

Diabetes Mellitus em Cães e Gatos – Parte I

Prof. Dr. Álan Gomes Pöppel

Médico Veterinário - UFRGS
Residência em Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais - HCV/UFRGS
Mestrado em Fisiologia - Laboratório de Metabolismo e Endocrinologia Comparada ICBS/UFRGS
Doutorado em Ciências Veterinárias - PPGCV/UFRGS
Atuações na Society for Comparative Endocrinology (SCE) e European Society of Veterinary Endocrinology (ESVE)
Sócio Fundador e Diretor Executivo da Associação Brasileira de Endocrinologia Veterinária – ABEV
Fundador e Consultor da Equipe PetEndocrine
Professor Adjunto, Departamento de Medicina Animal, UFRGS
Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias FaVet/UFRGS
Coordenador do Serviço de Endocrinologia e Metabolismo, e do Programa de Ações em Endocrinologia Veterinária HCV/UFRGS.



1

Diabetes Mellitus

Complexo de doenças crônicas com múltiplas etiologias caracterizadas por hiperglicemia resultante de secreção inadequada de insulina, ação periférica inadequada de insulina, ou ambos.



Personal view

Agreeing Language in Veterinary Endocrinology (ALIVE): Diabetes mellitus - a modified Delphi-method-based system to create consensus disease definitions

Stijn J.M. Niessen^{a,b,*}, Charlotte Bjornvad^{c,2}, David B. Church^{a,2}, Lucy Davison^{a,2}, Diego Esteban-Saltiveri^{d,2}, Linda M. Fleeman^{e,2}, Yaiza Forcada^{a,b,2}, Federico Fracassi^{f,2}, Chen Gilor^{g,2}, Jeanette Hanson^{h,2}, Michael Herrtage^{i,2}, Patty Lathan^{h,2}, Rodolfo O. Leal^{h,2}, Araceli Loste^{i,2}, Claudia Reusch^{m,2}, Thomas Schermerhorn^{n,2}, Christiane Stengel^{o,2}, Stein Thoresen^{n,2}, Julianna Thuroczy^{n,2}, ESVE/SCE membership¹



2

insight review articles

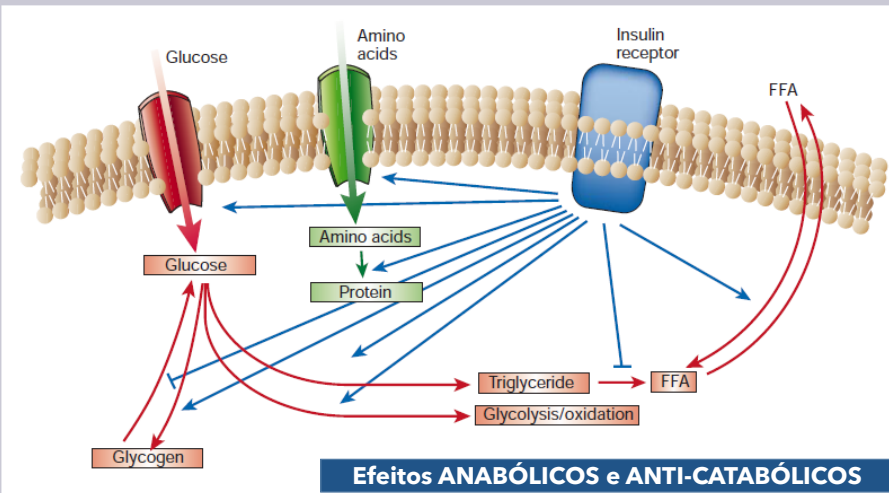
Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism

Alan R. Saltiel* & C. Ronald Kahn*

© 2001 Macmillan Magazines Ltd

NATURE | VOL 414 | 13 DECEMBER 2001 | www.nature.com

Figure 1 The regulation of metabolism by insulin. Insulin is the most potent anabolic hormone known, and promotes the synthesis and storage of carbohydrates, lipids and proteins, while inhibiting their degradation and release into the circulation. Insulin stimulates the uptake of glucose, amino acids and fatty acids into cells, and increases the expression or activity of enzymes that catalyse glycogen, lipid and protein synthesis, while inhibiting the activity or expression of those that catalyse degradation.



3

insight review articles

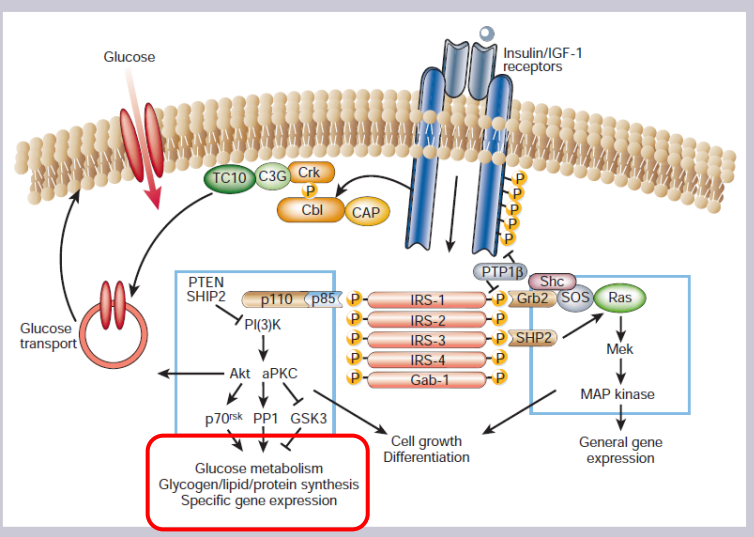
Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism

Alan R. Saltiel* & C. Ronald Kahn*

© 2001 Macmillan Magazines Ltd

NATURE | VOL 414 | 13 DECEMBER 2001 | www.nature.com

Figure 2 Signal transduction in insulin action. The insulin receptor is a tyrosine kinase that undergoes autophosphorylation, and catalyses the phosphorylation of cellular proteins such as members of the IRS family, Shc and Cbl. Upon tyrosine phosphorylation, these proteins interact with signalling molecules through their SH2 domains, resulting in a diverse series of signalling pathways, including activation of PI(3)K and downstream PtdIns(3,4,5)P₃-dependent protein kinases, ras and the MAP kinase cascade, and Cbl/CAP and the activation of TC10. These pathways act in a concerted fashion to coordinate the regulation of vesicle trafficking, protein synthesis, enzyme activation and inactivation, and gene expression, which results in the regulation of glucose, lipid and protein metabolism.



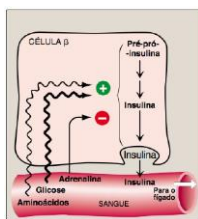
4

Fisiologia da Secreção de Insulina

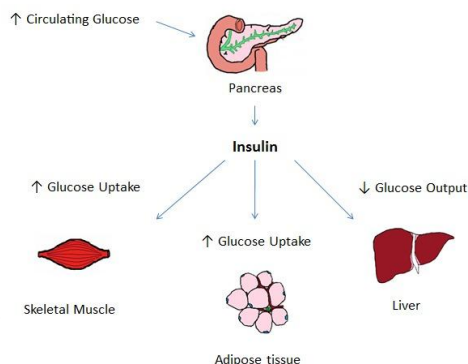
Após secreção, cerca de 50% age diretamente no fígado, e o restante ganha circulação sistêmica

• Secreção BOLUS:

- Aumenta de acordo com glicemia pós-prandial e outras influências



- Controla produção hepática de glicose e estimula captação e uso da glicose pelos tecidos muscular e adiposo

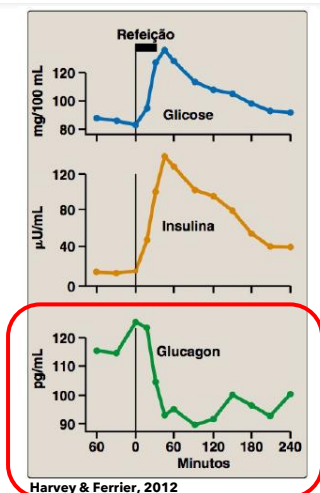


• Secreção BASAL:

- Secreção contínua ao longo do dia
- Pode variar para + (presença de resistência) ou - (atividade física)
- Suprime gliconeogênese e lipólise no jejum

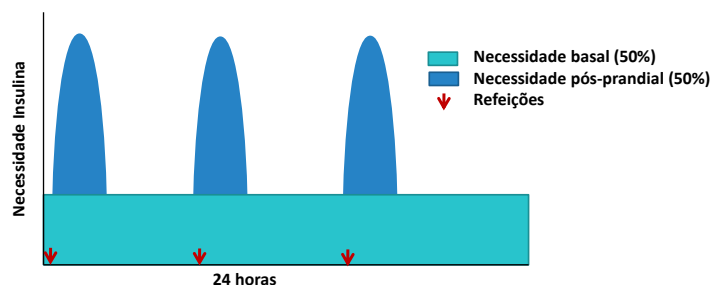
5

Requerimento de Insulina no Jejum e Pós-Prandial



HUMANOS:

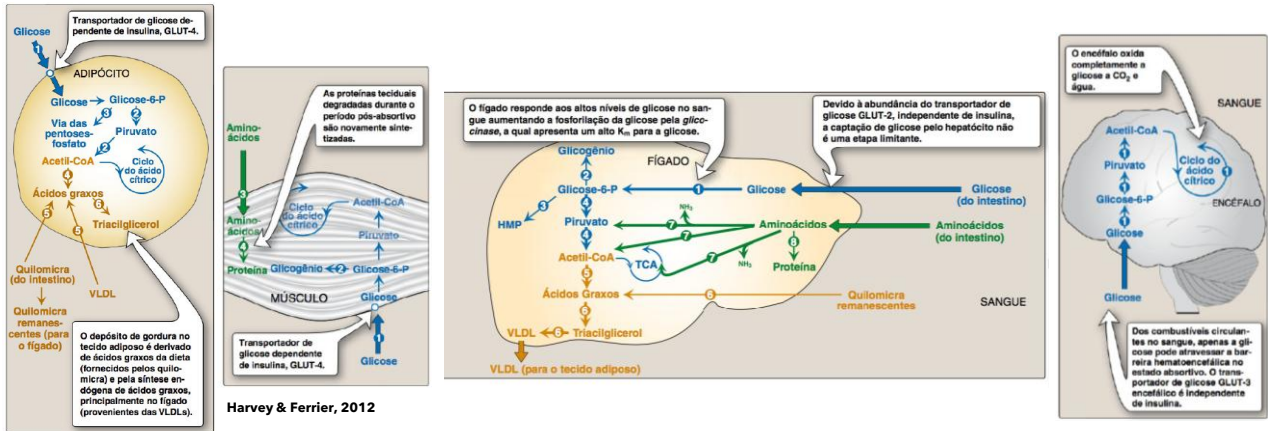
- Secreção Bolus dura cerca de 2-4 horas
- Aumento de cerca de 5x em relação ao Basal



6

Efeitos Metabólicos da Insulina

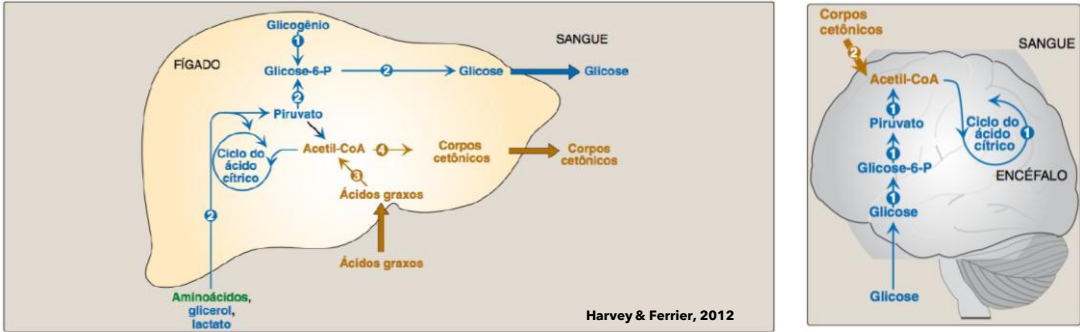
Período Pós-prandial - Relação Insulina/Glucagon ELEVADA



7

Efeitos Metabólicos do Glucagon

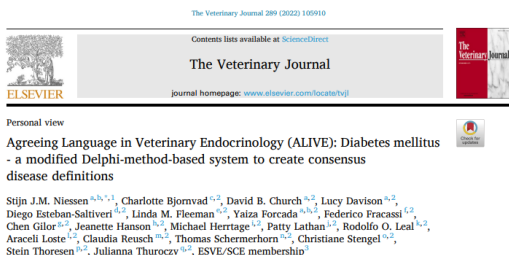
Períodos de Jejum - Relação Insulina/Glucagon BAIXA



8

Classificação Diabetes **ALIVE-ESVE**

- Complexos de doenças levando a dois grandes subgrupos de DM:



• DM INSULINO DEFICIENTE

X

• DM INSULINO RESISTENTE

UM MESMO INDIVÍDUO PODE APRESENTAR MAIS DE UM FATOR DESENCADEANTE

9

DM INSULINO DEFICIENTE

Problemas nas Células Beta

• Redução da Secreção

• Produção de Insulina Defeituosa

❖ Disfunção de Células Beta

- ✓ p.ex. Mutações genes ABCC8 e KNCJ11

❖ Destruição de Células Beta

- ✓ Imunomediada
- ✓ 2º Dç Pâncreas Exócrino (Pancreatite, Neoplasia)
- ✓ Toxicidade (Diazóxido, Estreptozotocina)
- ✓ Infecções
- ✓ Idiopática

❖ Morte de Células Beta (apoptose)

- ✓ Glicotoxicidade
- ✓ Lipotoxicidade
- ✓ Idiopática

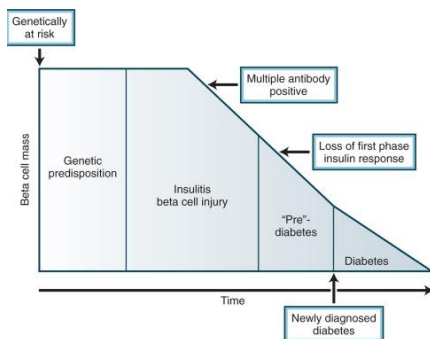
❖ Atrofia/abiotrofia/hipoplasia de Cél Beta

10

Cães Fazem DM tipo-1 Autoimune?

• Insulite imunomediada

- No passado relatado que ~ 50% casos...
- LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*)
- **RAROS RELATOS EM FELINOS!**
- Atualmente muitas evidências contrárias....



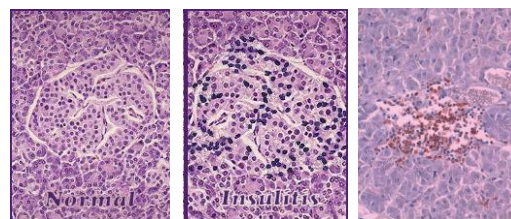
OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

Lack of Evidence for a Role of Islet Autoimmunity in the Aetiology of Canine Diabetes Mellitus

Kerstin M. Ahlgren^{1*}, Tove Fall²⁻⁴, Nils Landegren¹, Lars Grimelius², Henrik von Euler⁴, Katarina Sundberg⁵, Kerstin Lindblad-Toh^{6,7}, Anna Lobell¹, Åke Hedhammar⁸, Göran Andersson⁵, Helene Hansson-Hamlin⁹, Åke Lernmark⁶, Olle Kämpe¹

Ausência de AC anti-antígenos de células B (GAD65, ICA) e/ou ausência de infiltrados inflamatórios pode ser decorrente da avaliação em fase tardia do processo



11

Cães Fazem DM tipo-1 Autoimune?

• Evidências genéticas a favor de autoimunidade

- Diferentes haplótipos do MHC associados a maior risco de DM ou proteção contra a doença em diferentes raças (DLA)
- Haplótipos associados a DM tb são identificados em não diabéticos...

PETSAVERS REVIEW

B. Carreira, L. J. Bruch, L. J. Durrant and W. E. B. Oates
Journal of Small Animal Practice 2020; 65: 142
doi:10.1111/j.1744-3841.2019.01500.x

Canine diabetes mellitus: from phenotype to genotype

Denyer et al. Canine Medicine and Genetics
https://doi.org/10.1186/s40375-020-00093-9

(2020) 7:15

Canine Medicine and Genetics

RESEARCH

Open Access

Dog leucocyte antigen (DLA) class II haplotypes and risk of canine diabetes mellitus in specific dog breeds

A. L. Denyer¹, J. P. Massey², L. J. Davison^{3,4}, W. E. R. Ollier², B. Catchpole¹ and L. J. Kennedy^{2*}

DOI: 10.1002/cm2.432

ORIGINAL ARTICLE

WILEY

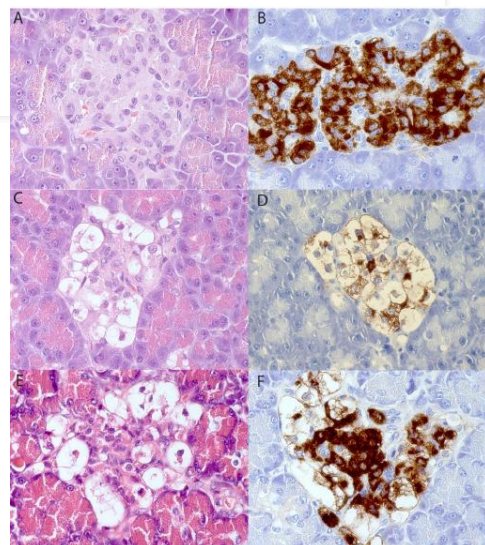
Studying the heterogeneous pathogenesis of canine diabetes: Observational characterization of an island population

Yeray Brito-Casillas^{1,2} | Carlos Melán^{1,3} | Angela Holder⁴ | Julia C Wiebe^{1,2} | Ana Navarro⁵ | Óscar Quesada-Canales⁶ | Ana B Expósito-Montesdeoca^{1,2} | Brian Catchpole⁴ | Ana M Wagner^{1,2}

12

Cães Fazem DM tipo-1 Autoimune?

