estudo de Klinkenberg *et al* (2006) com 20 diabéticos e 40 cães no grupo controle, conclui que a comida caseira e as “recompensas” contribuem para um aumento de peso, não extrapolando para um possível efeito na ocorrência de DM (Klinkenberg *et al.*, 2006).

Ambos os estudos sugerem que o exercício físico diminui a probabilidade da ocorrência de DM, mas há que ter em conta que são estudos retrospectivos, via telefónica, e quer a avaliação da condição corporal, quer a avaliação do exercício dependeu exclusivamente da perceção dos donos e é por isso pouco padronizada.

Mais estudos são necessários para concluir se o tipo de alimentação e o exercício físico serão ou não fatores de risco para a ocorrência de DM.

1.4.3.5.3. Glucocorticóides

Também já reconhecidos como causas primárias de DM canina (Rand *et al.*, 2004; Fall, 2009) o uso de glucocorticóides durante longos períodos pode levar a insulinoresistência e antagonismo hormonal e eventualmente ao aparecimento de DM nos cães que possivelmente terão um processo imunomediado anticélulas β ou pancreatite em curso (Campbell & Latimer, 1984; Fleeman, 2007).

1.4.3.5.4. Sazonalidade

Tanto o surgimento de Ac anticélulas β como o diagnóstico inicial de DM tipo 1 humano ocorrem com mais frequência no Outono e Inverno. Na DMC poderá também existir uma incidência sazonal no diagnóstico, com um pico de incidência no Inverno (Atkins & MacDonald, 1987; Catchpole *et al.*, 2005; Davison *et al.*, 2005) embora essa constatação não seja consensual (Guptill *et al.*, 2003). A sazonalidade prova como o meio ambiente pode influenciar a progressão da DMC não só por provavelmente influenciar o surgimento de autoimunidade mas talvez por condicionar o exercício físico e a taxa metabólica (Rand *et al.*, 2004).

1.4.3.2.5. Doenças Concomitantes

Cães diabéticos têm frequentemente doenças concomitantes (Hess *et al.* , 2000b).

Um estudo verificou que 19,1% dos cães diabéticos sofriam de doenças concomitantes (Davison *et al.*, 2005). As doenças mais frequentemente diagnosticadas em cães diabéticos são alterações hormonais, infeções urinárias, piodermite bacteriana, neoplasia, hipotireoidismo, insuficiência pancreática exócrina, artrite e pancreatite aguda. Até ao momento, apenas o hiperadrenocorticismo está associado a um possível aumento do risco para a DMC, o que apoia a hipótese de que hiperadrenocorticismo pode contribuir para o desenvolvimento de DM em cães e pode aumentar a incidência de DM em raças suscetíveis para hiperadrenocorticismo. Devemos ver estes dados com a consciência que existe sempre o risco de subestimar a ocorrência de doenças que são difíceis de diagnosticar (Fall *et al.*, 2007).

1.4.3.5.6. Imunidade Intestinal

Provavelmente o pâncreas e o intestino não estão apenas anatomicamente ligados, partilham o mesmo tipo de imunidade influenciada por fatores tão diversos como a microflora intestinal, infeções e dieta (Vaarala, 1999). Em humanos dois factores de risco ambiental afectando directamente a imunidade intestinal, foram identificados na DM: o enterovirus e as proteínas do leite de vaca (Knip & Akerblom, 1999; Knip *et al.*, 2002; Vaarala *et al.*, 2002) podendo desempenhar um papel relevante na patogénese da DM tipo 1 humana por indução de Ac anti-células β embora a capacidade diabetogénica destes dados científicos, se tenha provado apenas laboratorialmente com estudos *in vivo* (Fleeman, 2007).

Embora se suspeite que a mesma situação possa ocorrer no cão, faltam estudos epidemiológicos com grupos controle não diabéticos para concluir algo sobre este tema (Fleeman, 2007).

1.5. DECLARAÇÃO DE OBJETIVOS

Este estudo pretende:

1. Confirmar se as características individuais, nomeadamente a idade, o género, o estado fértil e a raça, numa amostra de 60 cães diabéticos portugueses se assemelham com o descrito anteriormente na literatura científica. Estas características foram reportadas anteriormente como fatores de risco associadas ao aparecimento da DMC.

2. Verificar se existe uma associação entre o tipo de condição corporal/ obesidade, o tipo de alimentação, o tratamento com glucocorticóides ou a presença de doenças concomitantes e a presença de DMC, por comparação com o grupo controle. Estas características ou condições, têm sido apontadas como possíveis factores de risco.

3. Verificar o tempo médio de tratamento para a estabilização clínica da DM na amostra em estudo e comparar com o tempo médio referido por outros autores.

4. Correlacionar a obesidade e o tratamento com glucocorticoides com o tempo requerido para estabilização da DMC.

5. Verificar se existe relação entre o tipo de alimentação e a obesidade.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. RECOLHA DE DADOS

O estudo apresentado nesta dissertação é retrospectivo e, tem como população em estudo, os cães diabéticos anteriormente apresentado à consulta médico-veterinária.

A recolha de dados para a amostra dos cães diabéticos (grupo D) consistiu na consulta aos médicos veterinários responsáveis pelos casos clínicos e respetivos ficheiros clínicos. A recolha foi realizada entre 2004 e 2012 em vários centros de atendimento médico veterinário (CAMV), mediante entrevista aos médicos veterinários responsáveis pelos casos e, mediante a consulta dos ficheiros clínicos. Respeitando a ordem cronológica por antiguidade dos ficheiros, os CAMV envolvidos no estudo foram: o Hospital Veterinário Montenegro (HVM) (recolha de dados na cidade do Porto, de 2004 a 2011), o Hospital Veterinário do Porto (HVP) (recolha de dados na cidade do Porto em 2008), o Hospital Veterinário de Lisboa (HVL) (recolha de dados na cidade do Lisboa, de 2011 a 2012), o Hospital SOSVet (HSOS Vet) (recolha de dados na cidade de Almada de 2011 a 2012), o Hospital Veterinário da Arrábida (HVA) (recolha de dados na vila de Azeitão em 2012), a Clínica Veterinária ANIAID (CAINAID) (recolha de dados na cidade de Lisboa em 2012), a Clínica Veterinária da Covilhã (CVC) (recolha de dados na cidade da Covilhã em 2012) e a Clínica Veterinária Felis Canis (CFC) (recolha de dados na cidade de Matosinhos).

Em Julho de 2012, foi selecionado um grupo de cães não diabéticos (grupo C) por amostragem objetiva, mediante entrevista aos médicos veterinários responsáveis e consulta dos ficheiros clínicos dos CAMV envolvidos na recolha do grupo D.

Os programas de ficheiros informáticos usados na consulta em cada centro veterinário foram: no HVM, SOS vet e HVL – o programa Winvet ®versão 12; no HVP e CVC – o programa Qvet®; na CANIAID - o programa Boommed; HVA , na CFC – o programa Helpvet ®, no HVA – o programa informático próprio.

2.2. CRITÉRIO DE DIAGNÓSTICO DE DM

O diagnóstico de DM, aplicável aos cães do grupo D, foi baseado na presença dos sinais clínicos: perda de peso, poliúria, polidipsia e polifagia, associados a glicemia em jejum maior ou igual a 126 mg/ dl e/ou a glicemia nas duas horas pós-prandiais, superior ou igual a 200 mg/ dl (OMS, 1999).

2.3. CRITÉRIO DE INCLUSÃO OU EXCLUSÃO

Foram incluídos no grupo D, cães diagnosticados diabéticos segundo o critério anteriormente exposto e com registo de informação sobre os parâmetros não variáveis entre os dois grupos: **idade, género, estado fértil e raça**. Mesmo não tendo sido considerado um critério neste estudo, é de referir que todos os cães foram submetidos a tratamento com insulina de duração rápida (insulina regular) nos casos de cetoacidose diabética e, com insulina de duração intermédia (insulina lenta) como insulinoaterapia de manutenção, à excepção dos dois cães que sofreram eutanásia na consulta do diagnóstico de DM.

Foram excluídos do grupo D, cães diabéticos cujo ficheiro clínico não tinha indicações relativamente aos parâmetros não variáveis entre os dois grupos.

Foram incluídos no grupo C, cães não diabéticos, com glicémias em jejum ou pós-prandiais menores ou iguais a 120 mg/ dl e em consonância com o grupo D nos 4 parâmetros não variáveis do estudo. Por exemplo ao constar no grupo D uma caniche, de 8 anos, fêmea inteira, procurou-se nos ficheiros um caniche fêmea, inteira com 8 anos não diabética para constar no grupo C. Neste grupo não foi exigido que todas os parâmetros variáveis (**condição corporal/ obesidade, tipo de alimentação, tratamento com glucocorticóides, presença de doenças concomitantes**) entre grupos fossem assistidos, para a sua inclusão no estudo, mas deu-se preferência de inclusão aos cães não diabéticos com maior número de dados.

Foram excluídos do grupo C, cães que embora não fossem diabéticos, no seu ficheiro clínico não constavam informações sobre os parâmetros não variáveis entre os grupos.

2.4. PARÂMETROS DO ESTUDO

2.4.1. PARÂMETROS NÃO VARIÁVEIS ENTRE OS GRUPOS:

Os parâmetros não variáveis entre grupos foram: a idade aquando do diagnóstico de DM, raça, género e o estado fértil. Neste último parâmetro todos os cães foram classificados como estando em estado inteiro (fértil) ou em estado estéril. No estado estéril incluímos os cães sujeitos a gonadectomia nos machos e ovariectomia nas fêmeas.

2.4.2. PARÂMETROS VARIÁVEIS ENTRE OS GRUPOS:

Condição corporal: a condição corporal foi avaliada por uma escala adoptada da AAHA Nutritional Assessment Guidelines for Dogs and Cats em 2010 e da World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) Nutritional Assessment Guidelines Task Force Members em 2011 (Baldwin *et al.*, 2010; WSAVA Nutritional Assessment Guidelines Task Force Members *et al.*, 2011). A escala de condição corporal (ECC) é um método subjectivo, semiquantitativo para avaliar a percentagem de gordura corporal. A avaliação da condição corporal foi feita pelos médicos responsáveis pelos pacientes na consulta do diagnóstico de DM.

Por uma questão prática e uma vez vários CAMV adoptaram a escala de 1 a 5, para uniformização dos dados recolhidos, optou-se por esta escala de condição corporal (Figura 2). Esta escala ainda é usada em estudos e comunicações (Sanderson, 2012). A escala de 1 a 9 foi validada como mais objectiva para medir a adiposidade. Nesta escala a condição corporal ideal é de 4 a 5 em 9 (equivalente a 2,5 a 3 na escala de 1 a 5) o que corresponde a 15 - 25% de massa gorda por peso corporal. Por cada ponto na escala que sobe ou desce estão em jogo 5-7% de mais ou menos massa gorda na escala 1 a 9 e 10 -14% na escala de 1 a 5. A utilidade e fiabilidade de uma ECC dependem de 3 aspectos: repetibilidade, reprodutibilidade e previsibilidade, que não diferem significativamente nas duas escalas (Burkholder, 2000).