- Apesar das evidências a favor e contrárias a etiologia autoimune na DM canina,
- ↓ número e tamanho de ilhotas, degeneração Cél B, vacuolização e baixa marcação IHQ para insulina são comuns em cães diabéticos (**idiopática → DM-1B?**)
- Contudo, o achado de graus variados de células beta não vacuolizadas com “adequada” IHQ para insulina também são eventualmente observadas em pacientes diabéticos



Alhgren et al., 2014; Brito-Casillas et al., 2021

13

Diabetes Secundária à Dcs Pâncreas Exócrino

- **Pancreatite crônica em ~ 30% dos cães diabéticos**
- **+/- 50% gatos diabéticos com evidências de pancreatite**

Diabetes mellitus and pancreatitis – cause or effect?

1, 2 Diabetes

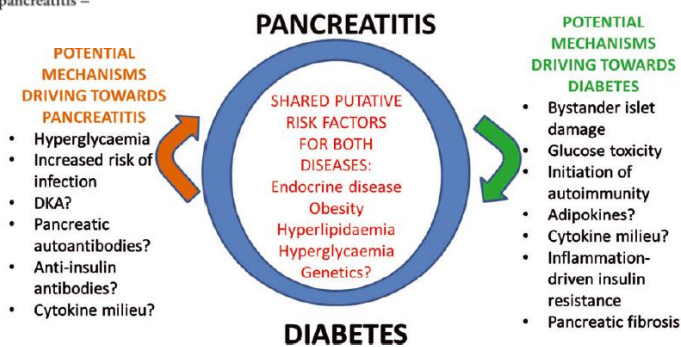


FIG 1. The putative influences of diabetes on pancreatitis and vice versa

Journal of Small Animal Practice (2015) 56, 50–59
DOI: 10.1111/jsap.12295

14

Diabetes Juvenil

- Raros relatos, e maior parte não demonstra evidências de um componente autoimune...
- Atrofia pancreática,
- Atrofia e/ou hipotrofia de ilhotas
- Degeneração de ilhotas
- Hipoplasia congênita em Keeshounds (autossômico recessivo)
- Dçs monogênicas associadas a DM juvenil em humanos pouco caracterizados em cães e gatos...



Figura 1a e 1b. Estado geral do paciente ainda filhote logo após adoção com sintomas que foram associados a cinomose.



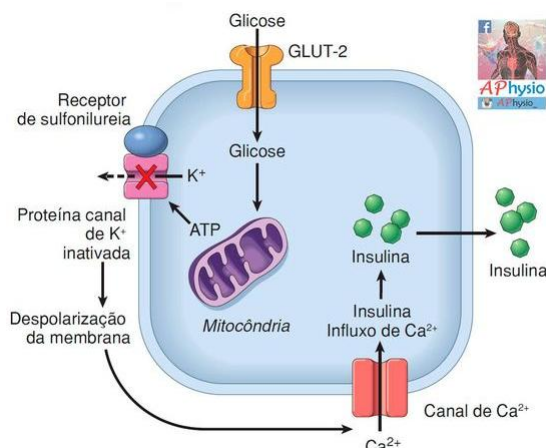
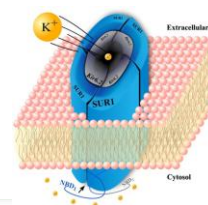
Figura 2a e 2b. Estado geral do paciente em sua última revisão (a), com hipoplasia de esmalte e retenção de caninos deciduos (b)

Joe e Ale:
irmãos de ninhada, apresentados com DMF respectivamente aos 6 e 10 meses de idade, sem histórico de obesidade prévia ou pancreatite



15

Mutação KCNJ11



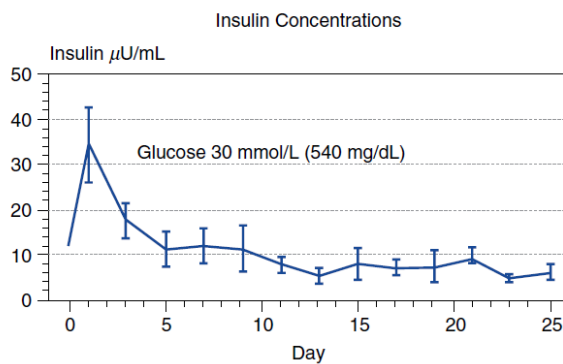
- ✓ Mutação KCNJ11 causa instabilidade do canal de potássio ATP sensível e extravasamento contínuo de K
- ✓ Frequentemente associado a DM juvenil e DM de difícil controle em humanos
- ✓ Tratamento com Sulfonilureias (p.ex. glipizida)
- ✓ Estudo em cães detectou alteração em 8/123 Labradores DM e só em 1/200 Labradores controle

16

Glicotoxicidade

Severe Diabetes Induced in Subtotally Depancreatized Dogs by Sustained Hyperglycemia

TOSHINORI IMAMURA, MICHAEL KÖFFLER, J. HAROLD HELDERMAN, DALE PRINCE, RICHARD THIRLBY, LINDSEY INMAN, AND ROGER H. UNGER



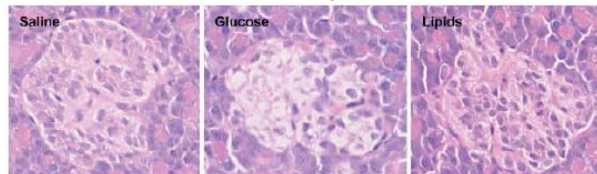
Diabetologia (2009) 52:356–366

DOI 10.1007/s00125-009-1201-y

ARTICLE

Hyperglycaemia but not hyperlipidaemia causes beta cell dysfunction and beta cell loss in the domestic cat

E. Zini · M. Otto · M. Franchini · F. Gascoiti · M. V. Donath · A. Perren · R. S. Heller · P. Linschold · M. Sauerwald · M. Arkermann · E. A. Lutz · C. E. Roneck



17

DM INSULINO RESISTENTE

Problemas nos Tecidos Alvo de Ação da Insulina

❖ Influência Endócrina

➤ GH

- ✓ ENDÓGENO (Hipofisário, Mamário)
- ✓ EXÓGENO (Terapias nanismo, alopecia X)

➤ Esteroides

- ✓ GLICOCORTICOIDES
 - Endógeno (Hiperadrenocortisolismo)
 - Exógeno (Iatrogenia)
- ✓ PROGESTÁGENOS
 - Endógeno (Gestação, Diestro na cadela)
 - Exógeno (Iatrogenia)
- ✓ CATECOLAMINAS
- ✓ TIREOIDE (Hipertireoidismo)

❖ Obesidade

❖ Fármacos

- ✓ Diuréticos tiazídicos
- ✓ Agonistas beta adrenérgicos

❖ Mediadores Inflamatórios

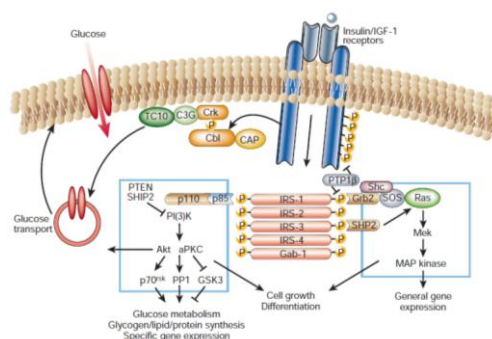
❖ Alterações nos receptores de insulina

❖ Alterações nas vias intracelulares de sinalização da insulina

18

O que é insulino resistência?

- **ALIVE** → Presença de fatores interferindo na ação da insulina nas células periféricas
- Fatores pré-receptor, relacionados ao receptor ou fatores pós-receptor
- **Na prática** → precisar de mais insulina para obter a mesma resposta



19

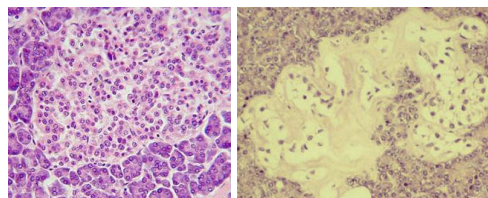
Resistência à Insulina

- Quando assumir que há RI?
- Dose insulina > 1-1,5U/kg?
- **Dose de insulina = diferença entre o que paciente produz e sua necessidade**
- **Sem saber sobre a produção endógena, difícil estabelecer um ponto de corte em termos de dose de insulina...**

20

Gatos fazem DM tipo-2?

- **Associada a obesidade, sedentarismo, idade avançada e amiloidose pancreática**
- Patogênese caracterizada por insulino resistência e prejuízo secreção de insulina (1ª fase)
- Etiologia incerta, diagnóstico por exclusão
- Background genético DM2 multigênico
- Potencial para não dependência de insulina
- **MESMAS ASSOCIAÇÕES NA MAIOR PARTE DOS CASOS DE DMF**



Apesar da amiloidose prejudicar função cél B, o mecanismo exato de disfunção ainda é incerto na DM-2

21

OBESIDADE – “O Patrão do Mau”

- ✓ A obesidade causa resistência à insulina, dislipidemia e intolerância à glicose em cães,
- ✓ A obesidade é um importante fator de risco para diabetes em cães,
- ✓ Donos de cães diabéticos têm risco aumentado de DM pelo compartilhamento de estilo de vida.



- ✓ O ganho de 7-10% de peso leva ao aumento da secreção de insulina (resistência),
- ✓ Cada kg adicional reduz a sensibilidade à insulina em 30%,
- ✓ A obesidade reduziu a sensibilidade à insulina em 52%, e reduz o número e afinidade de ligação da insulina pelo receptor
- ✓ Gatos obesos têm 2 a 4 vezes mais chances de ter diabetes



Available online at www.sciencedirect.com
SciVerse ScienceDirect
 Diabetes: Animal Endocrinology 42 (2012) 100–112

DOMESTIC ANIMAL ENDOCRINOLOGY
 www.elsevier.com/locate/ymveng

Contents lists available at ScienceDirect.com
Research in Veterinary Science
 (journal homepage: www.elsevier.com/locate/rvsc)



The shared risk of diabetes between dog and cat owners and their pets: register based cohort study

Rachel Ann Delicano,¹ Ulf Hammar,² Agneta Egenvall,³ Cami Westgarth,⁴ Mwenya Mubanga,⁵ Lilla Byberg,⁶ Tove Fall,⁷ Beatrix Kennedy⁸

Spontaneously obese dogs exhibit greater postprandial glucose, triglyceride, and insulin concentrations than lean dogs
 K.R. Vokac^a, J.S. Rand, L.M. Fleeman^a, J.M. Moore^a

Canine diabetes mellitus risk factors: A matched case-control study
 Alan Green Pigeon^a, Guilherme Luis Carvalho de Carvalho^b, Bráulio Farias Viçosa^c, Luis Gustavo Cordeiro^d, Fátima Máximo Dias Gonçalves^e

RESEARCH

Overweight and obesity in domestic cats: epidemiological risk factors and associated pathologies

Claudia Saavedra^a, Consuelo Pérez^a, Carlos Oyarzún^a and Ángelo Torres-Artalejo^a



Journal of Feline Medicine and Surgery
 An International Journal
 Volume 25 Number 1 February 2011
 ISSN 1098-9756
 Copyright © 2011 by Feline Medicine and Surgery
 All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or by any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

22

Cães fazem DM tipo-2?

- Prevalência crescente de obesidade e DMC é um fato, e a hipótese de que o aumento na casuística de DM seja resultado da obesidade é tentadora...
- A obesidade é associada à resistência insulínica, dislipidemia e intolerância à glicose no cão



Available online at www.sciencedirect.com
SciVerse ScienceDirect

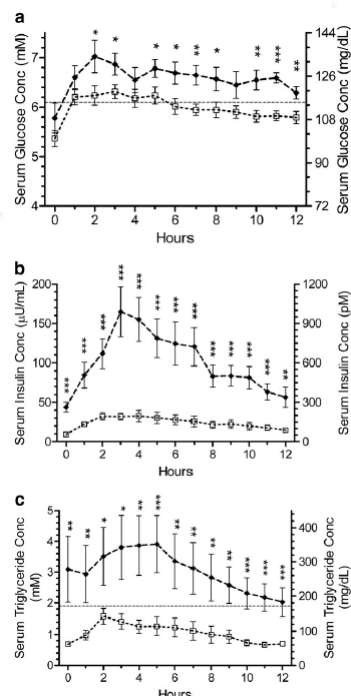
Domestic Animal Endocrinology 42 (2012) 103–112

**DOMESTIC
ANIMAL
ENDOCRINOLOGY**

www.domesticanimalendo.com

Spontaneously obese dogs exhibit greater postprandial glucose, triglyceride, and insulin concentrations than lean dogs

K.R. Verkest^a, J.S. Rand, L.M. Fleeman¹, J.M. Morton²



23

Cães fazem DM tipo-2?

- ❖ Alguns fatores de risco para DMC semelhantes à DM-2

❖ **Falta de evidências prospectivas de que a obesidade leve a disfunção de cél B no cão**

- ❖ Ausência de amiloidose,
- ❖ Hiperinsulinemia basal e adequada resposta fase 1,
- ❖ Eventual mecanismo ligando obesidade a DMC desconhecido...

Feeding, Exercise, and Weight Identified as Risk Factors in Canine Diabetes Mellitus^{1,2}

Hanna Klinkenberg, Marie H. Sallander, and Åke Hedhammar³

Department of Small Animal Clinical Sciences, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, Sweden

An epidemiological study of diabetes mellitus in dogs attending first opinion practice in the UK

M. Mattin, D. O'Neill, D. Church, P. D. McGreevy, P. C. Thomson, D. Brodbelt



Canine diabetes mellitus risk factors: A matched case-control study

Alan Gomes Pöppel^{a,*}, Guilherme Luiz Carvalho de Carvalho^b, Itatiele Farias Viviani^c, Luis Gustavo Corbellini^d, Félix Hilario Díaz González^e

Table 3

Results of multivariable conditional logistical regression analysis for both unisex model (UMod) and female model (FMod) expressed in odds ratio (OR) with 95% confidence interval (95% CI).

	OR	95% IC	P-value
UMod			
Not exclusively commercial diet	4.86	2.2–10.7	< 0.001
Overweight	3.51	1.6–7.5	0.001
FMod			
Dioestrus	5.53	1.9–16.3	0.001
Not exclusively commercial diet	4.14	1.3–12.7	0.01
Overweight	3.91	1.2–12.6	0.02
Table scraps abuse	3.62	1.1–12.2	0.03

24

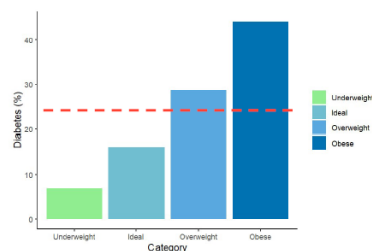
ACVIMFORUM 2025

Prior obesity as a risk factor for canine diabetes mellitus: a pair-matched 1:3 case-control study

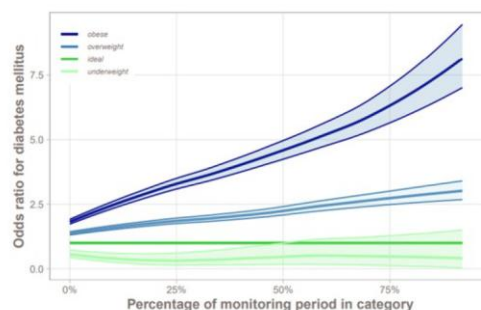
J. Flanagan, G. Kocivar, B. Reinert,
J. Morrison, A.J. German

June 19 2025 | 3:15 PM – 3:30 PM

- Estudo Caso-Controlle (1:3) com 6.611 casos
- Correlação entre categoria de peso e risco de diabetes
 - Subpeso → proteção (OR = 0,39)
 - Sobrepeso → risco (OR = 2,08)
 - Obeso → RISCO (OR = 4,07)
- Forte associação entre **período de tempo convivendo com obesidade** e OR para DM



Reference	Test	Odds ratio	95% CI	p value
Ideal	Underweight	0.39	0.15-0.83	0.02
Ideal	Overweight	2.08	1.93-2.23	<0.0001
Ideal	Obese	4.07	3.78-4.39	<0.0001



Relationship between time spent in different body condition categories and odds ratios for diabetes mellitus in dogs; ideal body condition serves as the reference category.

25

DM Secundário a Dcs Endócrinas

GATOS

- **Hipersomatotropismo (acromegalia)**
- Hipercortisolismo
- Hipertireoidismo



CÃES

- **Hipercortisolismo**
- Acromegalia
- Hipotireoidismo (Poliendocrinopatia autoimune x Acromegalia 2ª hipotir?)



26

Cães → DM Secundária à Progesterona

• Diestro, Gestação, Iatrogênico

- Principal forma de DMC em países que não fazem controle populacional efetivo)
 - Fêmeas são 2-3x mais afetadas que machos,
 - UK: Igual incidência...
- Diagnóstico durante o diestro em $\pm 70\%$ das cadelas não castradas
- Comparável à **Diabetes Mellitus Gestacional** somente em cadelas prenhes

27



Gatos → DM induzido por prednisolona

- Resistência aos efeitos GC
- 50% < R-GC
- Risco maior nos 3 primeiros meses de uso...
- > Probabilidade remissão



28

Received: 14 December 2022 | Revised: 6 February 2023 | Accepted: 22 February 2023
DOI: 10.1002/vetr.2785

ORIGINAL RESEARCH

VetRecord

Assessment of glucocorticoid and antibiotic exposure as risk factors for diabetes mellitus in selected dog breeds attending UK primary-care clinics

Angela M. Heeley¹ | Dave C. Brodbelt¹ | Dan G. O'Neill¹ | David B. Church² | Lucy J. Davison²

Results: A total of 565 cases and 2179 controls were included. Dogs with DM had over four times the odds of exposure to glucocorticoids within 6 weeks prior to diagnosis (odds ratio [OR] 4.07, 95% confidence interval [CI] 2.41–6.89, $p < 0.001$) compared to controls within 6 weeks prior to a randomly selected quasi-date of diagnosis. Dogs that had only one unique documented antibiotic course had a decreased odds of developing DM (OR 0.65, 95% CI 0.46–0.91, $p = 0.012$) compared to dogs that had no documented courses of antibiotics.

Limitations: This study only included selected breeds, so the results may not be generalisable to all dog breeds.

29



Microbiota-Related Changes in Unconjugated Fecal Bile Acids Are Associated With Naturally Occurring, Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in Dogs

Albert E. Jergens^{1*}, Blake C. Guard², Alana Redfern¹, Giacomo Rossi³, Jonathan P. Moche⁴, Rachel Pilla², Lawrence Chandra⁴, Yeon-Jung Seo⁴, Joerg M. Steiner², Jonathan Lidbury², Karin Allenspach¹ and Jan Suchodolski²

DM dogs vs. HC dogs. Results indicate that dogs with DM have both intestinal dysbiosis

frontiersin.org 1 June 2019 | Volume 6 | Article 199

Bile Acids in Diabetic Dogs

and associated fUBA alterations. The pattern of dysbiosis and altered BA composition is similar to that seen in humans with Type 2 DM. The dog represents a novel large animal model for advancing translational medicine research efforts (e.g., investigating pathogenesis and therapeutics) in DM affecting humans.

Keywords: bile acids, diabetes mellitus, microbiota, lipopolysaccharide, dog, T2DM

Disbiose

Alteração permeabilidade intestinal

Alteração no perfil de metabólitos microbianos

Inflamação Sistêmica e Resistência Insulínica

➤ Em humanos, mudanças no metabolismo de ácidos biliares secundário a disbiose prejudicam o controle glicêmico

30

Microbioma, Obesidade e Diabetes

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Diabetic cats have decreased gut microbial diversity and a lack of butyrate producing bacteria

Received: 30 April 2018
Accepted: 26 February 2019
Published online: 18 March 2019

Ida Nordang Kieler¹, Melania Ostro², Leoni Hugentobler², Lara Puetz³, M. Thomas P. Gilbert^{3,4}, Torben Hansen⁵, Oluf Pedersen⁵, Claudia E. Reusch⁶, Eric Zini^{6,7}, Thomas A. Lutz² & Charlotte Reinhard Bjørnvad¹

Obesity and inactivity are major risk factors of feline diabetes mellitus (FDM) and human type II diabetes mellitus (T2DM). In recent years, changes in the gut microbiota have been suggested as a contributing factor to T2DM. Whether the gut microbiota (GM) composition plays a role in FDM remains unknown. The aim of the current study was firstly a cross-sectional comparison of the GM of diabetic cats, to that of lean, and of obese/overweight non-diabetic cats of a similar age. Specifically, fecal samples from 82 privately-owned cats from Denmark and Switzerland were sequenced using 16S rRNA gene amplicon metabarcoding. Secondly dietary intervention data was generated, by obtaining additional samples from a subset of cats after placing them on a high-protein diet for four weeks. The GM diversity of diabetic cats was lower than that of lean cats in the cross-sectional study, and lower compared to lean and to overweight/obese cats after diet intervention. Diabetic cats also exhibited fewer *Anaerotruncus*, *Dialister*, and unknown Ruminococcaceae than lean cats. Serum fructosamine levels correlated negatively with Prevotellaceae abundance and positively with Enterobacteriaceae abundance. In summary the intestinal microbiota of diabetic cats was characterized by decreased GM diversity and loss of butyrate producing bacterial genera.

- Microbioma intestinal associado a obesidade e DM2 em humanos
- Diversidade do microbioma de gatos diabéticos diferente de gatos magros ou obesos não diabéticos
- Relação entre microbioma e DM em cães começando a ser investigada....

31

Por que um cão ou gato se torna DIABÉTICO?



32

Em Resumo... Principais Determinantes DM: Afinal, as Cél B são as vítimas ou as culpadas?

CÃES

- ❖ Genética
- ❖ Fragilidade prévia cél. Beta?
- ❖ Componente autoimune?
- ❖ Pancreatite?
- ❖ Principais Fatores de Resistência:
 - ❖ Diestro, Gestação, Piometra, Progestágenos
 - ❖ Superprodução de GH mamário
 - ❖ Obesidade
 - ❖ Corticoides exógenos
 - ❖ Síndrome de Cushing
 - ❖ Hipotireoidismo
 - ❖ Hiperlipidemia

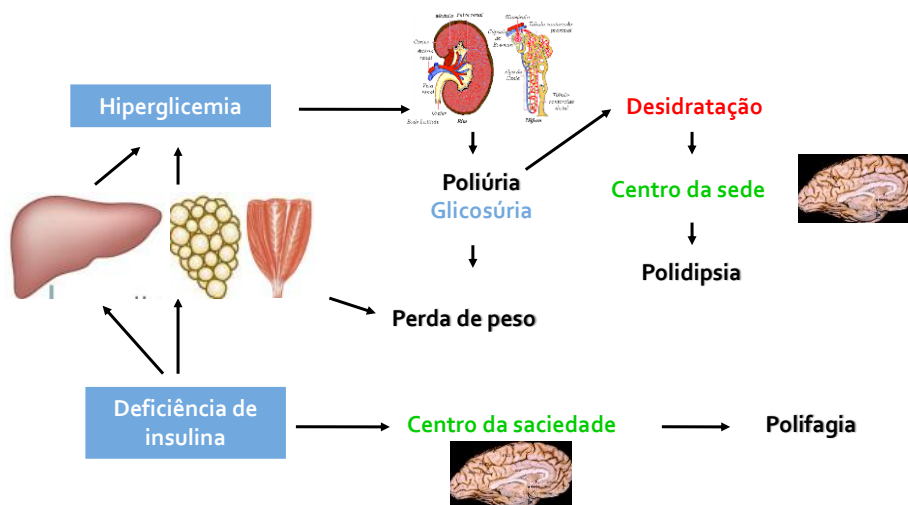
GATOS

- ❖ Genética
- ❖ Obesidade (DM-2 like)
- ❖ Pancreatite
- ❖ Hipersomatotropismo / Acromegalia
 - ❖ Prevalência de ~8 a 25% entre gatos diabéticos
- ❖ Corticoides Exógenos
- ❖ Síndrome de Cushing
- ❖ Hipertireoidismo
- ❖ Componente autoimune?

Quadro
Multifatorial é
o mais Comum
em C&G

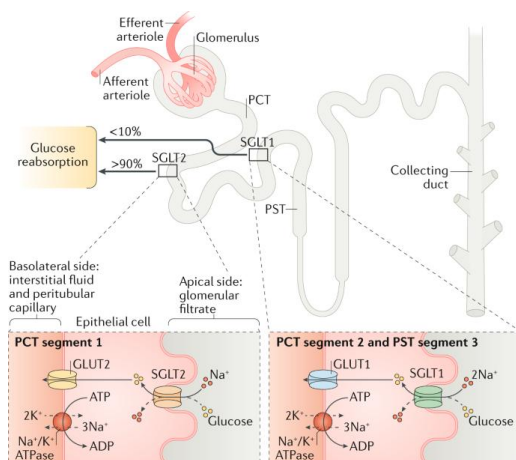
33

Consequências clínicas da deficiência de insulina e os 4Ps da DM

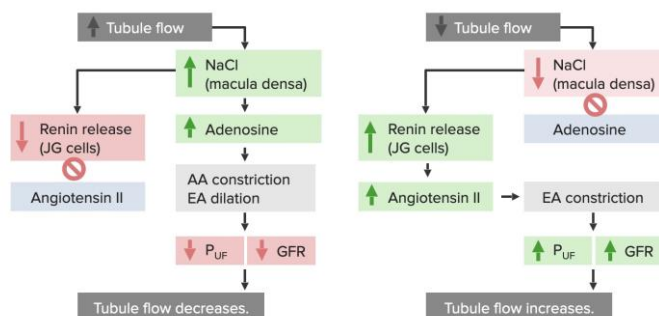
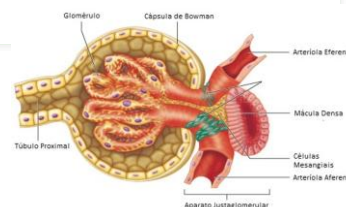


34

Retroalimentação tubuloglomerular alterada: A verdadeira origem da poliúria



• Sistema RAA



35

Critérios ALIVE para Diagnóstico de DM

Cães

- Glicemia aleatória em jejum ou não > 200 mg/dL
- 4Ps (Pu/Pd, PF, PP)
- Alternativamente, glicemia entre 126-200 mg/dL documentados em mais de uma ocasião **com elevação de Frutosamina**, independente de sinais clínicos.

Alguns tutores podem não reconhecer os sinais clínicos de hiperglicemia...

Gatos

> risco de hiperglicemia por estresse

- Glicemia aleatória em jejum ou não > 270 mg/dL
- 4Ps (Pu/Pd, PF, PP)
- + glicosúria em mais de uma ocasião documentada em amostra colhida em casa sem estresse **OU elevação frutosamina**
- Alternativamente, glicemia entre 126-270 mg/dL associado a glicosúria em mais de uma ocasião documentada em amostra colhida em casa sem estresse **E elevação frutosamina**.

36

Conceitos ALIVE-ESVE

Pré-Diabetes

- Hiperglicemia e Intolerância à Glicose sem atender critérios para diag. DM
- **EM HUMANOS > risco de DM em 3-5 anos e > risco doenças Cardiovasculares**
 - Glicemia jejum 100-120 mg/dL e/ou
 - Glicose 140-199 mg/dL 2h após TTOG
 - HbA1c entre 5,4 e 6,5%
- **ALIVE** → Conceito pode ser aplicado à cães e gatos, porém não há evidência no momento para classificar o impacto em cães e gatos

Diabetes Subclínica

- Paciente atende aos critérios ALIVE, mas não apresenta sinais clínicos
- Diferenciação de DMSC e hiperglicemia por estresse pode ser difícil em gatos

Diabetes Clínica

- Paciente atende aos critérios ALIVE com SINAIS CLÍNICOS clássicos

37

Apresentação do Paciente (5P's)

- ❖ Pu/Pd é a queixa principal
- ❖ Perda de Peso
- ❖ Polifagia nem sempre chama tanto atenção
- ❖ Anamnese detalhada em busca de evidências de outras doenças associadas à Pu/Pd
- ❖ Compreensão da origem da DM no paciente

Pöpl & González, 2005; Nelson, 2010

38

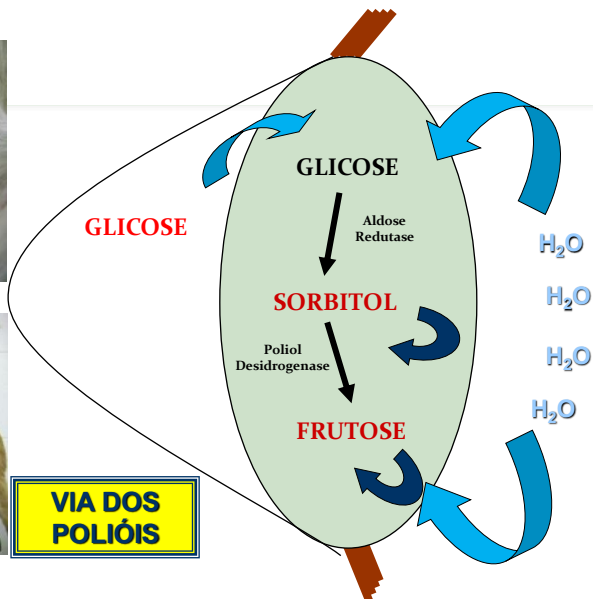
Exame Físico

- Desidratação, emagrecimento são os sinais mais comuns
- Obesidade
- Letargia
- Pelos secos, esparsos e quebradiços, discromia
- Frente a progressão mais longa...



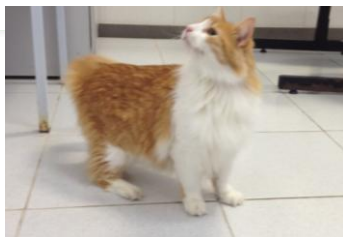
39

Catarata Diabética



40

Andar plantígrado (Neuropatia Diabética)



- Desmielinização dos axônios em nervos periféricos em decorrência de diversos mecanismos frente a hiperglicemia crônica

41

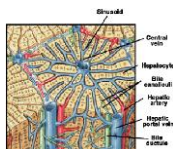
Exames Complementares

• Hemograma s/a específicas

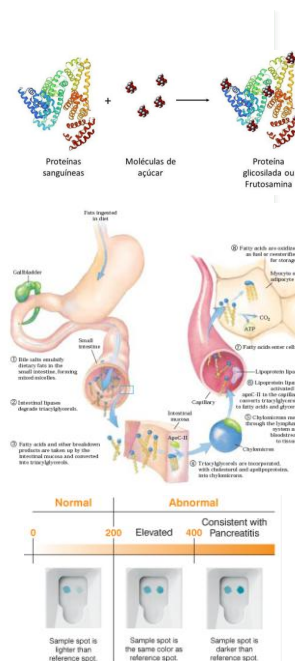
- Anemia (doença crônica, outras comorbidades)?
- Desidratação (elevação Ht, PPT)?
- Leucograma (inflamação, estresse, infecções)?

• Bioquímica Sérica

- ALT (N, ↑, ↑↑)
- FA e GGT (N, ↑, ↑↑)
- Creat (↓, N, ↑)
- Fósforo (N, ↑)
- Ureia (N, ↑)



- Frutosamina (N, ↑, ↑↑, ↑↑↑)
- Triglicerídeos (N, ↑, ↑↑)
- Colesterol (N, ↑, ↑↑)
- cPL (N, ↑)
- Beta-OH-Butirato (N, ↑)



42

Exames Complementares

• Urinálise:

- DEU > 1.030
- Glicose + a ++++
- Cetonas - a ++++
- RP:CU (N, ↑)
- Bacteriuria Subclínica em ~15% casos

✓ Testar somente na presença d

Received 4 Jan 2022 | Accepted 3 March 2022
DOI: 10.1111/jvim.15649

STANDARD ARTICLE

Journal of Veterinary Internal Medicine

ACVIM

Prevalence of signs of lower urinary tract disease and positive urine culture in dogs with diabetes mellitus: A retrospective study

Valerie Nelson¹ | Amy Downey² | Stacie Summers³ | Sarah Shropshire⁴



International Society for Companion Animal Infectious Diseases (ISCAID) guidelines for the diagnosis and management of bacterial urinary tract infections in dogs and cats
J Scott Weir¹, Joseph Blumhagen², Steven Bailey³, Lisa C. Gaudin⁴, Nigel Curney⁵, Mark Fagan⁶, Lisbeth Rios Jansen⁷, Michael Lappin⁸, Shirley Karkai⁹, Josh L. Weinstock¹⁰, Jane Tyler¹¹

Effect on urine specific gravity of the addition of glucose to urine samples of dogs and cats

Ellen N. Behrend PhD, MS
Annabel M. Benschard DVM, MS
Samuel A. Mueller DVM
Erik H. Hollnagel DVM, MS, MS
Holly P. Lee

Received March 23, 2019
Accepted May 12, 2019

From the Department of Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, Auburn University, Auburn, AL; Department of Clinical Sciences, Auburn University, Auburn, AL; Department of Clinical Sciences, Auburn University, Auburn, AL; Department of Clinical Sciences, Auburn University, Auburn, AL; Department of Clinical Sciences, Auburn University, Auburn, AL

Address correspondence to Dr. Behrend (behrend@auburn.edu)

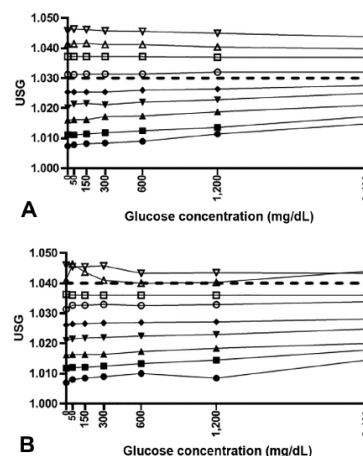
OBJECTIVE
To evaluate effects of the addition of glucose to dog and cat urine on urine specific gravity (USG) and determine whether glucose affects assessment of renal concentrating ability.

SAMPLE
Urine samples from 102 dogs and 59 cats.