No estudo foram considerados “não obesos”, os cães com classificação: 1 em 5 (1/5), 2 em 5 (2/5), 3 em 5 (2/5). Foram considerados “obesos” os cães com classificação 4 em 5 (4/5, moderadamente obesos) e os cães com classificação 5 em 5 (5/5 obesos).

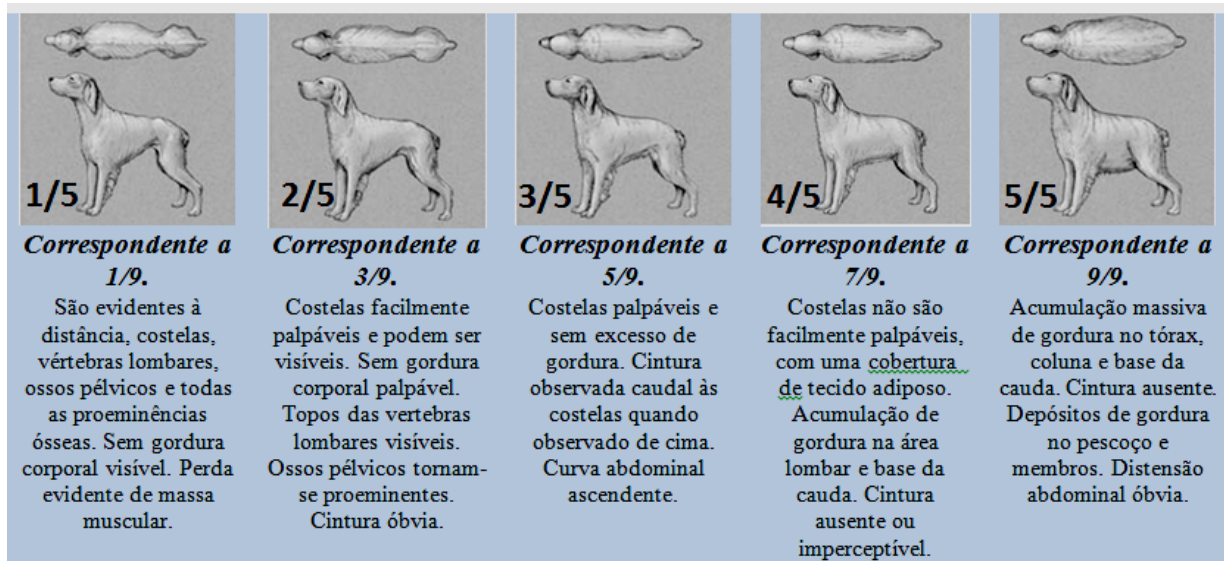


Figura 2: Classificação da condição corporal adaptada de AAHA Nutritional Assessment Guidelines for Dogs and Cats, 2010. A condição corporal ideal é de 2,5–3 em 5 ou 4–5 em 9.

Tipo de alimentação: foram consideradas 3 variáveis - comercial, caseira (não comercial), mista (aqui incluiu-se os cães que mesmo comendo dieta comercial tinha acesso regular a recompensas).

Glicemia: foi considerada aumentada para glicemias maiores que 120 mg/ dl; normal para glicemias entre 70 e 120 mg/ dl e baixa para glicemias menores que 60 mg/ dl.

Doenças concomitantes: foram consideradas as doenças diagnosticadas no grupo D na altura do diagnóstico e no grupo C no momento da recolha de dados.

Tratamento com glucocorticóides: foram considerados os tratamentos com glucocorticóides com duração de pelo menos uma semana, independentemente do tipo ou dose de glucocorticóides que constassem no historial clínico, ou estivessem a ser administrados no momento do diagnóstico da DM no grupo D ou no momento da recolha de dados no grupo C.

Estado actual: Foram consideradas 4 variáveis: vivo, morto por doença, morto por outras causas (inclui eutanásia sem causa relacionada com as doenças registadas,

atropelamento, agressividade, etc), doente (com outras doenças que não a diabetes independentemente de esta estar, ou não, estabilizada).

No grupo D foi analisado um **parâmetro exclusivo – o tempo necessário para estabilização do quadro clínico**, a este parâmetro resolveu-se chamar: “tempo de estabilização”. A quantificação foi feita em semanas. Considerou-se que houve estabilização a partir do momento em que o cão estava em remissão clínica, valores de glicémia menores que 220 mg/dl pelo menos 20 horas por dia e, sem alterações na dose de insulina em dois controlos sucessivos com duas semanas de intervalo (Scott-Moncrieff, 2009b; Schoeman, 2011).

2.5. MÉTODO ESTATÍSTICO

Todos os dados obtidos através do questionário foram introduzidos numa base de dados do Microsoft Excel[®] 2010, com posterior análise utilizando o software SPSS Statistics (IBM SPSS Chicago, IL). Foi adotado um nível de significância de 95% ($\alpha = 0,05$).

3. RESULTADOS

Neste estudo foi recolhida informação clínica e analítica de 120 cães (n=120). Sessenta foram incluídos no grupo D (Tabela 3, APÊNDICE 1) e 60 foram incluídos no grupo C (Tabela 4, APÊNDICE 2) mediante os critérios anteriormente apresentados. Seguem-se os resultados da análise dos vários parâmetros. Por uma questão prática, na apresentação dos resultados vão ser expostos primeiro os resultados relacionados com a análise dos parâmetros não variáveis (Tabela 5). Posteriormente, serão analisados os parâmetros variáveis.

Em relação ao estado dos pacientes no momento de recolha dos dados, verificámos que dos 60 cães do grupo D, 53% (32/ 60) estavam vivos e 47% (28/ 60) estavam mortos. No grupo C, 88% (53/ 60) dos cães estavam vivos e 12% (7/ 60) encontravam-se mortos no momento da recolha de dados.

Fator de Risco	Caraterísticas Intrínsecas	Nº Diabéticos	%
Idade	< 2 anos	0	0
	2 - 5 anos	2	3,3
	6 - 11 anos	44	73,3
	> 11 anos	14	23,3
Género	Masculino (♂)	18	30
	Feminino (♀)	42	70
Estado Fértil	♂ Inteiros	15	25
	♂ Estéril	3	5
	♀ Inteiros	28	47
	♀ Estéril	14	23
Raças	Indeterminada	32	53,3
	Caniche	8	13,3
	Husky	6	10
	Samoyedo	3	5
	Outras Raças	11	18,3

Legenda: ♂ masculino; ♀ feminino.

3.1. IDADE

A média de idade aquando do diagnóstico de DM no grupo D foi de 9,5 anos (desvio padrão 2,4) num intervalo de idades dos 2 aos 14 anos. A média da idade do grupo C, foi de 9,52 anos (desvio-padrão 2,38 anos) e com intervalo de idades entre 2 e 14 anos. A significância desta diferença entre as médias foi avaliada pelo teste de *t*-student e após verificação dos pressupostos, a diferença entre a média de idade dos dois grupos não é estatisticamente significativa ($p=0,969$).

Em seguida, pretendeu-se verificar se aparecimento da DM está associado uma idade senior/geriátrica. Considerando os 7 anos como a idade de transição para a idade geriátrica (Fortney, 2004), a análise descritiva do grupo D revelou que 90% (54/ 60) dos cães diabéticos se encontravam nesta faixa etária aquando do diagnóstico de DMC. Conclui-se que, os diabéticos do estudo são maioritariamente geriátricos.

Por fim, comparámos a média de idade do grupo C com a média publicada em um estudo relativamente grande. Este estudo reportou que o valor médio de 9,1 anos (Holder *et al.*, 2011). A comparação entre as médias, segundo o teste Wilcoxon, revelou que não existe diferença estatisticamente significativa entre as duas médias ($p=0,308$). Há que ter em conta, que o teste de Wilcoxon compara a média da amostra com a média da população. Como em medicina veterinária, desconhecemos a média e a mediana para a idade de diagnóstico de diabetes na população canina adotámos a média do referido estudo.

3.2. GÉNERO

O grupo D e o grupo C são constituídos pelo mesmo número de fêmeas e machos e da sua composição constam 70% (42/ 60) de fêmeas e 30% (18/ 60) de machos. Os grupos são considerados similares pelo teste de Fisher ($p= 1,000$).

3.3. ESTADO FÉRTIL

No grupo D, 33% (14/ 42) das fêmeas diabéticas encontravam-se em estado estéril comparativamente a 22% (4/ 18) dos machos. O grupo C, é constituído pelo mesmo número de indivíduos estéreis. Os grupos são considerados similares pelo teste de Fisher ($p= 1,000$).

3.4. RAÇA

Dez raças diferentes fazem parte deste estudo. Os cães de raça indeterminada representaram 53% (32/ 60) da amostra populacional diabética e 47% (28/ 60) dos cães diabéticos eram de raça pura. No grupo C, verificámos que estavam presentes o mesmo número de individuais de raça pura (teste Fisher, $p= 1,000$). As raças com maior representação nesta amostra foram Caniches com 13% (8/ 60), Huskys com 10% (6/ 60), Samoyedos com 5% (3/60) seguidos dos Pequinois, Yorkshire Terrier, Labradores e Cocker Spaniel, todos com 3% (2/ 60). As restantes raças representadas nesta amostra foram o Cavalier King Charles, Dálmata e Doberman.

3.5. OBESIDADE

No grupo D, observou-se que 40% (24/60) dos cães apresentava condição corporal nível 4. No grupo C, observou-se que a maioria dos cães (45%, 27/60) apresentava uma condição corporal de nível 3. A análise estatística inferencial pelo teste do Qui-quadrado, permite afirmar que a condição corporal é independente do grupo ($p=0,914$). Em suma, a condição corporal não difere entre cães do grupo C e D (Gráfico 1).

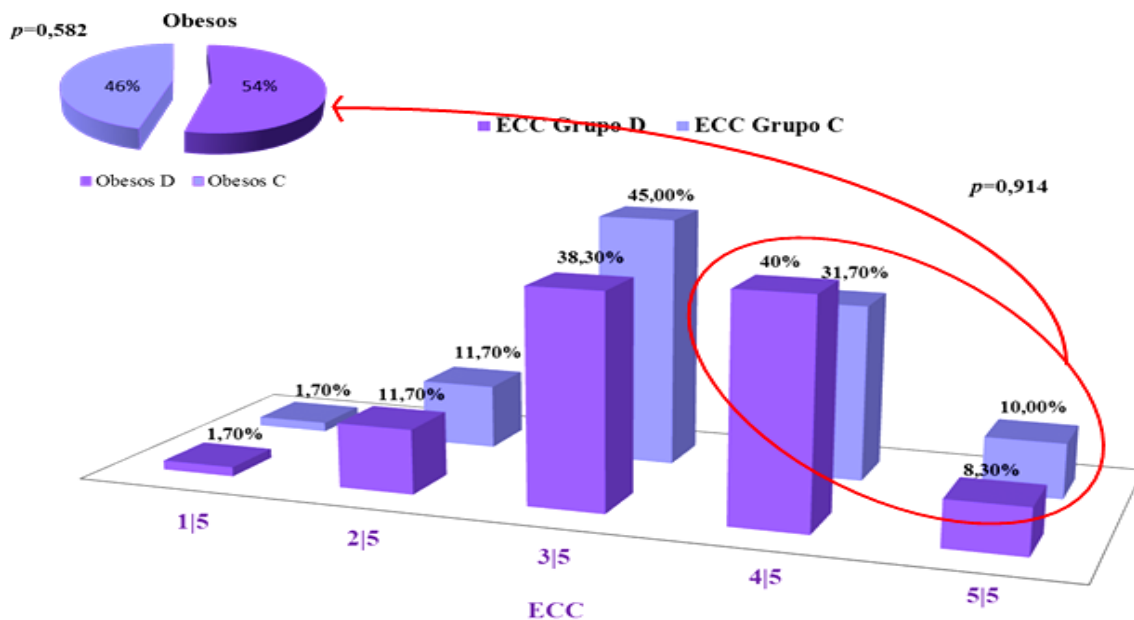


Gráfico 1: Análise entre a condição corporal nos dois grupos e a relação da obesidade entre os dois grupos. ECC-Escala de condição corporal.

Em seguida, pretendemos saber se obesidade diferia entre os dois grupos. Inicialmente, a amostra foi dividida em "obesos" (condição corporal 4 e 5) e "não obesos" (condição corporal 1,2 e 3). A análise descritiva dos dados permitiu verificar que o grupo D e C, são constituídos respetivamente, por 53% (35/60) e 47% (31/60) de "não obesos". A análise segundo o teste de Fisher, não revelou diferenças significativas no parâmetro obesidade nos dois grupos ($p=0,582$). A interpretação dada foi que cães com DM não são nem mais nem menos obesos que os cães não diabéticos nesta amostra.

3.6. ALIMENTAÇÃO

3.6.1. A ALIMENTAÇÃO E A DM

Procurou-se verificar se o tipo de alimentação poderia ser correlacionado com o aparecimento de DM (Gráfico 2). Foi observado que no grupo D a alimentação consistia principalmente em dieta comercial (57%, 34/60), enquanto que, o grupo C era alimentado principalmente com dieta caseira (48%, 29/60) seguida de dieta mista (37%, 22/60). A análise estatística inferencial através do teste do Qui-quadrado revelou que existe uma associação estatisticamente significativa entre o tipo de alimentação e o grupo ($p<0,001$). A análise dos resíduos ajustados permitiu verificar que as diferenças ocorrem no grupo C para a dieta caseira e no grupo D para a dieta comercial (respetivamente, valor dos resíduos ajustados 3,1 e 4,8). A dieta mista não está associada a qualquer grupo (valor do resíduo ajustado 1,8). Neste estudo, os diabéticos recebem principalmente dieta comercial e os não diabéticos uma dieta tipo caseiro.

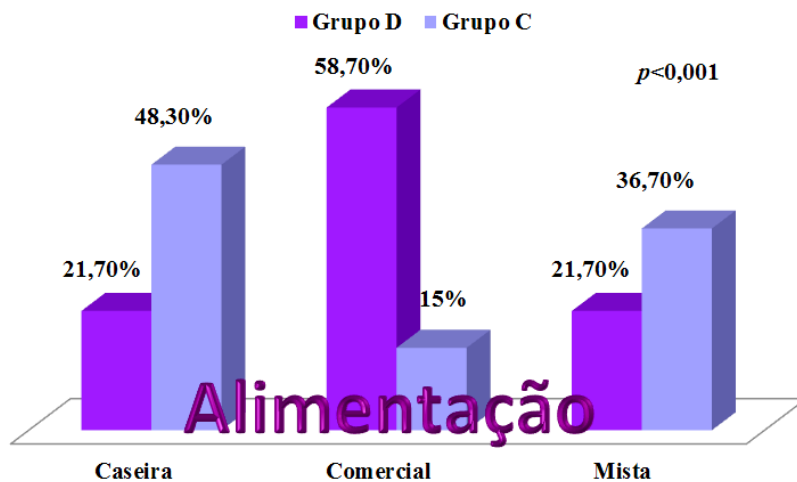


Gráfico 2: Relação entre os diferentes tipos de dieta entre os dois grupos.

3.6.2. A ALIMENTAÇÃO E A OBESIDADE

Pretendeu-se verificar uma correlação entre a obesidade e a alimentação e para tal dividimos a amostra total entre “obesos” e “não obesos” (Gráfico 3). Verificou-se que no grupo dos obesos, 35% (42/ 120) dos cães comem comida caseira, 36% (43/ 120) comem comida comercial e 29% (35/ 120) comem alimentação mista, onde foram incluídos cães que comem comida caseira e comercial e cães que comem comida comercial mas com acesso a recompensas como ossos de roer, ou biscoitos de reforço positivo. Verificou-se pelo teste de Qui-quadrado que não existe relação entre a presença de obesidade e o tipo de alimentação ($p=0,949$).



Gráfico 3: Correlação entre o tipo de alimentação e obesidade.

3.7. TRATAMENTO COM GLUCOCORTICÓIDES

Pretendeu-se verificar se o antagonismo hormonal provocado por tratamentos com glucocorticóides estaria associado ao aparecimento de DM.

Em ambos os grupos estudados somente uma pequena percentagem de pacientes foram expostos aos glucocorticóides. A análise inferencial, segundo o teste de Fisher não revelou associação entre a exposição anterior a glucocorticoides e a presença de diabetes ($p=0,618$).

3.8. DOENÇAS CONCOMITANTES

Procurou-se verificar se era possível correlacionar o aparecimento da DM com determinadas doenças concomitantes.

No grupo D, 60% (36/ 60) dos cães não apresentaram doenças concomitantes, por outro lado, a maioria dos pacientes do grupo C têm doenças concomitantes (53%, 32/60). A análise inferencial, pelo teste de Fisher revelou que o estado de diabético não está associado a outras doenças concomitantes ($p=0,200$).

No grupo dos cães diabéticos que apresentaram doenças concomitantes (24/ 60) verificou-se que 42% (10/ 24) sofriam de infecção urinária, 17% (4/ 24) sofriam de urolitíase, 13% sofriam de hiperadrenocorticismos (3/ 24). As restantes doenças concomitantes registadas foram a piodermite bacteriana, piómetra, periodontite e doença hepática não especificada (Tabela 6).

Tabela 6: Discriminação das várias doenças concomitantes do Grupo D		
Doença Concomitante	Nº Diabéticos com doença concomitante n=24	%
ITU	10	42
Urolitíase	4	17
Hiperadrenocorticismos	3	13
Piodermas bacterianas	2	8
Periodontite	2	8
Piómetra	2	8
Doença hepática não classificada	1	4

Legenda: ITU-Infeção do trato urinário.

3.9. TEMPO DE ESTABILIZAÇÃO DA DM

Pretendeu-se verificar qual o tempo médio de estabilização da DM no nosso estudo (Gráfico 4).

Em média, a doença demorou 5,5 semanas a estabilizar nos pacientes diabéticos que obtiveram estabilização (desvio-padrão=7,50). Nestes cães, o tempo de estabilização oscilou entre 1 e 52 semanas. Dois cães sofreram eutanásia na consulta onde foi realizado o diagnóstico de DM e nove cães nunca chegaram a estabilizar, dos quais apenas dois continuavam vivos no fecho da recolha desta base de dados. Estes dois grupos de cães (mortos ou sem estabilização) foram excluídos da análise do tempo de estabilização. De acordo com a literatura (Schoeman, 2011), o tempo de estabilização aceitável na maioria dos cães diabéticos varia entre 4-8 semanas, o que se verifica neste estudo: 37% (18/ 49) necessitaram de menos de 4 semanas para estabilizar, 45% (22/ 49) estabilizaram entre as 4 e as 8 semanas e 18% (9/ 49) requereram mais de 8 semanas.



Gráfico 4: Tempo de estabilização da DM em 49 dos 60 cães diabéticos.

3.9.1. O TEMPO DE ESTABILIZAÇÃO E A OBESIDADE

Pretendeu-se verificar se a presença de obesidade influencia o tempo de estabilização no grupo D.

Apesar de verificarmos no grupo D que existem 29 “obesos” (média de estabilização 6,0 semanas) e 31 “não obesos” (media de estabilização 4,8). Não comparámos as médias do tempo de estabilização, devido ao tamanho reduzido da amostra e à discrepância na distribuição dos valores de tempo de estabilização entre os dois grupos.

Ou seja, no presente estudo não é possível concluir se a obesidade influencia o tempo necessário pela estabilização.

3.9.2. O TEMPO PARA ESTABILIZAÇÃO E O TRATAMENTO COM GLUCOCORTICÓIDES

Pretendeu-se verificar se o antagonismo hormonal provocado pelo uso de glucocorticóides prolongaria o tempo de estabilização.

No grupo D, 11 pacientes receberam glucocorticoides (média de estabilização 6,4 semanas) e 49 não receberam (media de estabilização 5,4). Não comparámos as médias de estabilização, devido ao tamanho reduzido da amostra e à discrepância na distribuição dos valores de tempo de estabilização entre os dois grupos.

Perante este resultado não é possível concluir que o tratamento com glucocorticoides influencia o tempo de estabilização.

4. DISCUSSÃO

Embora este estudo seja retrospectivo e se centre na vertente epidemiológica e não clínica da DM, não deixa de ser interessante constatar que esta doença parece mostrar características específicas mediante a área geográfica e as populações onde é estudada. A heterogeneidade clínica e epidemiológica da DM, provavelmente será uma tradução da heterogeneidade da sua etiopatogenicidade ainda não esclarecida, o que impede uma classificação abrangente e específica para os vários subtipos de DM.

Adoptando a classificação de DMC como DMDD, neste estudo foi considerado que todos os pacientes diabéticos necessitaram de insulino-terapia e a evolução clínica provou de forma inequívoca, esse pressuposto. Perante isto e à luz da classificação da DM humana os cães diabéticos deste estudo foram considerados DM tipo 1 ou subtipo DM tipo 1 de curso adulto. Provavelmente constarão vários subtipos de DMC na amostra estudada.

Mas a classificação não é a única dificuldade ou limitação encontrada na realização de um estudo epidemiológico sobre DMC.

A ausência de dados populacionais de referência dificultou e limitou a interpretação dos resultados neste estudo. Faltam médias populacionais para os dados obtidos nomeadamente relativos: à idade, género, estado fértil e raça, serem comparados com as médias obtidas neste estudo.