PROCEDURES
Urine for each species was pooled to create samples with various USGs. Glucose was added to the aliquot of each USG pool (final concentrations, 0.400 mg/dL, 0.800 mg/dL, 1.600 mg/dL, 3.200 mg/dL, 6.400 mg/dL, and 12.800 mg/dL). The difference in USG attributable to addition of glucose was calculated by subtracting the USG of the unaltered sample from the USG of the sample after the addition of glucose. The relationship between the difference in USG and the USG of the unaltered, unaltered sample was evaluated by the use of linear regression analysis.

RESULTS
Addition of glucose to urine samples increased the USG. There was a significant relationship between USG of the unaltered sample and the difference in USG when glucose was added to obtain concentrations of 0.400, 0.800, 1.600, and 3.200 mg/dL, in canine urine and concentrations of 0.400, 0.800, 1.600, and 3.200 mg/dL, in feline urine. The more concentrated the urine before the addition of glucose, the less change there was in the USG. Changes in USG attributable to addition of glucose were not clinically significant.

CONCLUSIONS AND CLINICAL RELEVANCE
Additional glucose resulted in minimal alterations in specific gravity of canine and feline urine samples. Thus, USG can be used to assess renal concentrating ability even in samples with glucose. (J Vet Res 2019;80:307–311)



43

Outros Exames Complementares

• US Abdominal

- Mandatório para pacientes recém diagnosticados
- Busca por comorbidades e avaliação de pâncreas, fígado, trato urinário, adrenais, ovários e útero...

• Insulinemia

- Sistema Immulite não recomendado
- Valores normais ou elevados → Insulino resistência
- Valores baixos → Insulino deficiência ou efeito da glicotoxicidade

• T4

- Diabetes descompensada pode impactar negativamente no resultado.

• Progesterona

- Valores > 2 ng/mL compatível com atividade OVARIANA (cadela) ou ADRENAL (gatos)

• IGF-1 (Gatos)

- Idealmente aguardar 2 meses em insulino terapia antes de mensurar

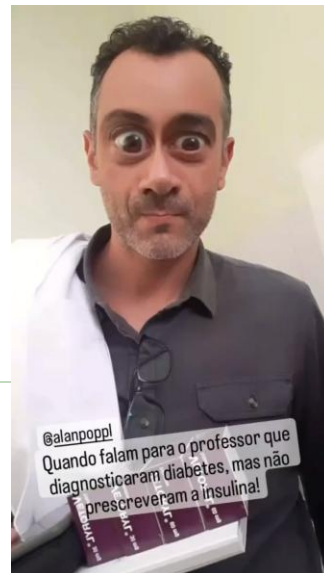
• TSBD

- Indicado na presença de sinais clínicos, laboratoriais ou imagens compatíveis com síndrome de Cushing
- Testar após começo insulino terapia

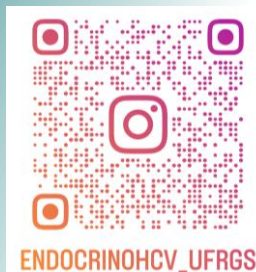
44

Diagnóstico confirmado?

"Vou encaminhar para um endócrino..."



45



[in](#) @Alan.Pöppl
[R⁶](#) @Alan.Pöppl
alan.poppl@ufrgs.com
[Instagram](#) @endocrinohcv_ufrgs
www.ufrgs.br/petendocrine

Obrigado pela
Atenção!



46

Diabetes Mellitus em Cães e Gatos – Parte II

Prof. Dr. Álan Gomes Pöppel

Médico Veterinário - UFRGS
Residência em Clínica e Cirurgia de Pequenos Animais - HCV/UFRGS
Mestrado em Fisiologia - Laboratório de Metabolismo e Endocrinologia Comparada ICBS/UFRGS
Doutorado em Ciências Veterinárias - PPGCV/UFRGS
Atuações na Society for Comparative Endocrinology (SCE) e European Society of Veterinary Endocrinology (ESVE)
Sócio Fundador e Diretor Executivo da Associação Brasileira de Endocrinologia Veterinária – ABEV
Fundador e Consultor da Equipe PetEndocrine
Professor Adjunto, Departamento de Medicina Animal, UFRGS
Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias FaVet/UFRGS
Coordenador do Serviço de Endocrinologia e Metabolismo, e do Programa de Ações em Endocrinologia Veterinária HCV/UFRGS.



47

Objetivos do Tratamento

OBJETIVOS:

1. Boa qualidade de vida do paciente e do Tutor
2. Resolução dos sinais clínicos clássicos "4Ps"
3. Evitar hipoglicemia e Cetoacidose
4. Normalização do Escore de Condição Corporal



MECANISMOS FISIOLÓGICOS PARA ALCANÇAR OS OBJETIVOS:

Redução da produção hepática de glicose
Melhora da sensibilidade insulínica
Garantir adequada disponibilidade de insulina
Redução hiperglicemia pós-prandial
Resolução de causas precipitantes e comorbidades

48

Princípios Gerais de Insulinoterapia

Insulinas variam de acordo com perfil de ação, variabilidade dia-a-dia, custo, método de administração, disponibilidade, questões legais de cada país, entre outros

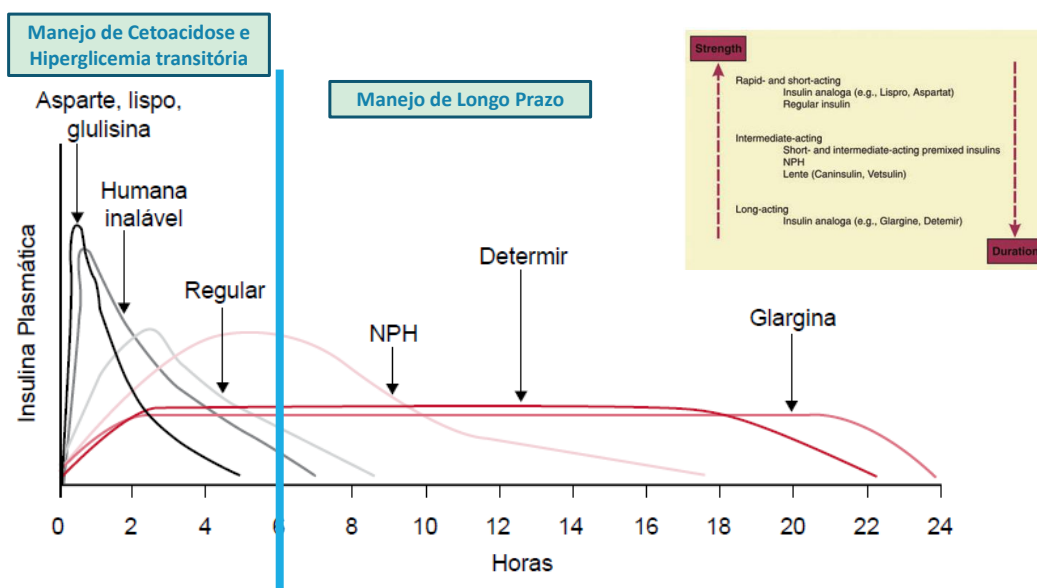
A escolha da insulina idealmente deve levar em consideração uma série de fatores...

Nenhuma insulina deve ser considerada a melhor para população geral, mas a escolha deve ser individualizada!



FIG 1. Factors influencing insulin choice: The choice between insulin formulations depends on interdependent factors which will differ between patients and between different times for the same patient

49

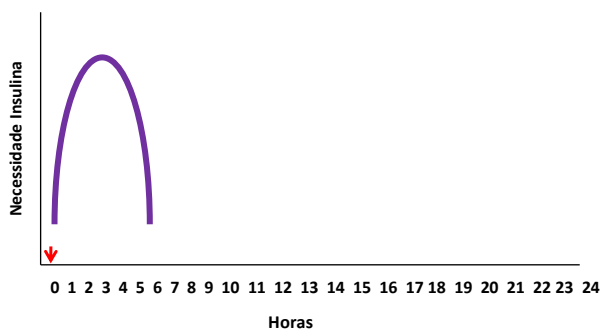


50

Insulina Regular (Cristalina)

Insulina Regular (sem aditivos) injetada SC → Efeito máximo 5-6 horas

Modificações na composição foram realizadas para aumentar a duração do efeito



51

Suspensões de Insulina

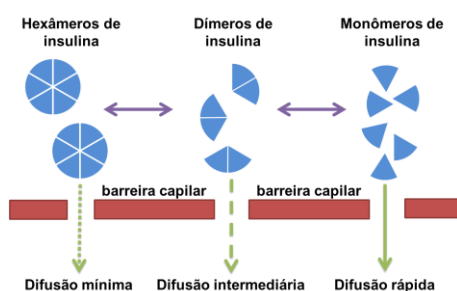
DESENVOLVIDAS PARA AUMENTAR A DURAÇÃO DO EFEITO DA INSULINA APÓS INJEÇÃO SC

52

Noções sobre farmacodinâmica e farmacocinética da insulina

Tendência natural de cristalizar e precipitar na presença de Zinco (Cél B, Caninsulin, PZI) ou Protamina (PZI e NPH) formando hexâmeros ao redor do Zn.

Dificuldades para entrar nos capilares, porém o Zn se dilui após secreção/injeção e a protamina vai sendo degradada, permitindo a liberação da insulina na forma de dímeros e monômeros...



Esquema: Prof. Dr. Ricardo Duarte



53

Suspensões de Insulina - Homogeneização



NPH (Neutral Protamine Hagedorn, Isófana)

PZI (Protamina Zinco)

Homogeneização deve ser gentil por rolamento ou inversão do frasco



CANINSULIN

Homogeneização deve ser vigorosa!



A necessidade de ressuspensão antes da aplicação está associada a dose variável devido a possível variação no grau de homogeneização a cada aplicação predispondo a maior variabilidade glicêmica

54

Suspensões de Insulina - Farmacocinética

- NPH tendência duração efeito mais curta em relação Caninsulin e PZI
- Começo de ação NPH e PZI pode ser lento
- Mais difícil atender as necessidades pós-prandiais ➔ Formulações mistas mais eficazes

70% NPH / 30% Regular



65% Lenta / 35% Regular



55

Suspensões de Insulina - Farmacocinética

Insulina	Concentração	CÃES		GATOS	
		Dose Inicial	Freq.	Dose Inicial	Freq.
NPH	100 U/mL	0,2 U/kg	q 8-12h	1 U/gato	q 8h
Caninsulin	40 U/mL	0,2 U/kg	q 12h	1 U/gato	q 12h
PZI	40 U/mL	0,4 U/kg	q 12-24h	1 U/gato	q 12h

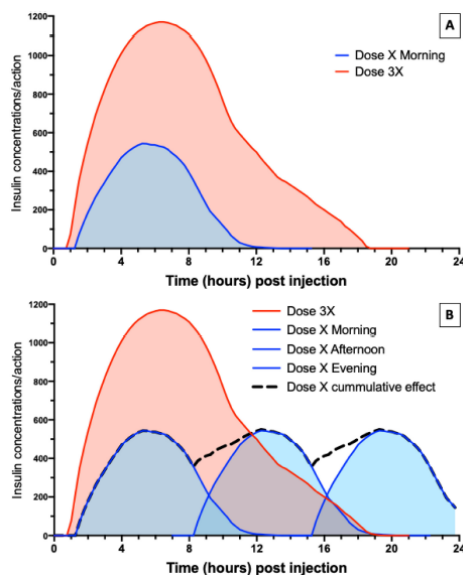
Farmacocinética com pico
de ação bem definido torna
opção menos atrativa para
gatos

56

Suspensões de Insulina - Farmacocinética

Eventual duração Curta de Efeito (<12h)
melhor compensada aumentando
frequência ou mudando o tipo de insulina
do que aumentando a dose....

Menor variabilidade glicêmica e menor risco
de hipoglicemia



57

Soluções de Insulina: Análogos Recombinantes

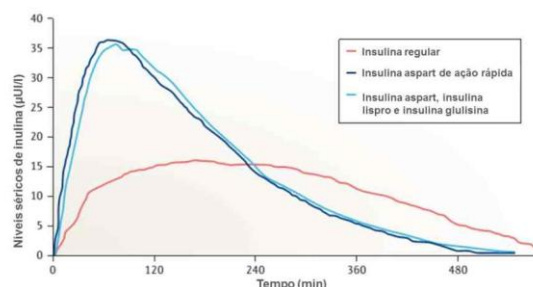
- ✓ ANÁLOGOS RECOMBINANTES FORAM DESENVOLVIDOS PARA ATENDER DA MELHOR FORMA POSSÍVEL A NECESSIDADE FISIOLÓGICA "BASAL-BOLUS" ATRAVÉS DE MODIFICAÇÕES NA MOLÉCULA DE INSULINA QUE ALTERAM A CAPACIDADE DE FORMAÇÃO DE HEXÂMEROS E CRISTALIZAÇÃO SEM PERDER A CAPACIDADE DE SE LIGAR AO RECEPTOR DE INSULINA

- ✓ OPÇÕES AÇÃO RÁPIDA (BOLUS) OU LENTA (BASAL)

58

Análogos de Ação Rápida: Aspart, Lispro, Glulisina

- ❖ Alterações na molécula que reduzem a capacidade de formação de hexâmeros
- ❖ Efeito mais rápido e curto em relação à Insulina Regular
- ❖ Começo rápido de ação em 30-60 min
- ❖ Duração de efeito mais curta (2-3 horas)

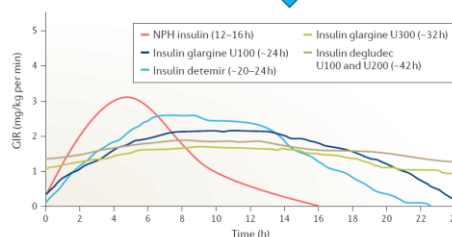


59

Análogos de Ação Lenta: Glargina 100 ou 300 U/mL, Detemir, Degludec

- ❖ Alterações na molécula de insulina promovem maior agregação das moléculas (hexâmeros e/ou ligações lipofílicas)
- ❖ Mobilização mais lenta do local de aplicação
- ❖ Perfil de ação “peak-less”
- ❖ Menor variabilidade glicêmica
- ❖ Não há interferência de homogeneização
- ❖ Absorção subcutânea mais previsível

Atenção a Duração de Efeito em Humanos é mais Longa que C&G



60

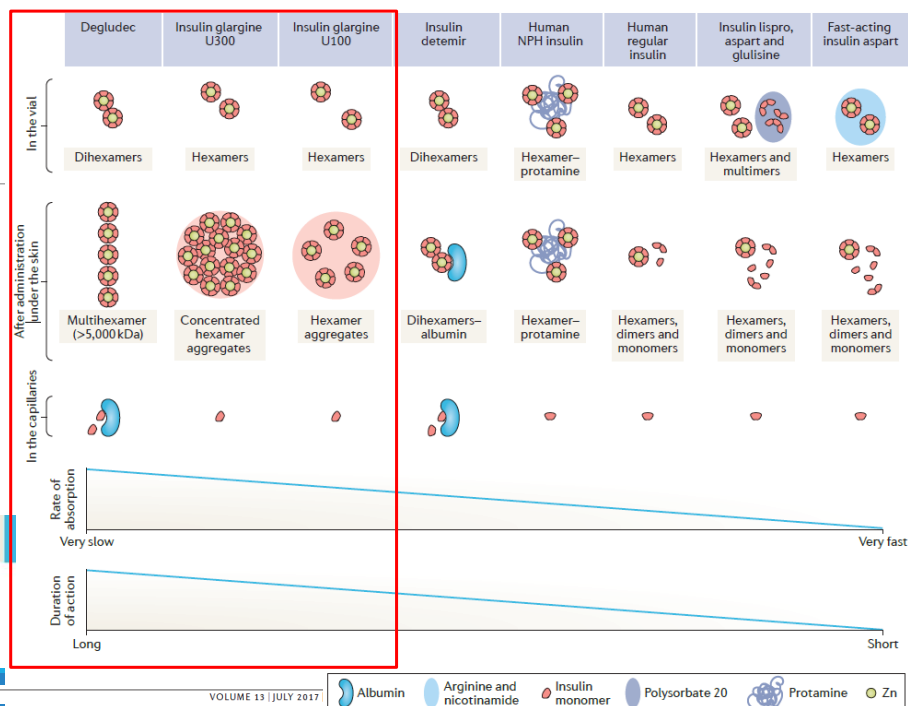
REVIEWS

Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time

Chantal Mathieu, Pieter Gillard and Katrin Benhalima

NATURE REVIEWS | ENDOCRINOLOGY

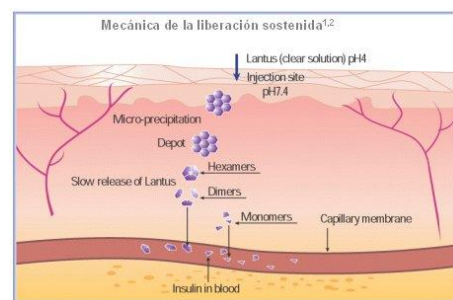
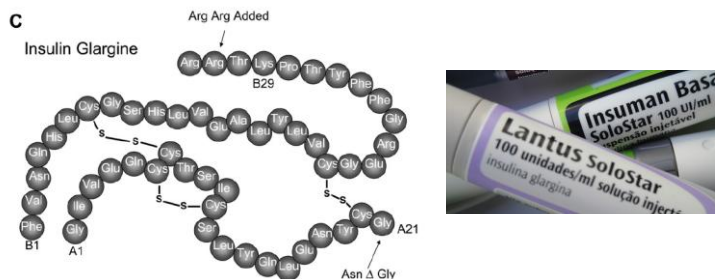
VOLUME 13 | JULY 2017



61

Insulina Glargina 100U/mL (Lantus®, Basaglar®)

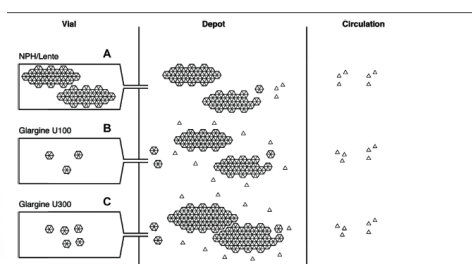
- ✓ Adição 2 Argininas final cadeia B
- ✓ Substituição Asparagina por Glicina posição 29 cadeia A
- ✓ Solúvel em pH ácido (4,0), mas cristaliza em pH neutro após injeção SC
- ✓ Dissolução lenta dos hexâmeros para corrente sanguínea



62

Insulina Glargina 300U/mL (Toujeo®)

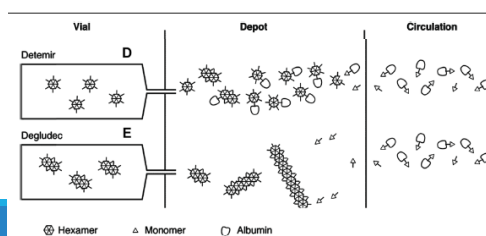
- Mesma composição química da Lantus porém 3x mais concentrada
- Formação de hexâmeros mais compactos com menor área de superfície
- Absorção SC mais lenta e Maior duração de efeito
- Candidata a uso q 24h em Cães e Gatos – Efeito BASAL
- Menos potente em relação à outros análogos → Dose Maior



63

Insulina Degludec 100U/mL (Tresiba®)

- Adição ác. Hexadecandiólico substituindo a treonina em B30
- Ligação mais forte entre moléculas de insulina formando multihexâmeros no SC com mobilização mais lenta para sangue
- Ligação com albumina sérica estabilizando concentração sérica
- Ultra “peak-less” e melhor estabilização sérica



64

Soluções de Análogos de Insulina - Farmacocinética

		CÃES		GATOS	
Insulina	Concentração	Dose Inicial	Freq.	Dose Inicial	Freq.
Glargina	100 U/mL	0,2 U/kg	q 12h	1 U/gato	q 12h
Glargina	300 U/mL	0,4 U/kg	q 12-24h	2 U/gato	q 12-24h
Detemir	100 U/mL	0,1 U/kg	q 12-24h	1 U/gato	q 12h
Degludec	100 U/mL ou 200 U/mL	0,2 U/kg	q 24h	1 U/gato	q 12h



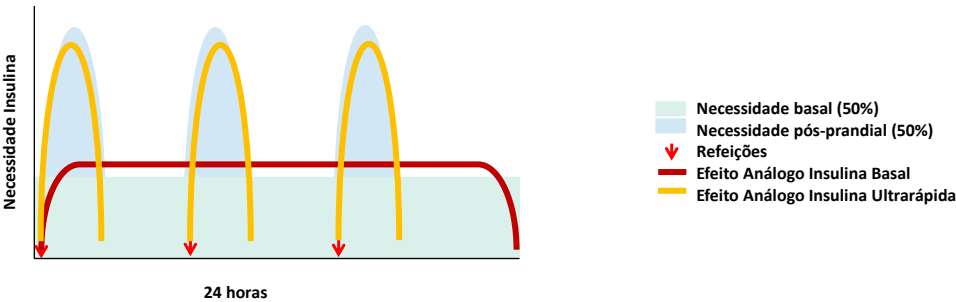
Detemir contra-indicada em cães com <10kg, exceto se houver presença de resistência insulínica severa



Farmacocinética mais adequadas ao comportamento alimentar do gato

65

Modelo Humano de Terapia Insulínica

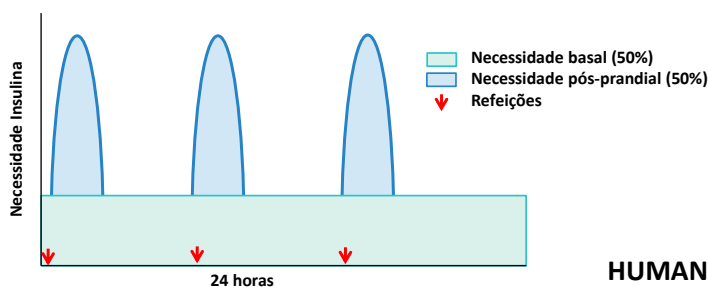


Sistema Basal-Bolus:

Necessidade basal alcançado com análogos de ação ultralonga e demandas pós-prandiais atendidas com bolus análogos de ação ultrarápida

- Dose Basal definido de acordo com capacidade secretora residual células beta
- Dose Bolus definido com base:
 - 1) Glicemia pré-prandial?
 - 2) Teor CHO refeição ?
 - 3) Previsão de atividade física?

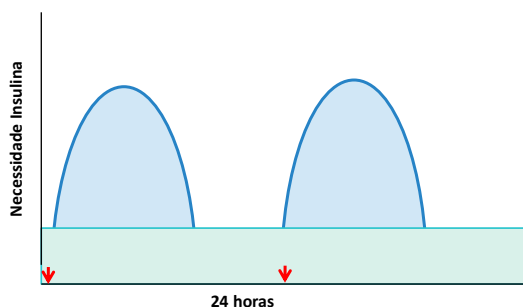
66



Necessidades de Insulina em Cães

HUMANOS:

- Secreção Bolus dura cerca de 2-4 horas
- Aumento de cerca de 5x em relação ao Basal



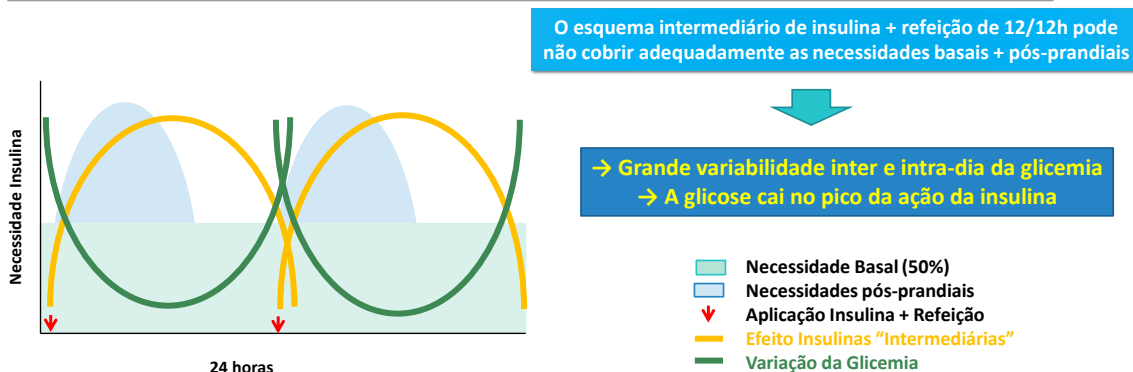
CÃES:

- Secreção Bolus dura cerca de 6-9 horas
- Aumento de cerca de 5-7x em relação ao Basal

67

CÃES – Terapia Insulínica

(Suspensões de Ação Intermediária - p.ex.: NPH, Caninsulin)

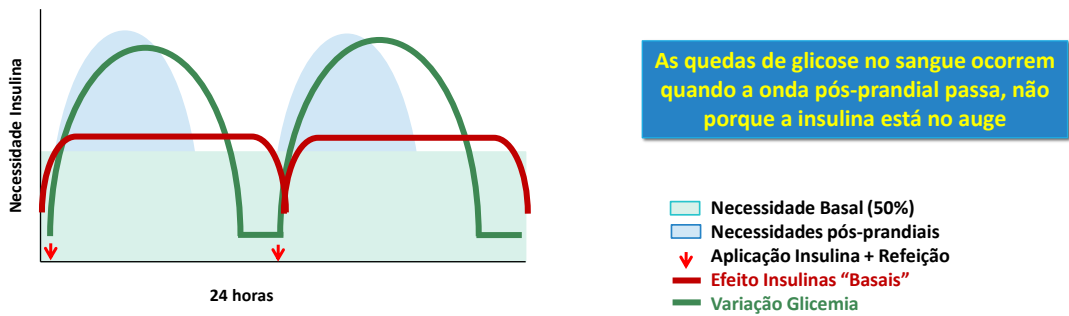


- ✓ Um esquema de 12-12h com insulinas de ação intermediária (NPH/Caninsulin) pode ter um pico de ação mais tardio do que o necessário para atender à demanda pós-prandial, bem como uma curta duração do efeito
- ✓ **Suspensões de insulina e a necessidade de homogeneizar → variabilidade adicional de resposta**

68

CÃES – Terapia Insulínica

(Soluções de Ação Basal - p.ex.: Glargina 300U/mL, Degludec)



- ✓ Insulina basal → p. ex. Glargina 300U (Toujeo) ou Degludec 2x por dia
- ✓ Avaliar a necessidade de associar insulina de ação intermediária pós-prandial (NPH, Caninsulin, 70/30)

69

Novos Protocolos

Received: 15 November 2023 | Accepted: 1 May 2024
DOI: 10.1111/jvim.17306

Journal of Veterinary Internal Medicine ACVIM
Official Journal of the American College of Veterinary Internal Medicine

STANDARD ARTICLE

A dose titration protocol for once-daily insulin glargine 300 U/mL for the treatment of diabetes mellitus in dogs

Antonio Maria Tardo¹ | Linda Mary Fleeman² | Federico Fracassi¹ | Alisa Saule Berg³ | Aria L. Guarino^{3,4} | Chen Gilor³

- ❖ 33 Cães (dose inicial 0,5 U/kg/q24h)
- ❖ Dose final media 1,3 U/kg (0,4 – 2,2 U/kg) em 14 dias
- ❖ Sucesso q24h em 84% dos casos
- ❖ 4 Cães precisaram reduzir dose 2ª hipoglicemia

- ❖ 96 Cães (dose inicial 0,5 U/kg)
- ❖ Sucesso q24h (1.9 U/kg [0.2-5.2]) em 59% dos casos
- ❖ Sucesso q12h (1.9 U/kg/day [0.6-5.0]) em 41% dos casos
- ❖ Hipoglicemia em 6% casos
- ❖ Necessidade de NPH (0,5 U/kg) como bolus em 4 casos (5%)

Received: 31 May 2024 | Accepted: 19 December 2024
DOI: 10.1111/jvim.17303

Journal of Veterinary Internal Medicine ACVIM
Official Journal of the American College of Veterinary Internal Medicine

STANDARD ARTICLE

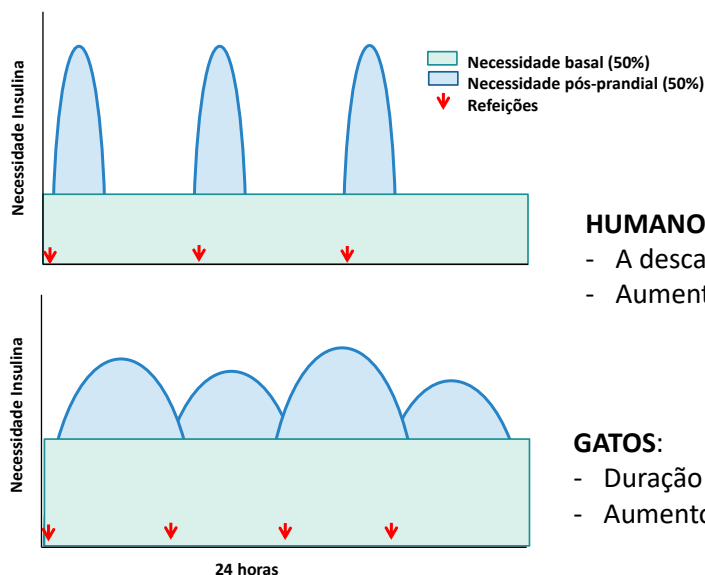
Small Animal Internal Medicine
Endocrinology

Insulin degludec 100 U/mL for treatment of spontaneous diabetes mellitus in dogs

Jocelyn Mott¹ | Arnon Gal² | Antonio Maria Tardo³ | Alisa Berg¹ | Riley Claude¹ | Alexis Hoelmer¹ | Mei Lun Mui⁴ | Avin Arjoonsingh¹ | Chen Gilor¹

70

Necessidades de Insulina em Gatos



HUMANOS:

- A descarga em bolus dura de 2 a 4 horas
- Aumento de ~5x em comparação com basal

GATOS:

- Duração da secreção do bolus de ~6->12 horas
- Aumento de ~0-3x em comparação com o basal

71

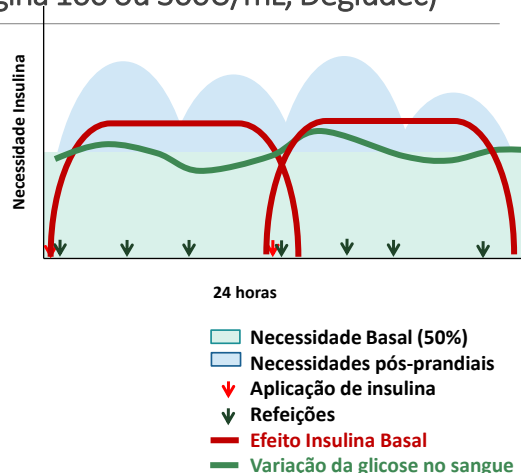
GATOS – Terapia Insulínica

(Soluções de Ação Basal - p.ex.: Glargina 100 ou 300U/mL, Degludec)

❖ Geralmente há secreção residual de insulina (DM resistente à insulina)

❖ O uso isolado de uma insulina "basal" pode ser suficiente para normalizar a glicemia se a capacidade de secreção endógena cobrir o efeito "Bolus".

❖ Fisiologia digestiva do gato (várias refeições + trânsito lento) e uso de uma dieta pobre em CHO



72

INSULINOTERAPIA BÁSICA – Como Eu Faço?

CÃES

➤ Insulinas de Ação Intermediária ou Análogos de Ação Ultra-Lenta

➤ NPH (0,3-0,5U/kg) BID

➤ Caninsulin (0,3-0,5U/kg) BID

➤ Glargina 300U (Toujeo) (0,4-0,5U/kg) BID

➤ Degludec (Tresiba) (0,5 U/kg) SID



GATOS

❖ Análogos de Insulina de Ação Ultra-Lenta

❖ Glargina 100U (Lantus) (1-2 U/gato) BID

❖ Glargina 300U (Toujeo) (2U/gato) BID

❖ Degludec (Tresiba) (1-2U/gato) BID



73

Canetas vs. Seringas

Em humanos uso de canetas associado a:

- ✓ Maior adesão, Mais fáceis de usar
- ✓ Redução hipoglicemias
- ✓ Menor custo com cuidados de saúde
- ✓ Maior satisfação e qualidade de vida

Em Veterinária:

- ✓ Custo pode ser limitante
- ✓ Duração > bula se mantida geladeira
- ✓ Mais **PRECISAS e ACURADAS** que seringas frente a doses pequenas (<5U)
 - Desprezar 1-3U antes de aplicar?
 - Tempo para entrega da dose?