A média de idade obtida aquando do diagnóstico de DMC, foi de 9,5 anos e não foi considerada significativamente diferente com a obtida com o maior estudo referido na bibliografia (estudo de 1541 cães diabéticos), que apresentou uma média de 9,1 anos (Holder *et al.*, 2011). As outras médias de idade referidas na bibliografia foram: 8,6 anos num estudo de 860 cães diabéticos (Fall *et al.*, 2007), 9 anos num estudo de 253 cães diabéticos (Davison *et al.*, 2005) e 8,7 anos num estudo com 48 cães diabéticos (Wejdmark *et al.*, 2011). Estes dados provam inequivocamente que a DMC é uma doença de surgimento tardio, na idade sénior, e deve fazer parte dos diferenciais na abordagem à perda de peso e/ou poliúria e/ou polidipsia em pacientes geriátricos. Esta associação da DM com a idade sénior justifica-se pela perda progressiva ao longo dos anos de células β e a ocorrência de pancreatite crónica bem como doenças ou estados que cursam com resistência à insulina.

As percentagens obtidas no género vão de encontro a estudos populacionais anteriores (Fall *et al.*, 2007; Holder *et al.*, 2011). No entanto, devido à ausência de informação sobre o número total de fêmeas na população, neste estudo não é possível relacionar o género com a doença.

A ausência de dados populacionais sobre o estado fértil da população canina não permite concluir neste estudo sobre a predisposição das fêmeas inteiras no aparecimento da DMC. Os resultados obtidos em outros estudos diferem percentualmente de forma significativa, mediante o país onde foram realizadas e não podem ser comparadas pois por exemplo no Reino Unido quase todas as fêmeas são esterilizadas e na Suécia não.

A maior frequência com que as fêmeas inteiras (em estado fértil) apareceram representadas no grupo diabético, reforça a importância da componente hormonal (associada à progesterona) na patogénese de certos tipos de diabetes. Analisando este e outros estudos (Catchpole *et al.*, 2005; Davison *et al.*, 2005; Fall *et al.*, 2007) facilmente se percebe que quanto maior presença do estado não fértil nas fêmeas, menor é o seu significado na amostragem dos cães diabéticos. As alterações hormonais no diestro e na segunda metade da gestação justificam este facto.

Na ausência de referências populacionais sobre a representação de cada raça na população canina, não é possível concluir sobre a predisposição das raças referidas mas as raças puras com maior representação no estudo foram Caniches, Huskys e Samoyedos. Estas raças puras constam, embora não transversalmente, em todos os estudos retrospectivos maiores, com dados populacionais, permitindo o cálculo de odds ratios (Hess *et al.*, 2000^a; Guptill *et al.*, 2003; Fall *et al.*, 2007; Holder *et al.*, 2011). Os cães de raça indeterminada, que neste estudo correspondem a 53% (32/ 60) dos cães diabéticos, estão representados significativamente num estudo do Reino Unido com 13,8% de indeterminados em 253 cães diabéticos (Davison *et al.*, 2005). Esta associação prova uma base genética para certos tipos de DMC. São necessários mais estudos epidemiológicos, associados à “revolução genética”, para melhorar o entendimento das características das raças no surgimento de DM específicas.

Os estudos epidemiológicos são sempre fundamentais no estudo da doença numa população, particularmente a população canina, com raças, programas de esterilização e de saúde primários próprios de cada cultura. Esta especificidade dita valores epidemiológicos

específicos para raça, estado fértil e mesmo idades para certa doença numa determinada população. A DMC não será exceção e os dados epidemiológicos de outras localizações geográficas devem ser interpretados com algum ceticismo.

Teria sido interessante através da análise dos valores de glicémia pós-prandiais, verificar se os cães obesos apresentariam ou não valores de glicemia mais altos que os cães magros. O facto de um número significativo de cães da amostra, apenas apresentar um valor qualitativo (glicémia normal, aumentada ou diminuída) e não um valor absoluto, impossibilitou esta análise. O objectivo seria averiguar se nesta amostra de 60 cães diabéticos, a obesidade estaria associada a resistência à insulina traduzida por valores de glicémia mais altos, como já verificado em estudos anteriores mas de baixa amostragem (Verkest *et al.*, 2012).

Interessantemente não encontramos relação entre o tipo de alimentação e a obesidade, contrariamente a vários estudos que associaram à obesidade, hábitos de vida como uma alimentação caseira ou à base de alimentos comerciais húmidos e prémios alimentares (Lund *et al.*, 2006; Sallander *et al.*, 2010). Estes estudos avaliaram simultaneamente a actividade física dos cães diabéticos. Seria necessário avaliar a actividade física dos cães do grupo diabético e, comparar as dietas caseiras que por uma questão cultural terão diferenças importantes, para pudermos comparar adequadamente os resultados.

Neste estudo não deixa de ser pertinente e digno de relevância o fato de não haver diferenças significativas na condição corporal entre diabéticos e não diabéticos e por outro lado ter-se notado uma associação entre o tipo de alimentação e a presença de diabetes. Verificámos que os cães diabéticos eram prioritariamente alimentados com dieta comercial e os cães não diabéticos com dieta caseira. Apenas dois estudos retrospectivos foram publicados anteriormente abordando a importância da condição corporal e alimentação (e exercício físico) no aparecimento da DMC. O tipo de amostragem e possivelmente o peso da interferência de outros fatores ambientais, pois são dois estudos suecos, como o exercício, a sazonalidade e mesmo o tipo de amostra - num dos estudos foram consideradas apenas fêmeas inteiras da raça Elkhound e por isso focou-se no subtipo de DM associada à progesterona e, em ambos a recolha de dados foi feita via telefónica aos proprietários - podem justificar os diferentes resultados.

O estudo mais antigo (Klinkenberg *et al.*, 2006) reuniu 20 diabéticos e um grupo controle de 40 cães com parâmetros não variáveis relativamente ao grupo diabético respeitantes à idade, raça e género. O segundo estudo (Wejdmark *et al.*, 2011) reuniu 48 fêmeas inteiras da raça Elkhound com um grupo controle de 58 fêmeas inteiras da raça Elkhound. Ambos os estudos concluíram que o excesso de peso e o tipo de alimentação caseira estava associado à DMC, embora o estudo de 2011 não seja conclusivo relativamente à associação da alimentação não comercial e a DM. A escala de condição corporal adotada por estes estudos, classificava os cães como magros, normais e com excesso de peso, através da percepção dos donos e não por uma avaliação médica. No entanto o segundo estudo (Wejdmark *et al.*, 2011) apresenta uma inequívoca mais valia - a condição corporal considerada foi a existente antes do diagnóstico de DMC e a mais prevalente ao longo do tempo pré-diabético (embora através da avaliação do proprietário).

Avaliar a condição corporal no momento do diagnóstico de uma doença que cursa invariavelmente com perda de peso, poderá subestimar o valor deste parâmetro que provavelmente estará inferior à condição corporal habitual e é uma limitação deste estudo.

Seria interessante, em estudos posteriores verificar qual o componente da alimentação que eventualmente poderá predispor ao desenvolvimento de DM. Comparar a alimentação caseira em Portugal com a alimentação caseira sueca poderá ser um bom princípio, já que parte das diferenças nos resultados poderá justificar-se neste ponto. Como exemplo em medicina humana as proteínas do leite de vaca estão frequentemente implicadas na patogénese da DM tipo 1 humana (Akerblom *et al.*, 2002).

Embora não tenha sido possível concluir neste estudo que a obesidade influencia o tempo necessário para a estabilização da DM, a evidência de estudos anteriores (Mittelman *et al.*, 2002; Jeusette *et al.*, 2005; Gayet *et al.*, 2007; Ishioka *et al.*, 2007; German *et al.*, 2009; Schoeman, 2011; Verkest *et al.*, 2012) que provaram que a obesidade induz resistência à insulina, permite prever que provavelmente estudos com amostras maiores, poderão vir a concluir que a obesidade influencia o tempo de estabilização.

Os resultados mostram a necessidade de estudos prospectivos com amostras maiores para esclarecer se a obesidade predispõe o aparecimento de diabetes, se será um factor de risco para a DMC e se afeta a esperança média de vida.

Estudos prospetivos e de maior amostragem são também essenciais para averiguar se a DM afeta ou condiciona a esperança média de vida. Neste estudo foi possível afirmar que 53% (32/ 60) dos cães diabéticos estão vivos, 20% (12/60) morreram por complicações associadas à doença (incluindo eutanásia justificada por estados ou alterações direta ou indiretamente ligadas à DM) e 27% (16/60) morreram devido a outras causas. Um estudo relativamente grande com uma amostra 637 cães diabéticos (Fall *et al.*, 2007) aponta para uma média de 2 anos de sobrevivência para os diabéticos que sobreviveram às primeiras 24 horas após o diagnóstico.

Neste estudo foi encontrada uma maior percentagem de doenças concomitantes (40%) que a publicada num estudo relativamente grande com 253 cães diabéticos (Davison *et al.*, 2005) onde 19,1% dos cães apresentavam doenças concomitantes. Várias justificações para esta diferença podem ser apontadas, como neste estudo terem sido registadas apenas as doenças presentes aquando do diagnóstico (este estudo focou-se na ocorrência da doença) e o estudo de Davison em 2005 considerar as doenças que constavam no historial do paciente a partir do momento em que foi diagnosticado diabético. Outra justificação poderá ser a existência de diferenças relevantes no tipo de relação entre o proprietário e o seu cão. Provavelmente no estudo referido poderá prevalecer uma relação antropomórfica, o que justificaria um diagnóstico mais precoce e como tal com menos complicações. Mais uma vez as diferenças culturais na área geográfica focada, podem justificar também diferentes comportamentos de doença. O tipo de doenças acabou por ser semelhante nos dois estudos e, noutro estudo retrospectivo com 221 cães diabéticos (Hess, *et al.*, 2000b) com maior ocorrência do hiperadrenocorticismo e de infeções com destaque para as infeções urinárias.

A ausência de associação entre a presença de doenças concomitantes, assim como o tratamento com glucocorticóides, com a DMC pode também dever-se, a outros fatores como o subtipo de diabetes existentes no grupo em estudo e o tamanho da amostra. Provavelmente estes fatores, tal como a obesidade, terão relevância no aparecimento de DMC que tenham uma diminuição no número e/ ou função das células β .

Felizmente vários estudos estão em curso para avaliar possíveis fatores de risco ambiental como a sazonalidade, alimentação e obesidade, no desenvolvimento da DMC. No

entanto mais estudos epidemiológicos, serão certamente importantes e desejáveis para o conhecimento da doença.

O futuro passa, também, pela necessidade de aprofundar o papel da imunidade na patogénese da doença e pelo desenvolvimento de um teste rápido, fiável e comercializável na prática clínica diária, para avaliar a função das células β .

5. CONCLUSÃO

O entendimento dos fatores de risco pode ajudar a esclarecer a etiologia, compreender melhor a doença e estabelecer uma classificação da DMC adaptada à espécie.

Os fatores de risco anteriormente reportados verificam-se neste estudo onde a média de idades aquando do diagnóstico de DM foi de 9,5 anos e onde fêmeas inteiras e as raças indeterminadas, Caniche, Husky e Samoyedo, foram predominantes.

Num país mediterrâneo como Portugal, o modo de vida (alimentação incluída) distinto dos países do norte da Europa e EUA onde os estudos anteriores foram realizados, poderá justificar as diferentes conclusões relativamente aos fatores ambientais questionados. Este estudo não indica uma associação entre a condição corporal, ou a obesidade, com a DMC, mas não considerou o fator exercício físico. Foi encontrada uma associação entre a alimentação comercial e a DMC. O tamanho limitado da amostra não permitiu concluir sobre a importância do tratamento anterior com glucocorticóides, assim como a presença de doenças concomitantes, no aparecimento da DMC. Não se verificou associação entre o tipo de alimentação e a obesidade.

São necessários estudos prospetivos com amostras maiores para verificar se a obesidade e o tratamento anterior com glucocorticóides afetam o tempo de estabilização da DMC.

Este estudo verifica a necessidade de tratamento com insulina em todos os casos de DMC. Em média a estabilização clínica da DM foi atingida em 5,5 semanas, confirmando o intervalo de referência de 4 a 8 semanas.

Da comparação entre semelhanças e diferenças no padrão dos fatores questionados neste estudo, conclui-se que em trabalhos futuros poderão surgir teorias sobre etiologias e informar raciocínio causal sobre as contribuições de por exemplo: fenótipo, genótipo, fisiologia, conformação ou temperamento, na ocorrência da DMC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADA (2003). Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus *Diabetes Care* 26 Suppl 1, S5-20.

Adams, J., Holder, A. & Catchpole, B., (2011). Diabetes Mellitus in Dogs: A Retrospective Analysis of Treatment with Licensed Insulin Preparations in First Opinion Practice in the UK. Proceedings do *British Small Animal Veterinary Congress 2011*. Birmingham, United Kingdom.

Alejandro, R., Feldman, E.C., Shienvold, F.L. & Mintz, D.H. (1988). Advances in canine diabetes mellitus research: etiopathology and results of islet transplantation. *J Am Vet Med Assoc* 193(9), pp 1050-5.

Akerblom, H.K., Vaarala, O., Hyoty, H., Ilonen, J., Knip, M., (2002). Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes *Am. J. Med. Genet.* 115, pp 18-29 doi: 10.1002/ajmg.10340.

Ammala, C., Eliasson, L., Bokvist, K., Larsson, O., Ashcroft, F.M., Rorsman, P., (1993). Exocytosis elicited by action potentials and voltage-clamp calcium currents in individual mouse pancreatic B-cells *J. Physiol.* 472, 665-688.

Armstrong, P.J. (2011). *Canine Obesity: Disease Associations and Management*. Proceedings do World Small Animal Veterinary Association World Congress, 2011 .

Atkins, C.E., MacDonald, M.J., (1987). Canine diabetes mellitus has a seasonal incidence: implications relevant to human diabetes *Diabetes Res.* 5, 83-87.

Baldwin, K., Bartges, J., Buffington, T., Freeman, L.M., Grabow, M., Legred, J., Ostwald, D., Jr, (2010). AAHA nutritional assessment guidelines for dogs and cats *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 46, pp 285-296.

Bell, R., Mooney, C.T., Mansfield, C.S., Jones, B.R., (2005). Treatment of insulinoma in a springer spaniel with streptozotocin. *J. Small Anim. Pract.* 46, pp 247-250.

Bennet, P.H. & Knowler, W.C. (2005). Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and Glucose Homeostasis In: Kahn, C.R. (Ed.) *Joslin's Diabetes Mellitus*. *Joslin Diabetes Center*. pp. 331-340.

Bonnett, B.N., Egenvall, A., (2010). Age patterns of disease and death in insured Swedish dogs, cats and horses. *J. Comp. Pathol.* 142 Suppl 1, S33-8 doi: 10.1016/j.jcpa.2009.10.008.

Brenner, K., Harkin, K.R., Andrews, G.A., Kennedy, G., (2009). Juvenile pancreatic atrophy in Greyhounds: 12 cases (1995-2000). *J. Vet. Intern. Med.* 23, 67-71 doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0214.x.

Burkholder, W.J., (2000). Use of body condition scores in clinical assessment of the provision of optimal nutrition. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 217, pp 650-654 doi: 10.2460/javma.2000.217.650.

Butler, P.C., Meier, J.J., Butler, A.E. & Bhushan, A. (2007). The replication of beta cells in normal physiology, in disease and for therapy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3(11), pp758-68.

Campbell, K.L., Latimer, K.S., (1984). Transient diabetes mellitus associated with prednisone therapy in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 185, pp 299-301.

Catchpole, B., Ristic, J.M., Fleeman, L.M., Davison, L.J., (2005). Canine diabetes mellitus: can old dogs teach us new tricks? *Diabetologia* 48, pp 1948-1956 doi: 10.1007/s00125-005-1921-1.

Catchpole, B., Kennedy, L.J., Davison, L.J., Ollier, W.E., (2008). Canine diabetes mellitus: from phenotype to genotype. *J. Small Anim. Pract.* 49, pp 4-10 doi: 10.1111/j.1748-5827.2007.00398.x.

Church, D.B., (2008). Diabetes - What's New. Proceedings do WSAVA Congress 2008. Dublin, Ireland.

Cohen, T.A., Nelson, R.W., Kass, P.H., Christopher, M.M., Feldman, E.C., (2009). Evaluation of six portable blood glucose meters for measuring blood glucose concentration in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 235, pp 276-280 doi: 10.2460/javma.235.3.276.

Couto, G. & Nelson, R., (2006) In: Couto, G. & Nelson, R., *Medicina Interna de Pequenos Animais* (2ªEd.). Mosby Inc. Brasil, pp. 701-717.

Cunningham, J.G. & Klein, B.G., (2009). Mecanismos Neuro-Hormonais. In: Cunningham, J.G. & Klein, B.G. *Tratado de Fisiologia Veterinária* (3ªEd.). Elsevier Saunders, pp. 106-119.

Daniel, S., Noda, M., Straub, S.G., Sharp, G.W., (1999). Identification of the docked granule pool responsible for the first phase of glucose-stimulated insulin secretion *Diabetes* 48, pp 1686-1690.

Davison, L.J., Herrtage, M.E., Catchpole, B., (2005). Study of 253 dogs in the United Kingdom with diabetes mellitus. *Vet. Rec.* 156, pp 467-471.

Davison, L.J., Walding, B., Herrtage, M.E., Catchpole, B., (2008). Anti-insulin antibodies in diabetic dogs before and after treatment with different insulin preparations *J. Vet. Intern. Med.* 22, pp 1317-1325 doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0194.x.

Davison, L.J., 2009. *What Can Veterinarians Learn From New Findings in Human Type 1 Diabetes?*. Proceedings do ACVIM 2009 .

Davison L.J. (2010). *Recent Advance in the Understanding of Canine Diabetes Mellitus*. Proceedings do British Small Animal Veterinary Congress 2010. Proceedings, Birmingham, United Kingdom.

Dietiker-Moretti, S., Muller, C., Sieber-Ruckstuhl, N., Tschuor, F., Osto, M., Franchini, M., Ackermann, *et al.*, (2011). Comparison of a continuous glucose monitoring system with a portable blood glucose meter to determine insulin dose in cats with diabetes mellitus. *J. Vet. Intern. Med.* 25, pp 1084-1088 doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00778.x; 10.1111/j.1939-1676.2011.00778.x.

Dor, Y., Brown, J., Martinez, O.I. & Melton, D.A. (2004). Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation. *Nature* 429(6987), pp 41-6.

Doxey, D.L., Milne, E.M. & Mackenzie, C.P. (1985). Canine diabetes mellitus: a retrospective survey. *J Small Anim Pract* 26, pp 555-561.

Eigenmann, J.E., Eigenmann, R.Y., Rijnberk, A., van der Gaag, I., Zapf, J. & Froesch, E.R. (1983). Progesterone-controlled growth hormone overproduction and naturally occurring canine diabetes and acromegaly. *Acta Endocrinol (Copenh)* 104(2), pp 167-76.

Fall, T., Hamlin, H.H., Hedhammar, A., Kampe, O., Egenvall, A., (2007). Diabetes mellitus in a population of 180,000 insured dogs: incidence, survival, and breed distribution. *J. Vet. Intern. Med.* 21, 1209-1216.

Fall, T., Holm, B., Karlsson, A., Ahlgren, K.M., Kampe, O., von Euler, H., (2008a). Glucagon stimulation test for estimating endogenous insulin secretion in dogs *Vet. Rec.* 163, 266-270.

Fall, T., Johansson Kreuger, S., Juberget, A., Bergstrom, A., Hedhammar, A., (2008b). Gestational diabetes mellitus in 13 dogs *J. Vet. Intern. Med.* 22, pp 1296-1300 doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0199.x.

Fall, T. (2009). Characterisation of Diabetes Mellitus in Dogs. *Doctoral Thesis, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, Sweden.*

Fall, T., Hedhammar, A., Wallberg, A., Fall, N., Ahlgren, K.M., Hamlin, H.H., Lindblad-Toh, *et al.*, (2010). Diabetes mellitus in elkhounds is associated with diestrus and pregnancy *J. Vet. Intern. Med.* 24, 1322-1328 doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0630.x; 10.1111/j.1939-1676.2010.0630.x.

Feldman, E. C., & Nelson, R. W. (2004). Diabetes Mellitus in Dogs. In E. C. Feldman, & R. W. Nelson, *Canine and feline endocrinology and reproduction* (pp. 152-218). Philadelphia: Saunders.

Fleeman, L.M. (2010). *The Recent developments in the Management of Diabetes Mellitus in Dogs*. Proceedings do *ACVIM 2010*. Anaheim. California. .

Fleeman, L.M., (2007). *What's New on the Pathogenesis of Diabetes Mellitus in Dogs?* Proceedings do *ACVIM 2007* .

Fortney, W.D. (2004). Geriatrics and Aging in Hoskins J.D. *Geriatrics & Gerontology of the Dog and Cat*. 2nd edition. St. Louis Missouri. Saunders pp 1-4.

Fracassi, F., Pietra, M., Boari, A., Aste, G., Giunti, M. & Famigli-Bergamini, P. (2004). Breed distribution of canine diabetes mellitus in Italy. *Vet Res Commun* 28 Suppl 1, pp 339-42.