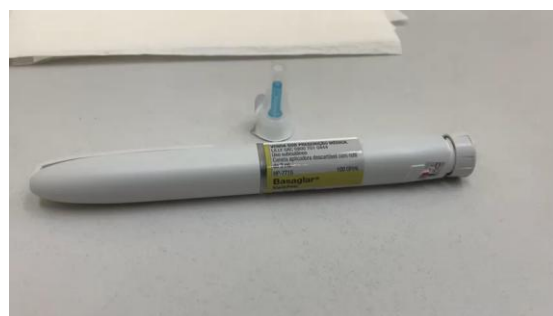
Accepted: 1 April 2021
DOI: 10.1111/jvim.15128

STANDARD ARTICLE

Journal of Veterinary Internal Medicine ACVIM

The accuracy and precision of insulin administration using human and veterinary pen-injectors and syringes for administration of insulin

Eleonora Malerba | Federico Fracassi | Francesca Del Baldo |
Stefania Golinelli | Martina Ceccherini | Andrea Barbarossa

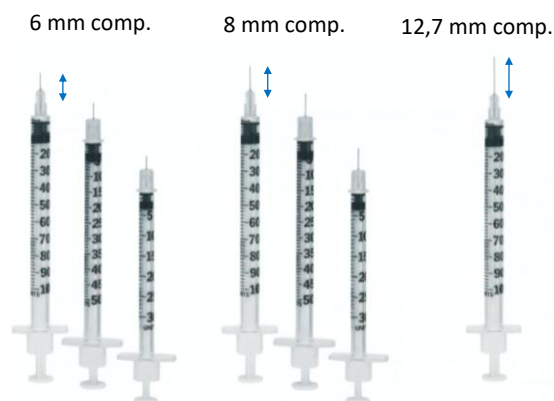


74

30 U = 0,3 mL }
 50 U = 0,5 mL } Cada risco = 1U
 100U = 1,0 mL } Cada risco = 1 ou 2U



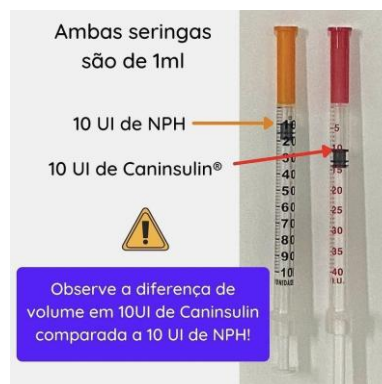
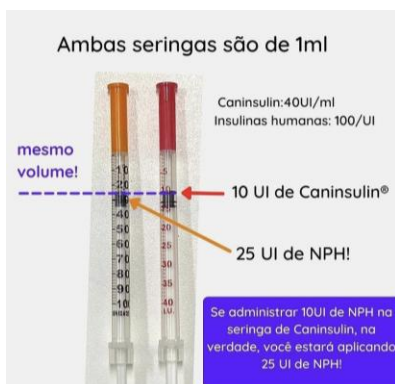
Tamanho da seringa e volume de insulina



Slide gentilmente cedido Dra. Viviani de Marco

75

Atenção as Seringas 100U/mL x Seringas para Caninsulin 40U/mL

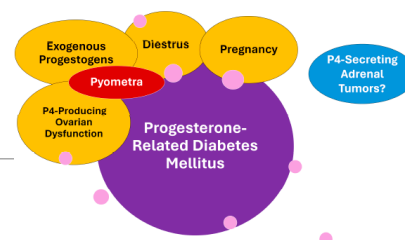


@endocrinohcv_ufrgs

76

Terapêutica DM Canina

Ovariohisterectomia



- ❖ A OSH **é obrigatória** para cadelas não castradas.
- ❖ Pode promover REMISSÃO diabética se realizada com urgência após diagnóstico de fêmeas em diestro!
- ❖ **OSH não substitui a insulino terapia**



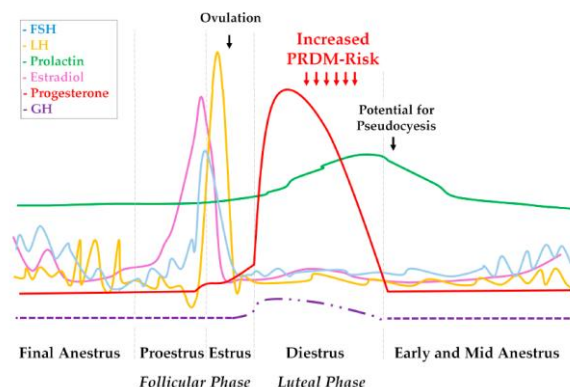
Diabetes mellitus remission after resolution of inflammatory and progesterone-related conditions in bitches

A.G. Pöppel^{a,*}, T.S. Mottin^b, F.H.D. González^c



Review
Progesterone-Related Diabetes Mellitus in the Bitch: Current Knowledge, the Role of Pyometra, and Relevance in Practice

Alan Gomes Pöppel^{1,2,*}, José Lucas Xavier Lopes^{2,3,4}, Taís Bock Nogueira^{2,3,4}, Denise Iparraguirre da Silva^{3,4} and Bruna dos Santos Machado^{3,4}



77



“Esse é o inferno... Repare as cadelas diabéticas que estão comendo os veterinários que não recomendaram a castração, enquanto os veterinários que recomendaram observam”



78

Papel da Nutrição no Tratamento

Tratamento Nutricional do paciente diabético é ADJUVANTE!

✓ Via de regra, um paciente diabético poderia receber qualquer alimento, porém um **alimento com perfil nutricional adequado à doença é potencialmente vantajoso:**

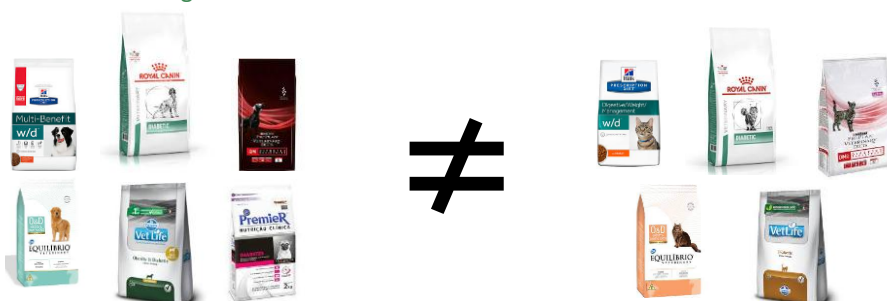
- Efeito saciogênico
- Corrigir e prevenir obesidade
- Menor risco de hipoglicemia
- Manutenção de aporte calórico contínuo
- Maior facilidade de controle glicêmico
- Maior controle de lipemia
- Maior chance de remissão diabética



79

Nutrição e nutrientes na DM

Alimentos adjuvantes para diabetes tem ajustes nos **teores e fontes de fibras, amido e proteínas** para favorecer melhor controle glicêmico...



Cães: aumento teor de fibras e proteínas na dieta, fontes de amido de baixo índice glicêmico

Gatos: redução drástica do teor de CHO e aumento teor de proteínas, gordura e fibras na dieta

80

Fibras são benéficas no controle glicêmico, porém dose correta e proporção dos diferentes tipos não totalmente definido

- ❖ Em geral alto teor de fibras insolúveis trazem maior benefício
- ❖ Cuidado com uso de dietas ricas em fibras em animais muito magros, ou com pancreatite aguda e cães de pequeno porte

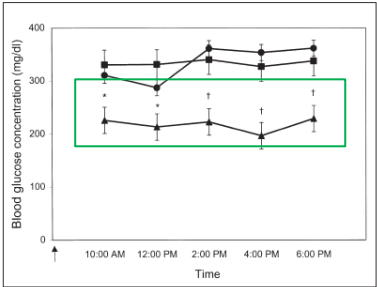


Figure 1—Mean ($\pm$ SEM) serial blood glucose concentrations of dogs with naturally occurring insulin-dependent diabetes mellitus fed high insoluble-fiber (HIF; triangles), high soluble-fiber (HSF; squares), and low-fiber (LF; circles) diets. Arrow indicates administration of insulin and feeding half of daily caloric intake. *Significant ($P < 0.05$) difference between results with HIF diet and results with HSF diet. †Significant ($P < 0.05$) difference between results with HSF diet and results with LF diet.

Am J Vet Res. 1991 Dec;52(12):2060-6.

Effects of dietary fiber supplementation on glycemic control in dogs with alloxan-induced diabetes mellitus

R W Nelson¹, S L Ihle, L D Lewis, S K Salisbury, T Miller, V Bergdall, G D Bottoms

Clinical Trial > J Am Vet Med Assoc. 1998 Feb 1;212(3):380-6.

Effect of dietary insoluble fiber on control of glycemia in dogs with naturally acquired diabetes mellitus

R W Nelson¹, C A Dunsberg, S L Ford, E C Feldman, D J Davenport, C Kieran, L Neal

Effects of insoluble and soluble dietary fiber on glycemic control in dogs with naturally occurring insulin-dependent diabetes mellitus

Susan E. Kimmel, DVM; Kathryn E. Michel, DVM, MS, DACVIM; Rebecca S. Hess, DVM, DACVIM; Cynthia R. Ward, VMD, PhD, DACVIM

PAPER

Lack of advantage of high-fibre, moderate-carbohydrate diets in dogs with stabilised diabetes^S

81

A fonte de amido na dieta também tem efeitos importantes sobre GLICEMIA e LIPEMIA

- ❖ Emprego de Ervilha e Cevada x Milho como fonte de amido



British Journal of Nutrition, page 1 of 10
https://doi.org/10.1017/S000711451800171X
© The Authors 2018

Effects of pea with barley and less-processed maize on glycaemic control in diabetic dogs

Fabio A. Teixeira¹, Daniela P. Machado², Juliana T. Jeremias², Mariana R. Queiroz¹, Cristiana F. F. Pontieri² and Marcio A. Brunetto^{1*}

Teixeira et al. BMC Veterinary Research (2020) 16:2

https://doi.org/10.1186/s12917-019-2224-y

BMC Veterinary Research

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Starch sources influence lipidaemia of diabetic dogs

Fabio Alves Teixeira¹, Daniela Pedrosa Machado², Juliana Toloi Jeremias², Mariana Ramos Queiroz¹, Cristiana Ferreira Fonseca Pontieri² and Marcio Antonio Brunetto^{1*}

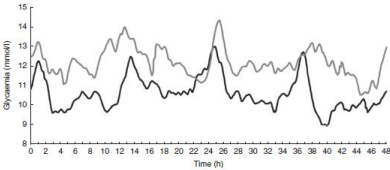


Fig. 2 Mean interstitial glucose concentrations of fifteen diabetic dogs 60 d after receiving food based on maize (MI, —) or pea and barley (PB, - - -) measured by a continuous glucose monitoring system.

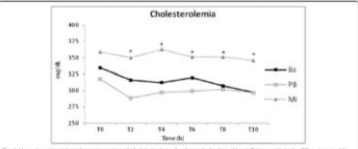


Fig. 3 Mean plasma triglyceride concentrations of fifteen diabetic dogs after 1 month feeding of maize (MI, —) or pea and barley (PB, - - -) measured by a continuous glucose monitoring system.

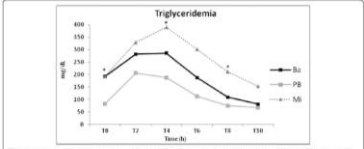


Fig. 4 Mean plasma triglyceride concentrations of fifteen diabetic dogs after 1 month feeding of maize (MI, —) or pea and barley (PB, - - -) measured by a continuous glucose monitoring system.

82

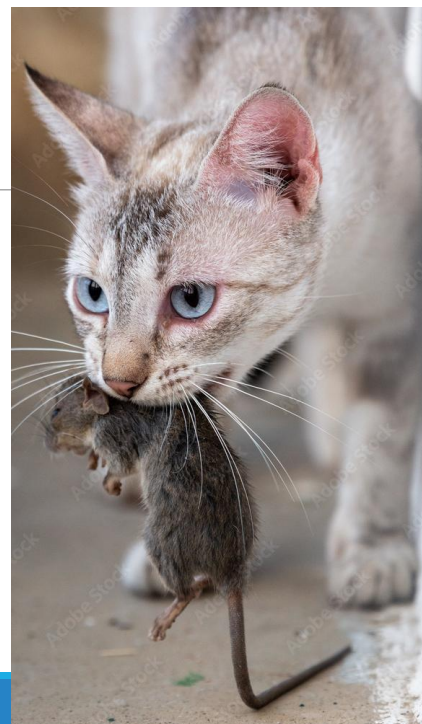
Manejo Nutricional DMF

- ❖ Estritamente Carnívoros
- ❖ Hexoquinase deficiente (> impacto CHO na glicemia pós-prandial)
- ❖ Gliconeogênicos
- ❖ Aminoácidos principal secretagogo de insulina
- ❖ Comportamento alimentar petiscador

❖ PRINCIPAIS REQUISITOS DA DIETA

- ❖ Ultra restrita em CHO
- ❖ Alta concentração PTN
- ❖ Responde à ↑ Fibras
- ❖ Não responde a ≠ fontes de amido

Camundongo	Dieta Standard
• Ptn 50-55%	• Ptn 35%
• Fat 35-44%	• Fat 20%
• CHO < 3%	• CHO 45%



83

Manejo Nutricional DMF

Journal of Feline Medicine and Surgery (2009) 13, 125-130
doi:10.1053/j.fms.2009.06.002



jfms

Effects of diet on glucose control in cats with diabetes mellitus treated with twice daily insulin glargine[®]

Tanya D Hall DVM, Orla Mahony BVSc, DACVIM, DACVIM[®], Elizabeth A Rozanski DVM, DACVIM, DACVECC, Lisa M Freeman DVM, PhD, DACVIM

The Role of Diet in the Prevention and Management of Feline Diabetes

Debra L. Zoran, DVM, PhD^{1,*},
Jacquie S. Rand, BVSc, DVM, MRCVS, DACVIM²

Vet Clin Small Anim 43 (2013) 233-243

Comparison of a low carbohydrate—low fiber diet and a moderate carbohydrate—high fiber diet in the management of feline diabetes mellitus^{1,2}

Nicole Bennett DVM, MS, ACVIM^{1,2*}, Deborah S Greco DVM, PhD^{1b}, Mark E Peterson DVM¹,
Claudia Kirk DVM, PhD^{3c}, Mark Mathes BS³, Martin J Pettman DVM, PhD¹

➤ Composição Ideal para Gatos:

- Ptn > 10g/100 kcal
- Fat < 4g/100 kcal
- CHO < 3g/100 kcal
- Ultra Low-carb → 1-2 g/100 kcal

➤ Dificuldade de obter perfil com Alimento Seco

- Vantagens ALIMENTOS ÚMIDOS exclusivo
- Mix feeding

➤ Redução CHO mais importante que Aumento Fibras!

- 68% Remissão com ↓CHO e ↓ Fibra
- 41% Remissão com CHO moderado e ↑ Fibra

84

Quanto Oferecer de Alimento?

CÃES

- **Manutenção**
 - $RED = (Peso)^{0,75} \times 90 \text{ a } 130 \text{ kcal}$
- **Ganho de Peso**
 - Considerar peso alvo na fórmula
 - Cd ponto ECC < 5 → ~10% peso abaixo ideal
 - P.ex. ECC 3/9 precisaria ganhar pelo menos 20% peso
 - $RED = (Peso)^{0,75} \times 130 \text{ kcal}$
- **Emagrecimento**
 - $REPP = (Peso \text{ META})^{0,75} \times 70 \text{ kcal}$

GATOS

- **Manutenção**
 - $RED = (Peso)^{0,67} \times 100 \text{ kcal}$
- **Ganho de Peso**
 - Considerar peso alvo na fórmula
 - Cd ponto ECC < 5 → ~10% peso abaixo ideal
 - P.ex. ECC 3/9 precisaria ganhar pelo menos 20% peso
 - $RED = (Peso)^{0,67} \times 100 \text{ kcal}$
- **Emagrecimento**
 - $REPP = (Peso)^{0,4} \times 85 \text{ kcal/dia}$

85

Objetivos do Tratamento

OBJETIVOS:

1. Boa qualidade de vida para o paciente e Tutor.
2. Resolução dos sinais clínicos clássicos "4P"
3. Evitar hipoglicemia e cetoacidose.
4. Normalização da condição corporal

PERSPECTIVAS SOBRE OS OBJETIVOS:

- A normalização da glicemia dentro da faixa de referência (60-126 mg/dL) não é um objetivo
- O risco de hipoglicemia é muito pior do que a hiperglicemia
- Em geral, um bom controle clínico é alcançado com glicemia média <200-250 mg/dL durante o dia

86

Quem é o Paciente?

✓ Possibilidades de Remissão?

- ✓ Cadelas em DIESTRO
- ✓ Gatos DM Insulino-Resistente

✓ Ausência de Catarata diabética



✓ Sem possibilidades de Remissão

- ✓ DM Insulino-Deficiente

✓ Catarata já presente no Diagnóstico

✓ Poucos recursos do tutor (\$\$\$ / tempo)



**CONTROLAR OS SINAIS CLÍNICOS SEM
INDUZIR HIPOGLICEMIA É O GRANDE
OBJETIVO INICIAL**

87

Avaliando Sucesso do Tratamento da Maneira Mais Simples Possível

➤ Avaliação Clínica Sistemática e Padronizada

➤ DCS ideal $\leq 2/12$



➤ Ensinar estratégias ao responsável para mensurar ingestão de água q24h

- Cães $< 80 \text{ mL/kg/24h}$ 😊
- Gatos $< 50 \text{ mL/kg/24}$ dieta seca, $< 20 \text{ mL/kg/24h wet food}$ 😊
- Cães e Gatos $> 100 \text{ mL/kg/24h}$ 😞
- Gatos wet food $> 40 \text{ mL/kg/24h}$ 😞

ALIVE Diabetic Clinical Score (DCS)

- Intervalo de pontuação: 0-12
- Objetivo terapêutico: menor escore possível sem assumir risco inaceitavelmente elevado de hipoglicemia

FATOR	ESCORE
Perda de peso não intencional 0 = Nenhum, ou ganho de peso após última verificação 1 = Leve ($<5\%$ de perda de peso) 2 = Moderado (5-10% de perda de peso) 3 = Severo ($>10\%$ de perda de peso)	
Poliúria e Polidipsia 0 = Normal 1 = Leve (certo aumento sede e micção percebido pelo responsável) 2 = Moderado (necessidade de encher o pote d'água mais frequentemente) 3 = Severa (constantemente no pote d'água)	
Apetite 0 = Normal ou reduzido (Se reduzido, considerar CAD ou comorbidades) 1 = Polifagia leve (termina a porção rapidamente) 2 = Polifagia moderada (termina a porção rapidamente e pede por mais) 3 = Polifagia severa (obcecado por comida)	
Atitude / Atividade 0 = Normal 1 = Redução leve (correndo e pulando um pouco menos) 2 = Redução moderada (correndo e pulando bem menos) 3 = Redução severa (deitado o tempo todo) *considerar CAD	
ESCORE TOTAL	

88



Petivity™

POWERED BY PURINA™

Proactively Manage Your Cat's Health

Smart Litterbox Monitor

Identifies behavior and weight changes that may be associated with a health condition requiring veterinary diagnosis like:

- Urinary Tract Infections
- Kidney Disease
- Diabetes
- Hyperthyroidism
- Obesity

Not intended to diagnose, treat, cure, or prevent any condition.

3 VISITS
2:30 PM TIME OF DAY
7.6 lbs WEIGHT

Tracks weight & important litterbox habits for multiple cats using AI

Detects changes that may indicate weight issues or health conditions requiring veterinary diagnosis

Alerts you via the app so you can be proactive in seeking veterinary care

1 Smart Litterbox Monitor



9:27 PM
Yoshi used the Bathroom Litter!
Weight 6.2 Lbs

What's your cat's name?
Enter name or scan QR code

*phone not included

Oliver's Visits Have Changed
See in app

89

Smart Bowl – Purina Petivity



LEO



158g
Food In Bowl

158



Petivity™
POWERED BY PURINA™

BELLA



Portion control

Breakfast
Amount given 40g
Amount eaten 40g
Remaining 0g

40g

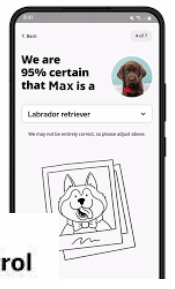


Image recognition

We are 95% certain that Max is a
Labrador retriever

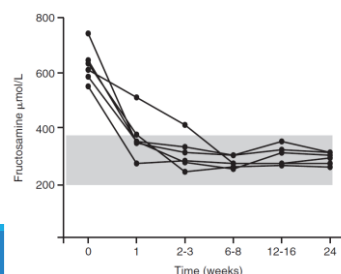
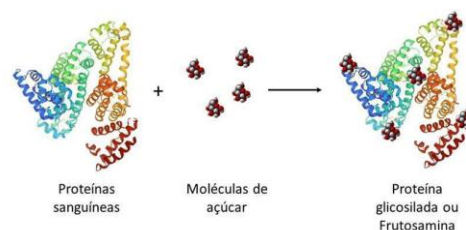
We keep our best eating record, so please adjust above.

90

Monitoramento de Frutosaminemia

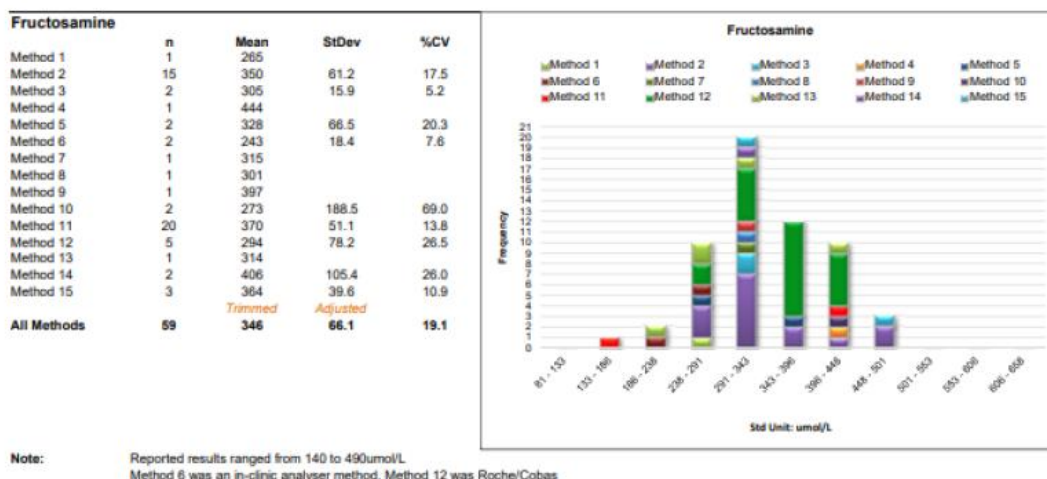
FRUTOSAMINA

1. Sempre mensurar albumina junto
2. Não afetada por estresse ou hiperglicemia pós-prandial
3. **Sempre no mesmo Laboratório!**
4. **Cada vez que mudar a dose, espere variações de pelo menos 50 $\mu\text{mol/L}$ na direção do ajuste realizado.**



Interpretação de Frutosaminemia	Resultados
Intervalo de Referência (saudáveis)	225 – 365 $\mu\text{mol/L}$
Em diabéticos:	
Hipoglicemia prolongada	< 300 $\mu\text{mol/L}$
Controle Glicêmico Excelente	300 – 400 $\mu\text{mol/L}$
Controle glicêmico Bom	400 – 450 $\mu\text{mol/L}$
Controle glicêmico Razoável	450 – 500 $\mu\text{mol/L}$
Controle glicêmico Ruim	>500 $\mu\text{mol/L}$
Diagnóstico inicial	200 – 900 $\mu\text{mol/L}$

91



European Veterinary Endocrine Quality Assurance Scheme (EVE-QAS) - **ESVE**

92

Consensus Statements

SCE-ESVE-ABEV endorsed comment regarding serum fructosamine measurement

For differentiating stress hyperglycemia from diabetes mellitus:

Increased serum fructosamine indicates the presence of chronic hyperglycemia and is consistent with the diagnosis of diabetes. For diagnosis of diabetes, it is highly recommended to correlate the fructosamine result with clinical signs. Note that hyperproteinemia or diseases associated with decreased protein turnover (e.g., hypothyroidism) can cause an increase in serum fructosamine.

For support of diagnosis of chronic hypoglycemia:

Decreased serum fructosamine indicates the presence of chronic hypoglycemia and is consistent with insulinoma as well as other causes of chronic hypoglycemia (e.g., paraneoplastic syndrome, liver failure, hypoadrenocorticism). For diagnosis of insulinoma, it is highly recommended to document increased or inappropriate serum insulin concentration with concurrent hypoglycemia. Note that increased protein turnover or low serum protein concentration can cause a decrease in serum fructosamine.

For diabetes monitoring:

Serum fructosamine concentrations (SF) reflect average blood glucose concentrations (BG) over 2-3 weeks. As such, it cannot be used to rule out episodic (but clinically important) hypoglycemia. Not all laboratories generate equivalent fructosamine results and so reference to previously published thresholds for 'excellent', 'good', and 'poor' glycemic control are not appropriate and not provided. Instead, it is recommended to compare SF in an individual to previous SF from that individual. Assuming results are obtained from the same analyzer, and serum proteins are not significantly different, an increase in SF would then indicate an increase in average BG while a decrease in SF would indicate a decrease in average BG. While low SF is consistent with chronic hypoglycemia, and insulin-treated animals with SF within the reference interval might be experiencing significant periods of hypoglycemia, episodic hypoglycemia cannot be ruled out with any SF value.

General comments:

Hemolysis and lipemia affect the laboratory's ability to analyze serum fructosamine and should be avoided.

Diseases influencing plasma protein concentrations or metabolism could affect the fructosamine result:

Lower than expected/discordantly low (falsely low):

- Hyperthyroidism
- Hypoproteinemia/hypoalbuminemia
- Hypertriglyceridemia/hyperlipidemia
- Azotemia
- Prolonged storage at room temperature

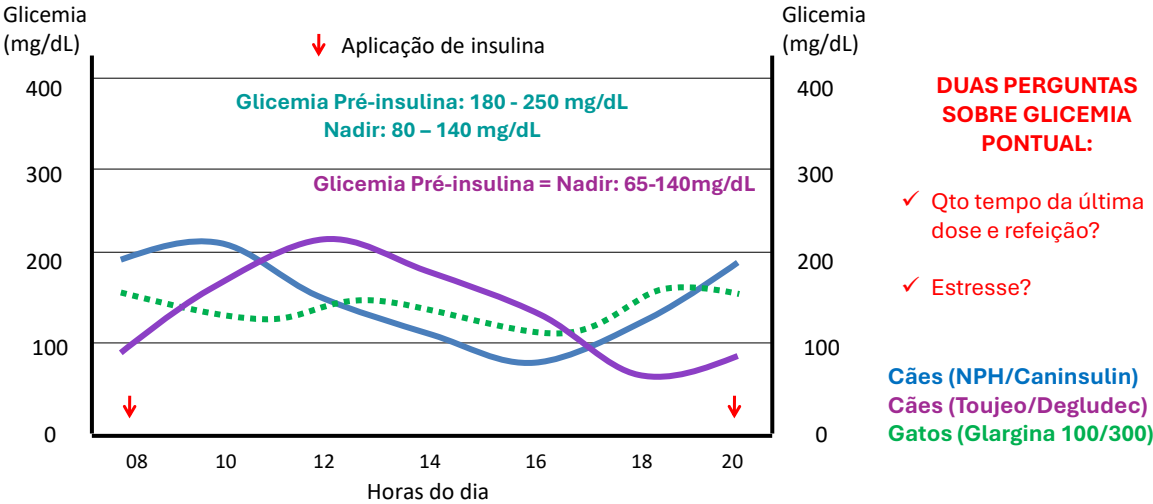
Higher than expected/discordantly high (or falsely normal to high):

- Hyperproteinemia/hyperglobulinemia
- Hypertriglyceridemia/hyperlipidemia
- Hypothyroidism

Interpretação Frutosaminemia	Resultados
Intervalo de Referência (saúdáveis)	225 – 365 µmol/L
Entre diabéticos:	
Hipoglicemia prolongada	< 300 µmol/L
Controle glicêmico Excelente	300 – 400 µmol/L
Controle glicêmico Bom	400 – 450 µmol/L
Controle glicêmico razoável	450 – 500 µmol/L
Controle glicêmico Fraco	>500 µmol/L
Diagnóstico inicial	200 – 900 µmol/L

93

Interpretação Glicemias Pontuais



94

Curvas Glicêmicas Seriadas

Ampla variabilidade dia após dia

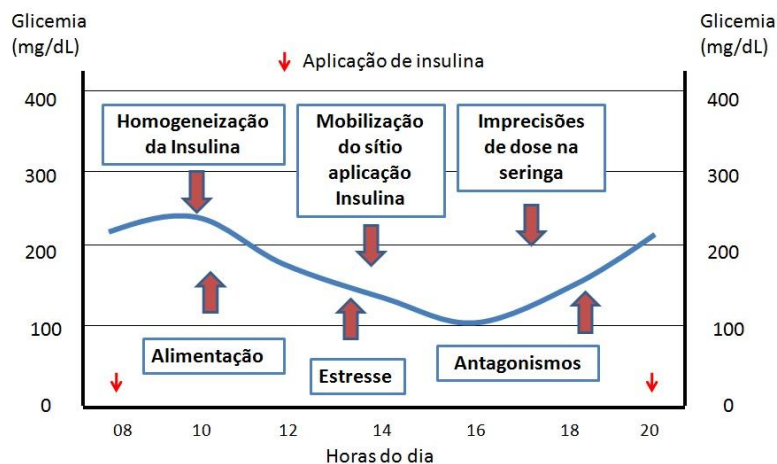
✓ Avaliação do efeito da insulina é “contaminado” pela presença de secreção endógena, alimento, estresse e atividade física

✓ Pouco Confiáveis!

✓ **Alvos?**

Pré-insulina: 180 - 250 mg/dL

Nadir: 70 – 140 mg/dL



95

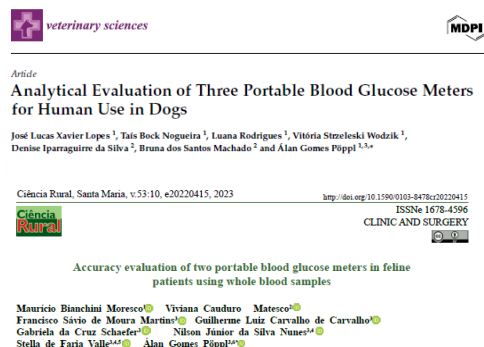
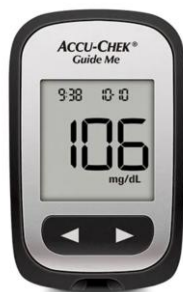


(Lupifieris, G.B. & Fonseca, V.U., UNISA, 2021)



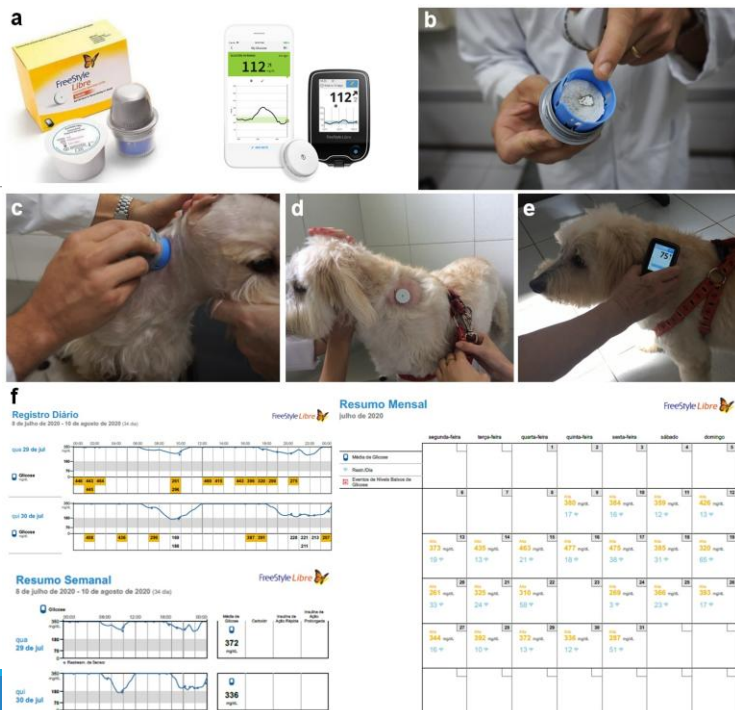
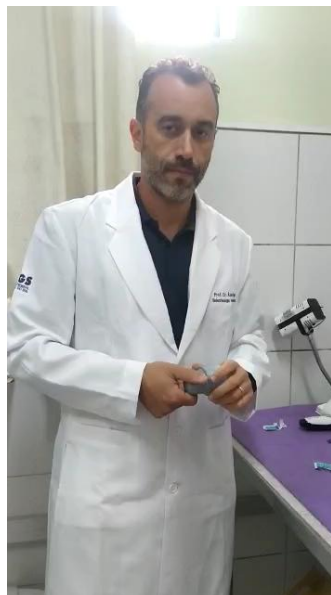
96

Glicosímetros Indicados para Cães e Gatos



- Primeira escolha:
- Accu Chek Guide me
- Segunda escolha:
- Freestyle Optium neo

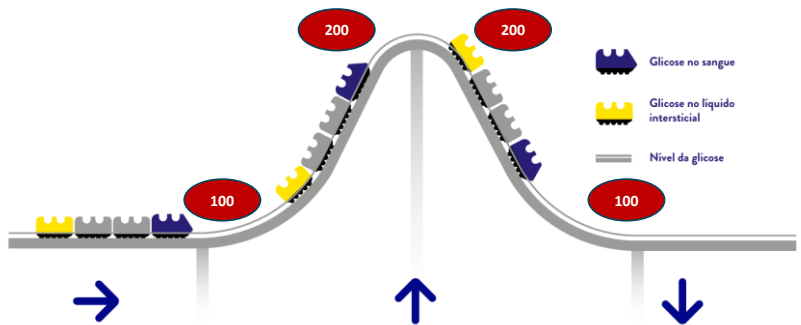
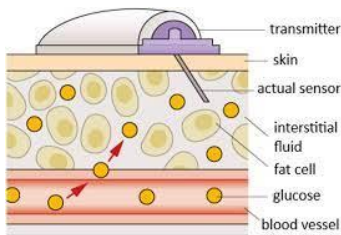
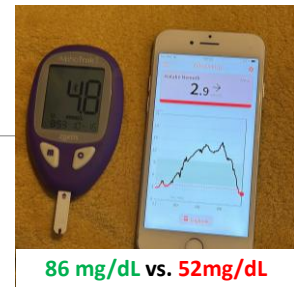
97



98

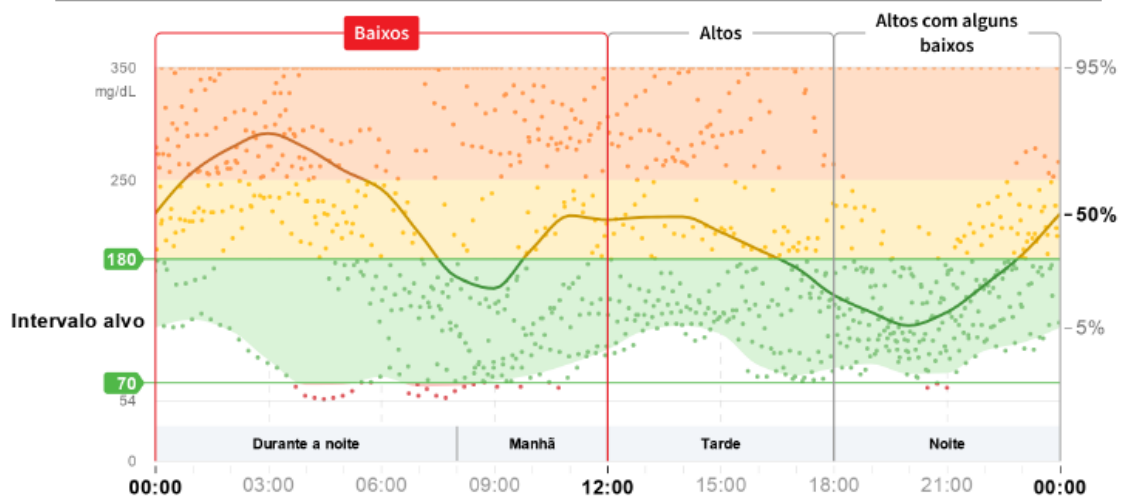
Limitações

- Mensuração Intersticial
- ~ 5-10 min de atraso (maior se houver mudança rápida de glicose)
- Superestimação da hipoglicemia