Fracassi, F., Gandini, G., Diana, A., Preziosi, R., Ingh, T.S., Famigli-Bergamini, P., Kooistra, H.S., (2007). Acromegaly due to a somatotroph adenoma in a dog Domest. *Anim. Endocrinol.* 32, pp 43-54 doi: 10.1016/j.domaniend.2005.12.009.

Franchini, M., Monnais, E., Seboek, D., Radimerski, T., Zini, E., Kaufmann, K., Lutz, T., *et al.*,(2010). Insulin resistance and increased lipolysis in bone marrow derived adipocytes stimulated with agonists of Toll-like receptors *Horm. Metab. Res.* 42, pp703-709 doi: 10.1055/s-0030-1261872.

Gale, E.A., (2005). Do dogs develop autoimmune diabetes? *Diabetologia* 48, 1945-1947 doi: 10.1007/s00125-005-1924-y.

Gayet, C., Leray, V., Saito, M., Siliart, B., Nguyen, P., (2007). The effects of obesity-associated insulin resistance on mRNA expression of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma target genes, in dogs. *Br. J. Nutr.* 98, pp 497-503 doi: 10.1017/S000711450772514X.

Gepts, W. & Toussaint, D. (1967). Spontaneous diabetes in dogs and cats. A pathological study. *Diabetologia* 3(2), pp 249-65.

German, A.J., Hervera, M., Hunter, L., Holden, S.L., Morris, P.J., Biourge, V., Trayhurn, P., (2009). Improvement in insulin resistance and reduction in plasma inflammatory adipokines after weight loss in obese dogs Domest. *Anim. Endocrinol.* 37, 214-226 doi: 10.1016/j.domaniend.2009.07.001.

Greco, D.S., (2010). *Treatment of Diabetes Mellitus in Dogs and Cats* (T35). Proceedings do Western Veterinary Conference 2010. Las Vegas, USA .

Gross, T.L., O'Brien, T.D., Davies, A.P., Long, R.E., (1990). Glucagon-producing pancreatic endocrine tumors in two dogs with superficial necrolytic dermatitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 197, 1619-1622.

Guptill, L., Glickman, L., Glickman, N., (2003). Time trends and risk factors for diabetes mellitus in dogs: analysis of veterinary medical data base records (1970-1999). *Vet. J.* 165, 240-247.

Guyatt, G., Cairns, J., Churchill, D., Cook, D., Haynes, B., Hirsh, J., *et al.*, (1992). Evidence-Based Medicine: A New Approach to Teaching the Practice of Medicine *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 268, pp 2420-2425 doi: 10.1001/jama.1992.03490170092032.

Hedhammar, A.A. (2010). *Breed, Sex and Age as Risk Factors for Various Diseases in Dogs*. Proceedings do World Small Animal Veterinary Association World Congress 2010 .

Herrtage, M.E., (2009). *New Strategies in the Management of Canine Diabetes Mellitus*. Proceedings do WSAVA Congress 2009. Sao Paulo, Brazil. .

Hess, R.S., Kass, P.H., Ward, C.R., (2000a). Breed distribution of dogs with diabetes mellitus admitted to a tertiary care facility. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 216, 1414-1417.

Hess, R.S., Saunders, H.M., Van Winkle, T.J., Ward, C.R., (2000b). Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998) *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 217, 1166-1173.

Hess, R.S. (2010). *The Pathophysiology of Canine Diabetes Mellitus*. Proceedings do American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) Forum, Anaheim, California, USA.

Holder A., Catchpole B., Adams J. (2011). *Diabetes Mellitus in Dogs: A Retrospective Analysis of Breed, Sex, Age and Seasonality in the UK*. Proceedings do British Small Animal Veterinary Congress 2011. Proceedings. Birmingham, United Kingdom.

Huang, Y.H., Sun, M.J., Jiang, M., Fu, B.Y., (2009). Immunohistochemical localization of glucagon and pancreatic polypeptide on rat endocrine pancreas: coexistence in rat islet cells. *Eur. J. Histochem.* 53, pp 81-85.

Hume, D.Z., Drobatz, K.J., Hess, R.S., (2006). Outcome of dogs with diabetic ketoacidosis: 127 dogs (1993-2003). *J. Vet. Intern. Med.* 20, pp 547-555.

Imamura, T., Koffler, M., Helderman, J.H., Prince, D., Thirlby, R., Inman, L. & Unger, R.H. (1988). Severe diabetes induced in subtotally depancreatized dogs by sustained hyperglycemia. *Diabetes* 37(5), pp 600-609.

Ionut, V., Liu, H., Mooradian, V., Castro, A.V., Kabir, M., Stefanovski, D., Zheng, *et al.*, (2010). Novel canine models of obese prediabetes and mild type 2 diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 298, E38-48 doi: 10.1152/ajpendo.00466.2009.

Ishioka, K., Hosoya, K., Kitagawa, H., Shibata, H., Honjoh, T., Kimura, K., Saito, M., (2007). Plasma leptin concentration in dogs: effects of body condition score, age, gender and breeds. *Res. Vet. Sci.* 82, pp 11-15 doi: 10.1016/j.rvsc.2006.06.002.

Jeffers, J.G., Shanley, K.J., Schick, R.O., (1991). Diabetes mellitus induced in a dog after administration of corticosteroids and methylprednisolone pulse therapy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 199, pp 77-80.

Jeusette, I.C., Lhoest, E.T., Istasse, L.P., Diez, M.O., (2005). Influence of obesity on plasma lipid and lipoprotein concentrations in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 66, pp 81-86.

Kennedy, L.J., Davison, L.J., Barnes, A., Short, A.D., Fretwell, N., Jones, C.A., Lee, A.C., *et al.*, (2006). Identification of susceptibility and protective major histocompatibility complex haplotypes in canine diabetes mellitus. *Tissue Antigens* 68, pp 467-476 doi: 10.1111/j.1399-0039.2006.00716.x.

Klinkenberg, H., Sallander, M.H., Hedhammar, A., (2006). Feeding, exercise, and weight identified as risk factors in canine diabetes mellitus. *J. Nutr.* 136, pp 1985S-1987S.

Knip, M., Akerblom, H.K., (1999). Environmental factors in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 107 Suppl 3, S93-100 doi: 10.1055/s-0029-1212160.

Knip, M., Kukko, M., Kulmala, P., Veijola, R., Simell, O., Akerblom, H.K., Ilonen, J., (2002). Humoral beta-cell autoimmunity in relation to HLA-defined disease susceptibility in preclinical and clinical type 1 diabetes. *Am. J. Med. Genet.* 115, pp 48-54 doi: 10.1002/ajmg.10343.

KROOK, L., Larsson, S., Rooney, J.r., (1960). The interrelationship of diabetes mellitus, obesity, and pyometra in the dog. *Am. J. Vet. Res.* 21, pp 120-127.

Laflamme, D.P. (2009). *Dietary Management of Diabetes Mellitus (V208)*. Proceedings do Western Veterinary Conference 2009. Las Vegas. USA .

Leblanc, U. (1861). Du diabète chez les animaux. *Clinique vétérinaire (April/May)*, pp 225-235.

Ling, G.V., Lowenstine, L.J., Pulley, L.T. & Kaneko, J.J. (1977). Diabetes mellitus in dogs: a review of initial evaluation, immediate and long-term management, and outcome. *J Am Vet Med Assoc* 170(5), 521-30.

Lund, E., Armstrong, P., Kirk, C., Klausner, S., (2006). Prevalence and Risk Factors for Obesity in Adult Dogs from Private US Veterinary Practices. *Int J Appl Res Vet Med*. June 2006 4(2), pp 2-11.

Margetic, S., Gazzola, C., Pegg, G.G., Hill, R.A., (2002). Leptin: a review of its peripheral actions and interactions *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 26, pp 1407-1433 doi: 10.1038/sj.ijo.0802142.

McCarthy, M.I. & Zeggini, E. (2009). Genome-wide association studies in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 9(2), pp 164-71.

Minkus, G., Breuer, W., Arun, S., Kirsch, M., Muller, D., Mueller, J., Hermanns, W., (1997). Ductuloendocrine cell proliferation in the pancreas of two young dogs with diabetes mellitus. *Vet. Pathol*. 34, pp 164-167.

Mittelman, S.D., Van Citters, G.W., Kirkman, E.L., Bergman, R.N., (2002). Extreme insulin resistance of the central adipose depot in vivo. *Diabetes* 51, pp 755-761.

Mueckler, M., (1994). Facilitative glucose transporters. *Eur. J. Biochem*. 219, pp 713-725.

Muoio, D.M. & Newgard, C.B., (2008). Mechanisms of disease: molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9(3), 193-205.

Nelson, R.W., (2007). *Diabetes - What's New and What Works*. Proceedings do WSAVA Congress 2007. Sydney, Australia .

Nelson, R. W., (2010).Diabetes Mellitus In: Ettinger, S. J., Feldman, E. C., *Textbook of veterinary Internal Medicine*. (6ªEd.), Elsevier Inc. Canada, pp. 1782-1796.

Niessen, S.J., Powney, S., Guitian, J., Niessen, A.P., Pion, P.D., Shaw, J.A., Church, D.B., (2010). Evaluation of a quality-of-life tool for cats with diabetes mellitus. *J. Vet. Intern. Med*. 24, pp 1098-1105 doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0579.x; 10.1111/j.1939-1676.2010.0579.x.

- Niessen SJ, Powney S, Guitian J, Niessen AP, Pion PD, Shaw JA *et al.* (2012). Evaluation of a Quality-of-Life Tool for Dogs with Diabetes Mellitus. *J Vet Intern Med.* 2012 Jul;26(4). pp 953-61. doi: 10.1111/j.1939-1676.2012.00947.x.
- Oberg, J., Fall, T., Lilliehook, I., (2011). Validation of a species-optimized enzyme-linked immunosorbent assay for determination of serum concentrations of insulin in dogs. *Vet. Clin. Pathol.* 40, 66-73 doi: 10.1111/j.1939-165X.2011.00283.x; 10.1111/j.1939-165X.2011.00283.x.
- Olsson, M., (2009). *Mapping Diabetes Mellitus and Other Complex Disease Traits in Dogs*. Proceedings do Tufts' Canine and Feline Breeding and Genetics Conference 2009 . Hillsborough, NJ. EUA.
- OMS (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation *Diabet. Med.* 157, pp 539-553. doi: 2-S.
- Ozcan, U., Cao, Q., Yilmaz, E., Lee, A.H., Iwakoshi, N.N., Ozdelen, E., *et al.* (2004). Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 306(5695), pp 457-61.
- Peng, H., Hagopian, W., (2006). Environmental factors in the development of Type 1 diabetes. *Rev. Endocr Metab. Disord.* 7, pp 149-162 doi: 10.1007/s11154-006-9024-y.
- Peterson, M.E., Altszuler, N., Nichols, C.E., (1984). Decreased insulin sensitivity and glucose tolerance in spontaneous canine hyperadrenocorticism. *Res. Vet. Sci.* 36, pp 177-182.
- Pilkey, J., Streeter, L., Beel, A., Hiebert, T., Li, X., (2012). Corticosteroid-induced diabetes in palliative care. *J. Palliat. Med.* 15, pp 681-689 doi: 10.1089/jpm. pp 2011.0513.
- Plamer, R. (2008). Evidence-Based Medicine: Is 'Stronger' Evidence All We Need? Proceedings do *British Small Animal Veterinary Congress, 2008, Birmingham, UK.* .
- Rand, J.S., Fleeman, L.M., Farrow, H.A., Appleton, D.J., Lederer, R., (2004). Canine and feline diabetes mellitus: nature or nurture? *J. Nutr.* 134, pp2072S-2080S.
- Radin M. J., Sharkey L. C., Holycross B. J. (2009). Adipokines: a review of biological and analytical principles and an update in dogs, cats, and horses. *Veterinary Clinical Pathology* 38/2. pp 136–156. ISSN 0275-6382

Reaven G. (2011). Insulin Resistance: *The Linchpin Between Obesity and Obesity-Related Metabolic Abnormalities*. Proceeding do Companion Animal Nutrition Summit. Focus on Obesity and Obesity-Related Diseases. Tucson, Arizona, USA. pp 31-37.

Redondo, M.J., Eisenbarth, G.S., (2002). Genetic control of autoimmunity in Type I diabetes and associated disorders. *Diabetologia* 45, pp 605-622 doi: 10.1007/s00125-002-0781-1.

Reusch, C. (2011). Diabetes Mellitus Felina. *Veterinary Focus*. Vol21, nº1, pp 9-16.

Richardson, C.C., Hussain, K., Jones, P.M., Persaud, S., Lobner, K., Boehm, A., Clark, A., *et al.*, (2007). Low levels of glucose transporters and K+ATP channels in human pancreatic beta cells early in development. *Diabetologia* 50, pp 1000-1005 doi: 10.1007/s00125-007-0644-x.

Rijnberk, A & Kooistra H. S.(2010). Canine Diabetes Mellitus in *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats: An Illustrated Text*, 2nd edition, Springer illustrated. Hannover. Alemanha. pp 159-172.

Rucinsky, R., Cook, A., Haley, S., Nelson, R., Zoran, D.L., Poundstone, M.,(2010). American Animal Hospital Association (AAHA) diabetes management guidelines. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 46, pp 215-224.

Sallander, M., Hagberg, M., Hedhammar, A., Rundgren, M., Lindberg, J.E.,(2010). Energy-intake and activity risk factors for owner-perceived obesity in a defined population of Swedish dogs. *Prev. Vet. Med.* 96, pp 132-141 doi: 10.1016/j.prevetmed.2010.05.004.

Saltiel, A.R., Kahn, C.R., (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 414, pp 799-806 doi: 10.1038/414799a.

Sanderson, S. (2012). *Obesity: Health and Mobility Risks*. Proceedings do ABVP Symposium 2012. San Antonio. EUA.

Schoeman, J.P. (2011). *Canine diabetes Mellitus*. Proceedings do WSAVA Congress, 2011. Jeju Island, Korea.

Scott-Moncrieff, J.C. (2009a). *Canine and feline Diabetes Mellitus III*. Proceedings do Western Veterinary Conference 2009. Las Vegas. USA .

Scott-Moncrieff, J.C., (2009b). *Canine and Feline Diabetes Mellitus I*. Proceedings do Western Veterinary Conference 2009 . Las Vegas. USA .

Scott-Moncrieff, J.C., (2011). *Management of Difficult Diabetes Cases: A Case Based Approach*. Proceedings do Western Veterinary Conference 2011. Las Vegas. EUA.

Short, A.D., (2009). *The Genetic Background of Canine Diabetes*. Proceedings do 19th ECVIM-CA Congress, 2009 . Porto, Portugal.

Short, A.D., Catchpole, B., Kennedy, L.J., Barnes, A., Lee, A.C., Jones, C.A., Fretwell, *et al.*, (2009). T cell cytokine gene polymorphisms in canine diabetes mellitus. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 128, pp 137-146 doi: 10.1016/j.vetimm.2008.10.301.

Stenström, G., Gottsater, A., Bakhtadze, E., Berger, B. & Sundkvist, G. (2005). Latent autoimmune diabetes in adults: definition, prevalence, beta-cell function, and treatment. *Diabetes* 54 Suppl 2, pp 68-72.

Taplin, C.E., Barker, J.M., (2008). Autoantibodies in type 1 diabetes. *Autoimmunity* 41, pp 11-18 doi: 10.1080/08916930701619169.

Thiernesse (1861). Lecture du diabète sucré chez les animaux. *Bulletin de l'Academie Royale de Medecine de Belgique* 2^{ème} série. (séance du 6 juillet 1861).

Vaarala, O., (1999). Gut and the induction of immune tolerance in type 1 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 15, pp 353-361.

Vaarala, O., Klemetti, P., Juhela, S., Simell, O., Hyoty, H., Ilonen, J., (2002). Effect of coincident enterovirus infection and cows' milk exposure on immunisation to insulin in early infancy. *Diabetologia* 45, pp 531-534 doi: 10.1007/s00125-002-0787-8.

Verkest, K.R., Rand, J.S., Fleeman, L.M., Morton, J.M.,(2012). Spontaneously obese dogs exhibit greater postprandial glucose, triglyceride, and insulin concentrations than lean dogs. *Domest. Anim. Endocrinol.* 42, pp 103-112 doi: 10.1016/j.domaniend.2011.10.002.

Warram J.H., Krolewski A.S., (2005). Epidemiology of Diabetes Mellitus. In: *Joslin's Diabetes Mellitus*. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins Kahn CR, et al., eds. pp 341-354.

Watson, P.J., Herrtage, M.E., (2004). Use of glucagon stimulation tests to assess beta-cell function in dogs with chronic pancreatitis. *J. Nutr.* 134, pp 2081S-2083S.

Watson, P.J., Roulois, A.J., Scase, T., Johnston, P.E., Thompson, H. & Herrtage, M.E., (2007). Prevalence and breed distribution of chronic pancreatitis at post-mortem examination in first-opinion dogs. *J Small Anim Pract* 48(11), pp 609-18.

Wejdmark, A.K., Bonnett, B., Hedhammar, A., Fall, T., (2011). Lifestyle risk factors for progesterone-related diabetes mellitus in elkhounds - a case-control study. *J. Small Anim. Pract.* 52, pp 240-245 doi: 10.1111/j.1748-5827.2011.01052.x; 10.1111/j.1748-5827.2011.01052.x.

Wilkinson, J.S. (1960). Spontaneous Diabetes Mellitus. *The Veterinary Record* 72(28), pp 548-555.

William G. Rothstein, W.G. (2003). Public Health and the risk Factor:A History of an Uneven Medical Revolution. *Boydell & Brewer, University of Rochester Press, Suffolk, USA* . pp 50-67.

Won, S. (2011). Prevalence and Risk Factors for Obesity in Dogs and Cats. Proceedings do *World Small Animal Veterinary Association World Congress 201. Jeju, Korea* .

Wood, I.S., Trayhurn, P., (2003). Glucose transporters (GLUT and SGLT): expanded families of sugar transport proteins. *Br. J. Nutr.* 89, pp 3-9 doi: 10.1079/BJN2002763.

Wright, E.M., (2001). Renal Na(+)-glucose cotransporters. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 280, pp 10-18.

WSAVA Nutritional Assessment Guidelines Task Force Members, Freeman, L., Becvarova, I., Cave, N., MacKay, C., Nguyen, P., Rama, B., Takashima, G., *et al.*, (2011). WSAVA Nutritional Assessment Guidelines. *J. Small Anim. Pract.* 52, pp 385-396 doi: 10.1111/j.1748-5827.2011.01079.x; 10.1111/j.1748-5827.2011.01079.x.

Xenoulis, P. G., Levinski, M. D., Suchodolski, J. S., Steiner, J. M., (2011). Association of hypertriglyceridemia with insulin resistance in healthy Miniature Schnauzers. *Scientific Reports, Journal of the American Veterinary Medical Association*, Vol 238, No. 8, pp.1011-101

APÊNDICE 1

Tabela 3: Base de dados do grupo diabético (Grupo D)

Caso Nº	Raça	Gênero	Idade a quando do diagnóstico (anos)	Estado reprodutivo a quando do diagnóstico	Condição corporal (BSC)	Tipo de alimentação	Glicose	Tempo até à estabilização do quadro clínico (em semanas)	Doenças concomitantes	Tratamento anterior com glucocorticoides	Estado actual
1	2	1	8	1	2	2	1	Sem estabilização	1	2	3
2	1	2	13	2	3	1	1	Sem estabilização	10	2	3
3	3	1	8	1	3	2	1	22	10	2	1
4	1	1	7	1	4	2	1	52	10	2	1
5	1	1	9	2	4	2	1	3	10	2	1
6	1	2	5	1	2	2	1	Sem estabilização	10	2	2
7	1	1	8	1	4	1	1	2	10	2	1
8	4	1	11	1	4	2	1	5	10	1	1
9	1	1	10	1	3	2	1	Sem estabilização	10	2	2
10	5	1	10	1	4	2	1	3	10	1	3
11	6	1	8	1	4	2	1	4	4	2	1
12	1	1	6	1	3	1	1	6	10	1	3
13	7	2	11	1	3	2	1	1	3	2	1
14	1	1	12	1	3	2	1	2	3	2	1
15	8	1	10	1	2	2	1	Sem estabilização	1	2	2
16	1	2	10	1	2	2	1	Sem estabilização	10	2	2
17	1	2	14	1	4	2	1	Sem estabilização	10	2	2
18	1	1	8	1	2	2	1	Sem estabilização	10	1	1
19	1	1	7	2	2	2	1	8	10	1	3
20	8	2	12	1	4	2	1	7	10	2	2
21	4	1	11	1	3	1	1	4	10	1	3
22	9	2	2	1	3	3	1	5	10	2	1
39	1	2	10	1	3	3	1	1	6	2	1
40	13	1	8	2	4	2	1	3	4	2	1
41	6	1	7	1	3	2	1	12	7,4	2	1
45	1	1	13	2	3	2	1	Sem estabilização	4	2	1
48	1	2	11	1	3	2	1	15	7	1	1
49	13	1	10	1	3	2	1	15	NA	2	1
50	3	2	11	1	4	3	1	9	3	2	1
51	13	2	11	1	4	2	1	3	3	2	1
52	1	1	14	2	3	3	1	6	NA	2	1
53	1	2	>7	1	4	3	1	8	4	2	3
54	2	1	9	1	4	2	1	7	NA	2	3
55	3	1	10	2	4	2	1	5	NA	1	1
56	1	1	9	1	4	2	1	3	NA	2	1
57	1	1	6	2	5	3	1	4	4	1	1
58	1	1	9	1	2	2	1	17	NA	1	2
59	14	1	9	1	3	2	1	4	NA	2	3
60	3	1	14	2	4	1	1	NA	7	2	2
61	1	1	13	2	5	1	1	4	NA	2	2
62	1	1	12	2	3	2	1	1	NA	2	1
63	2	1	10	2	1	2	1	3	4	2	3
65	3	2	12	1	3	1	1	3	NA	2	3
66	1	2	9	1	4	3	1	1	NA	2	2
67	1	1	12	2	3	3	1	5	4	2	1
68	2	1	10	1	4	1	1	6	6	2	1
69	2	1	11	1	3	3	1	5	NA	2	1
70	1	1	9	1	3	3	1	1	NA	2	3
71	1	1	10	2	5	1	1	3	1	2	3
72	3	1	7	2	4	1	1	10	8	2	2
73	1	2	6	1	4	1	1	4	NA	2	1
74	1	2	9	2	3	2	1	3	8	2	1
75	1	1	12	1	3	1	1	5	NA	2	2
76	5	1	8	1	5	2	1	5	NA	2	3
77	2	1	8	1	4	2	1	NA	9	2	3
78	3	1	12	1	4	2	1	12	10	2	1
79	1	1	8	1	5	3	1	2	10	1	1
80	1	1	10	1	4	3	1	3	10	Progestagénios	1
81	3	2	9	2	4	1	1	5	4	2	1
82	1	2	7	2	3	3	1	4	4	2	3

Legenda: NA- Não Aplicável; ECC-escala de condição corporal: 1,2,3,4,5, em 5; Raça:1- indeterminada, 2- Husky siberiano, 3-caniche, Pequinoi, 5-Yorkshire Terrier, 6-Labrador, 7-Dálmata, 8-Cocker Spaniel, 9-Cavalier King Charles Spaniel, 13-Samoyedo, 14-Doberman; Género: 1-Feminino, 2-Masculino; Estado reprodutivo a quando do diagnóstico: 1-Inteiro, 2-Infértil; Tipo de alimentação: 1-caseira, 2-Comercial, Mista; valor de Glicémia: 1-Aumentado, 2-Normal, 3-diminuído; Doenças Concomitantes: 1-Píometra,3-Urolitase, 4-Infeções urinárias, 6-Infeções de Pele; 7-Hiperadrenocorticismo, 8-Periodontite, 9-Hepatopatia não específica, 10-Sem doenças, 11-Doença Respiratória, 12-Oíte, 13-Doença Gastrointestinal, 14-Epilepsia, 16-Neoplasia, 17-Insuficiência Cardíaca Congestiva, 18- doença Cardíaca, 19-Hérnia Discal, 20-Doença Renal, 21-displasia da Anca, 22-Leishmaniose; Tratamento Anterior com Glucocorticoides: 1-Sim, 2-não; estado atual: 1-Vivo, 2-Morto Pela Doença, 3- Morto por outras Causas, 4-Doente.

APÊNDICE 2

Tabela 4: Base de dados do grupo controle (Grupo C)

Caso Nº	Raça	Gênero	Idade a quando do diagnóstico (anos)	Estado reprodutivo a quando do diagnóstico	Condição corporal (ECC)	Tipo de alimentação	Glicose	Doenças concomitantes	Tratamento anterior com glucocorticoides	Estado actual
1	2	1	8	1	5	2	2	11	2	4
2	1	2	12	2	4	1	2	12	2	1
3	3	1	7	1	2	2	2	6	2	1
4	1	1	7	1	3	1	2	10	2	1
5	1	1	9	2	3	1	2	10	2	1
6	1	2	5	1	2	3	2	13	2	1
7	1	1	7	1	3	1	2	14	2	1
8	4	1	14	1	4	1	2	13	2	1
9	1	1	10	1	3	2	2	10	2	1
10	5	1	10	1	3	1	2	10	2	1
11	6	1	9	1	3	1	2	15	2	1
12	1	1	6	1	4	1	2	10	2	1
13	7	2	11	1	4	1	2	3	2	4
14	1	1	12	1	5	2	2	16	2	1
15	8	1	9	1	4	1	2	10	2	1
16	1	2	11	1	3	3	2	10	2	1
17	1	2	14	1	3	3	2	14	2	1
18	1	1	8	1	2	3	2	17	1	4
19	1	1	7	2	3	1	2	10	2	1
20	8	2	13	1	3	3	2	12	2	4
21	4	1	10	1	3	3	2	10	2	1
22	9	2	3	1	4	1	2	13	2	1
39	1	2	11	1	3	2	2	10	2	3
40	13	1	7	2	3	1	2	10	2	1
41	6	1	7	1	4	1	2	10	2	1
45	1	1	13	2	3	3	2	7	1	3
48	1	2	11	1	2	3	2	22	2	4
49	13	1	10	1	3	1	2	18	2	2
50	3	2	11	1	5	3	2	7	2	4
51	13	2	11	1	1	1	2	18	2	2
52	1	1	14	2	4	3	2	19	1	1
53	1	2	7	1	3	3	2	10	1	1
54	2	1	9	1	3	3	2	10	2	1
55	3	1	10	2	2	3	2	20	2	3
56	1	1	9	1	5	3	2	19	2	1
57	1	1	6	2	3	1	2	10	2	1
58	1	1	9	1	2	1	2	10	2	1
59	14	1	7	1	3	1	2	6	2	1
60	3	1	12	2	3	1	2	10	2	1
61	1	1	13	2	3	1	2	10	2	1
62	1	1	12	2	4	1	2	10	2	1
63	2	1	10	2	3	3	2	16	2	1
65	3	2	12	1	3	1	2	14	2	4
66	1	2	9	1	2	2	2	10	2	3
67	1	1	12	2	4	3	2	16	2	1
68	2	1	10	1	4	3	2	10	2	1
69	2	1	11	1	4	2	2	21	2	1
70	1	1	9	1	4	2	2	10	2	1
71	1	1	10	2	4	1	2	16	1	1
72	3	1	7	2	5	3	2	19	1	1
73	1	2	7	1	4	3	2	13	1	1
74	1	2	9	2	4	1	2	10	2	1
75	1	1	12	1	3	3	2	10	2	1
76	5	1	8	1	3	1	2	6	1	4
77	2	1	8	1	3	1	2	10	2	1
78	3	1	12	1	4	3	2	18	2	3
79	1	1	8	1	4	1	2	10	2	1
80	1	1	10	1	4	3	2	16	2	1
81	3	2	9	2	5	2	2	10	2	1
82	1	2	7	2	3	1	2	10	2	1

Legenda: ECC -escala de condição corporal: 1,2,3,4,5, em 5; Raça:1- indeterminada, 2- Husky siberiano, 3-caniche, Pequinoi, 5-Yorkshire Terrier, 6-Labrador, 7-Dálmata, 8-Cocker Spaniel, 9-Cavalier King Charles Spaniel, 13-Samoyedo, 14-Doberman; Gênero: 1-Feminino, 2-Masculino; Estado reprodutivo a quando do diagnóstico: 1-Inteiro, 2-Infértil; Tipo de alimentação: 1-caseira, 2-Comercial, Mista; valor de Glicémia: 1-Aumentado, 2-Normal, 3-diminuído; Doenças Concomitantes: 3-Urolitíase, 6-Infecções de Pele; 7-Hiperadrenocorticismo, 10-Sem doenças, 11-Doença Respiratória, 12-Otite, 13-Doença Gastrointestinal, 14-Epilepsia, 16-Neoplasia, 17-Insuficiência Cardíaca Congestiva, 18- doença Cardíaca, 19-Hérnia Discal, 20-Doença Renal, 21-displasia da Anca, 22-Leishmaniose; Tratamento Anterior com Glucocorticoides: 1-Sim, 2-não; estado atual: 1-Vivo, 2-Morto Pela Doença, 3- Morto por outras Causas, 4-Doente.

ANEXO 1

Tabela 1: Classificação etiológica da DM em humanos (OMS, 1999; ADA, 2003)

I. Type 1 diabetes mellitus (beta-cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency⁴)

A. Immune mediated

B. Idiopathic

II. Type 2 diabetes mellitus (may range from predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominantly secretory defect with insulin resistance)

III. Other specific types

A. Genetic defects of beta cell function

1. Chromosome 12, HNF-1-alpha (mody3)

2. Chromosome 7, glucokinase (mody2)

3. Chromosome 20, HNF-4-alpha (mody1)

4. Mitochondrial DNA

5. Others

B. Genetic defects in insulin action

1. Type A insulin resistance

2. Leprechaunism

3. Rabson-Mendenhall syndrome

4. Lipotrophic diabetes mellitus

5. Others

C. Diseases of the exocrine pancreas

1. Pancreatitis

2. Trauma/pancreatectomy

3. Neoplasia

4. Cystic fibrosis

5. Haemochromatosis

6. Fibrocalculous pancreatopathy

7. Others

D. Endocrinopathies

1. Acromegaly

2. Cushing's syndrome

3. Glucagonoma

4. Pheochromocytoma

5. Hyperthyroidism

6. Somatostatinoma

7. Aldosteronoma

8. Others

E. Drug- or chemical-induced

1. Vacor

2. Pentamidine

3. Nicotinic acid

4. Glucocorticoids

5. Thyroid hormone

6. Diazoxide

7. Beta-adrenergic agonists

8. Thiazides

9. Dilantin

10. alpha-Interferon

11. Others

F. Infections

1. Congenital rubella

2. Cytomegalovirus

3. Others

G. Uncommon forms of immune-mediated diabetes mellitus

1. "Stiff-man" syndrome
2. Anti-insulin receptor antibodies
3. Others

H. Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes mellitus

1. Down syndrome
2. Klinefelter's syndrome
3. Turner's syndrome
4. Wolfram's syndrome
5. Friedreich's ataxia
6. Huntington's chorea
7. Laurence-Moon-Biedl syndrome
8. Myotonic dystrophy
9. Porphyria
10. Prader-Willi syndrome
11. Others

IV. Gestational diabetes mellitus

⁴ Patients with any form of diabetes mellitus may require insulin treatment at some stage of their disease. Such use of insulin does not, in itself, classify the patient.

PEDRO ALEXANDRE MORAIS DE ALMEIDA

**ESTUDO RETROSPETIVO SOBRE
POTENCIAIS FATORES DE RISCO PARA A
DIABETES MELLITUS CANINA**

Orientadora: Doutora Felisbina Queiroga

Co-Orientadora: Dra. Ana Oliveira

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Medicina Veterinária

LISBOA

2012

Pedro
Almeida

**ESTUDO RETROSPECTIVO SOBRE POTENCIAIS FATORES DE
RISCO PARA A DIABETES MELLITUS CANINA**

ULHT
Lisboa
2012