99

Exemplo de variabilidade glicêmica documentada com FreeStyle Libre



100

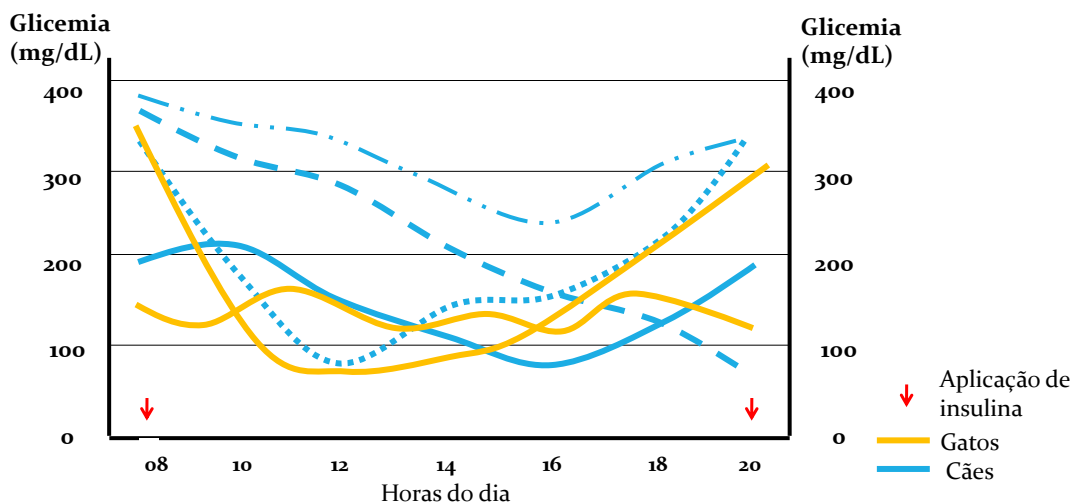
Monitoramento via *LibreLinkUp*



101

Curvas Glicêmicas Seriadas

Ampla variabilidade dia após dia



102

Inibidores SGLT-2 (Glifozinas)

- ❖ “Nova” classe de fármacos amplamente utilizados em pessoas com DM-2
- ❖ Efeitos benéficos sobre função cardiovascular, renal e neurológica
- ❖ Inibição da reabsorção de glicose nos túbulos renais

frontiers | Frontiers in Veterinary Science

REVIEW ARTICLE

Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: a pleiotropic drug in humans with promising results in cats

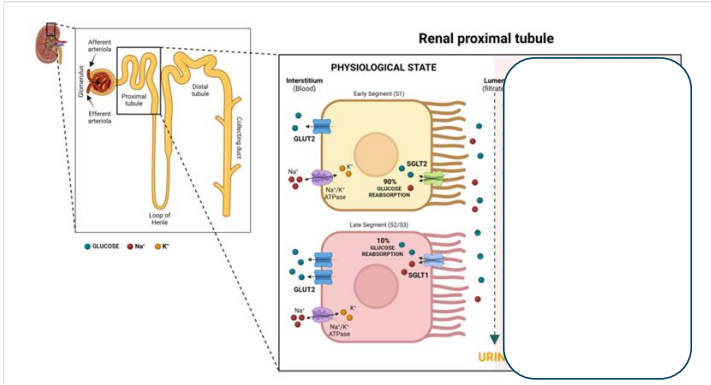
Ahne B. Viteza¹, Sarah M. Cavanagh¹, Bianca T. Cambardil¹ and Marcus V. Machado²

RECEIVED 24 JULY 2023 | REVISED 04 JULY 2024 | ACCEPTED 1 JULY 2024
DOI: 10.3389/fvets.2024.124077

REVIEW ARTICLE

Sodium glucose transporter 2 inhibitors: Will these drugs benefit non-diabetic veterinary patients with cardiac and kidney diseases?

Jonathan Elliott¹ | Mark A. Oyama²



Glucosuria and Natriuresis

- Osmotic diuresis
- Tissue decongestion
- Decreased cardiac preload and work
- Decreased renal epithelial cell work load
- Tubuloglomerular feedback → Decreased intraglomerular pressure reducing proteinuria

Cellular Energetics

- Cellular energy substrate switching
- Ketones bodies
- Invocation of fasting pathways
- Increased cellular efficiency
- Increased autophagy of damaged organelles
- Reduced endoplasmic reticulum stress

Increased Haematocrit and Erythropoietin

- Improved tissue oxygenation
- Improved activity tolerance

CARDIORENAL PROTECTION AND BENEFIT

- **Decreased Inflammation and Oxidative Stress**
Inhibition of TGF-β
Decreased cell injury
Decreased remodeling and fibrosis
Improved systolic and diastolic function
- **Decreased Fibrosis and Remodeling**
Improved systolic and diastolic function
Decreased arrhythmias
- **Neurohormonal Pathways**
Avoidance of overactivation
Coadministration with other neurohormonal mediating drugs

103

Received: 8 November 2022 | Accepted: 15 April 2023
DOI: 10.1111/jvim.16730

STANDARD ARTICLE

Journal of Veterinary Internal Medicine

Open Access

ACVIM

American College of Veterinary Internal Medicine

Safety and effectiveness of the sodium-glucose cotransporter inhibitor bexagliflozin in cats newly diagnosed with diabetes mellitus

Michael J. Hadd¹ | Stephen E. Bienhoff² | Susan E. Little³ | Samuel Geller⁴ | Jennifer Ogne-Stevenson² | Thomas J. Dupree¹ | J. Catharine Scott-Moncrieff⁵

JAVMA

AVMA

Velagliflozin, a once-daily, liquid, oral SGLT2 inhibitor, is effective as a stand-alone therapy for feline diabetes mellitus: the SENSATION study

Ellen N. Behrend, VMD, PhD, DACVIM¹ | Cynthia R. Ward, VMD, PhD, DACVIM²; Victor Chukwu, DrPH³; Audrey K. Cook, BVMS, DACVIM, DECVIM, DABVP⁴; Carla Kroh, Dr med vet⁵; Patty Lathan, VMD, MS, DACVIM⁶; Jacky May, DVM⁷; Thomas Schermerhorn, VMD, PhD, DACVIM⁸; J. Catharine Scott-Moncrieff, VetMB, MS, DACVIM, DECVIM⁹; Rebecca Voth, DVM¹⁰

Received: 7 November 2023 | Accepted: 14 May 2024
DOI: 10.1111/jvim.17124

STANDARD ARTICLE

Journal of Veterinary Internal Medicine

Open Access

ACVIM

American College of Veterinary Internal Medicine

Efficacy and safety of once daily oral administration of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor velagliflozin compared with twice daily insulin injection in diabetic cats

Stijn J. M. Niessen^{1,2} | Hans S. Kooistra³ | Yaiza Forcada^{1,2} | Charlotte R. Bjørnvad⁴ | Balazs Albrecht⁵ | Franziska Roessner⁵ | Esther Herberich⁵ | Carla Kroh⁵

Received: 23 February 2024 | Revised: 7 May 2024 | Accepted: 10 June 2024
DOI: 10.1111/jvp.13466

REVIEW ARTICLE

Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics

WILEY

SGLT2 inhibitor use in the management of feline diabetes mellitus

Audrey K. Cook¹ | Ellen Behrend²

104

Inibidores SGLT-2 em GATOS



• Candidato Ideal?

- PREVIAMENTE SAUDÁVEL
- RECÉM DIAGNOSTICADO DIABÉTICO
- BOM APETITE
- AUSÊNCIA DE "COMORBIDADES IMPORTANTES"
- **NÃO INSULINO-DEFICIENTE**

• Monitorização distinta:

- Cetonas!!!
- Hipoglicemia?
- Reavaliações clínicas
 - 3-5 dias
 - 2, 4 e 8 semanas...

• INTERROMPER → começar insulinoterapia se:

- Cetonas elevadas na primeira semana ou em qualquer momento
- Falta de resposta após algumas semanas
- IRIS 3-4
- Sinais de doenças sistêmicas
- Perda de peso...
- Perda de apetite (se presente antes do diagnóstico, nem considere começar com esta classe de medicamentos)

• CETOACIDOSE DIABÉTICA EUGLICÊMICA

105

Como os SGLT-2i Controlam os Sinais Clínicos?

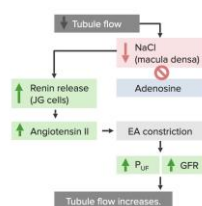
❖ DM → Quanto mais glicose filtrada / maior a reabsorção de Na no TCP

❖ Baixa [Na] TCD

❖ Ativação do Eixo RAA

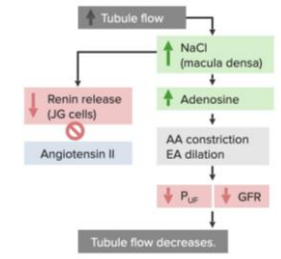
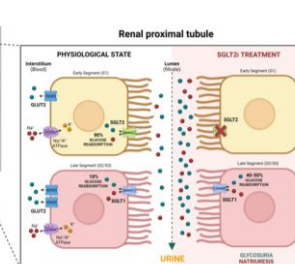
❖ Hiperfiltração Glomerular

(A principal causa da PU)



❖ A inibição da reabsorção de glicose e sódio leva a uma grande [Na] passando pelo TCD

❖ A normalização da glicemia reverte a glicotoxicidade e retoma a secreção de insulina



106

Received: 23 February 2024 | Revised: 7 May 2024 | Accepted: 10 June 2024
DOI: 10.1111/vps.13466

REVIEW ARTICLE

JOURNAL OF
Veterinary Pharmacology and Therapeutics WILEY

SGLT2 inhibitor use in the management of feline diabetes mellitus

Audrey K. Cook¹ | Ellen Behrend²

Dia	Testes	Comentários
2-3	Revisar História Exame Físico Avaliar Cetonas	Apetite fraco, vômito ou letargia → Trocar p/ INSULINA Monitorar atitude, PC e hidratação BOH > 2,4 mmol/L → Trocar p/ INSULINA BOH 1-2,4 Reavaliar em 2-3 dias Cetonúria ou Acetoacetato+ no sangue (tira urina) → Trocar insulina
7	Idem anterior	Idem anterior + Revisar Presença de sinais clínicos de DM (4Ps)
14	Idem anterior	Idem anterior + Espere observar valores < 250 mg/dL Ok continuar com SGLT-2i se gato estiver bem apesar da hiperglicemia
30	Idem anterior	Idem anterior Glicose > 250 mg/dL → considerar Trocar para INSULINA Espere normalização Frutosamina ou melhora de pelo menos 50 umol/L
Cd 3m	Idem anterior	

107



Introduction

• Bexagliflozin and velagliflozin are two Sodium-Glucose Transporter-2 inhibitors (SGLT2i) effective in managing feline diabetes mellitus but are not widely available in all countries.

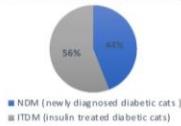
Objectives

• To evaluate the SGLT2i **Dapagliflozin** in feline diabetes mellitus either as monotherapy or in combination with insulin.

Methods

- Retrospective and multicentric study including **27 diabetic cats** (20 neutered males, 7 spayed females; 11.9 ± 3.5 years).
- Grouping:
 - 12 newly diagnosed diabetics (NDM)
 - 15 insulin-treated (ITDM) for 3 to 96 months
 - 14 with glargine 100 U/mL and 1 glargine 300 U/mL
- Initial dapagliflozin doses q 24h:
 - 10 mg (n = 9), 5 mg (n = 13), 2.5 mg (n = 5)
- Monitoring:
 - Blood glucose (glucometer Free Style Optium Neo, Abbott): twice daily
 - CGM (FreeStyle Libre 1 or 2, Abbott): continuous
 - BHB: once daily (week 1), then every 48–96 hours
- Definition of normoglycemia:
 - Glucose consistently < 180 mg/dL
- Dose adjustment based on response:
 - In hypoglycemia (< 60 mg/dL): reduced dose or frequency.

NDM vs. ITDM Diabetic Cats Treated with Dapagliflozin



Dapagliflozin as Once-Daily therapy for Feline Diabetes Mellitus

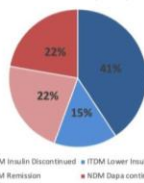
Viviani de Marco¹, Archivaldo Reche Junior², Gabrieli Américo da Silva³, Denise Simões³, Gabriela Pinheiro T. Moreno³, Caroline Gonçalves¹, Flávia Tavares⁴, Chen Gilar⁵

¹VetUnity Specialties, SP, Brazil; ²Vet Masters Specialties Clinic, SP, Brazil; ³FMVZ, University of São Paulo, Brazil; ⁴E+Vet, RJ, Brazil; ⁵University of Florida, FL, USA.

Conclusions and Clinical Relevance

In our cohort, dapagliflozin induced normoglycemia in over 90% of diabetic cats and enabled insulin discontinuation in most insulin-treated cases, with remission achieved in newly diagnosed patients. These findings support the current evidence base suggesting that SGLT2 inhibitors represent a promising alternative to insulin in selected feline diabetic patients, although careful patient selection, individualized dosing, and close monitoring are essential to minimize risks such as hypoglycemia and euglycemic diabetic ketoacidosis.

Response to Dapagliflozin in Newly Diagnosed (NDM) and Insulin-Treated (ITDM) Diabetic Cats



Results

- Normoglycemia achieved in 92.6% of cats within 30 days.
- Insulin adjustments in ITDM group:
 - Reduced (n = 4/15)
 - Discontinued (n = 11/15) within 14 days
- Dapagliflozin discontinued in 9 cats:
 - 6 due to remission (ND group)
 - 1 due to severe hypoglycemia (IT group)
 - 2 due to euglycemic DKA (IT group)
- Remaining 18 cats:
 - Individualized dosing (2.5 mg twice weekly to 5 mg every 24 hours)
 - Follow-up: 3–12 months
- Clinical outcomes:
 - 25 cats (92.6%) – full resolution of clinical signs
 - 2 cats – partial resolution (due to comorbidities: Hypersomatotropism and Cushing syndrome)

Discussion

- The results of this study are consistent with previously published data on the use of other SGLT2 inhibitors in feline diabetes mellitus.
- Scott-Moncrieff et al. (2022) demonstrated that bexagliflozin monotherapy led to glycemic control and clinical improvement in the majority of newly diagnosed diabetic cats, with remission occurring in 18% of cases.
- Similarly, Behrend et al. (2023) reported that velagliflozin was effective in achieving normoglycemia and improving clinical signs in insulin-naïve cats, with minimal adverse effects.

Email: vivianidemarco@gmail.com



Scan to
Download all abstract details



The authors declare no conflicts of interest related to this study
TM-BR-25-0057

108

Remissão DIABÉTICA em Gatos

❖ **ALIVE/ESVE** – Paciente previamente diagnosticado com DM de acordo com critérios ALIVE que interrompe terapia com insulina exógena e não mostra sinais de recidiva nas próx. 4 semanas

❖ Glicemia entre 60-120 mg/dL sem uso de insulina - *Definition under review*

➤ Cerca de 20 até > 80% dos pacientes cf estudo...

4 a 6 semanas normalmente ou mais...

Quem tem mais chances??

- Começo tratamento precoce
- Dieta pobre em CHO e rica em proteínas
 - Secundário a corticoide
 - Ausência de neuropatia
- Mais velhos (progressão mais lenta) Zini et al., 2010
 - Mais jovens... Gottlieb et al., 2024
- Menor colesterol ao diagnóstico
- Menor Glicemia ao diagnóstico
- Mais obesos (diagnóstico recente)
- Raça Sagrado da Birmânia

109

The Veterinary Journal 202 (2014) 208–221

Contents lists available at ScienceDirect

The Veterinary Journal

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tvj

ELSEVIER

CrossMark

Review

Systematic review of feline diabetic remission: Separating fact from opinion

Ruth Gostelow ^{a,*}, Yaiza Forcada ^a, Thomas Graves ^{b,1}, David Church ^a, Stijn Niessen ^{a,c}

^a Department of Clinical Sciences and Services, The Royal Veterinary College, Hawkshead Lane, Hatfield, Hertfordshire AL9 7TA, UK
^b Department of Veterinary Clinical Medicine, University of Illinois, 1008 W. Hazelwood Drive, Urbana, IL 61802, USA
^c Institute for Cellular Medicine, Diabetes Research Group, Newcastle Medical School, Newcastle-upon-Tyne, Tyne and Wear NE2 4HH, UK

ARTICLE INFO

Article history:
Accepted 15 August 2014

Keywords:
Cat
Diabetes mellitus
Evidence
Bias
Transient

ABSTRACT

It is increasingly recognised that diabetic remission is possible in the cat. This systematic review, following Cochrane Collaboration (CC) guidelines, critically appraises the level of evidence on factors influencing remission rate and factors predicting remission. A systematic online, bibliographic search and reference list examination was conducted. A level of evidence was assigned to each identified article by five internists using the Newcastle–Ottawa Scale for follow-up, cohort, case-series and case-control studies, the CC's risk of bias tool for trials and the Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group risk of bias criteria for before and after trials. Twenty-two studies were included in the review, assessing influence of pharmaceutical intervention (n = 14) and diet (n = 4), as well as diagnostic tests (n = 9) and feline patient characteristics (n = 5) as predictors of remission.

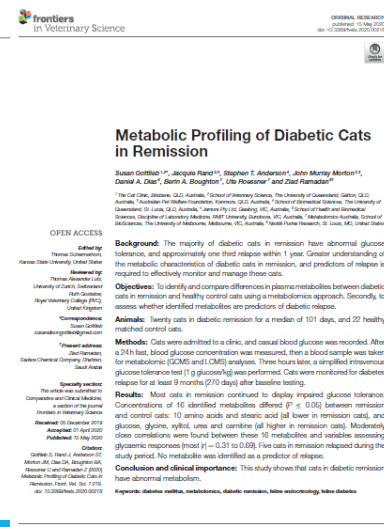
The current level of evidence was found to be moderate to poor. Common sources of bias included lack of randomisation and blinding among trials, and many studies were affected by small sample size. Failure to provide criteria for the diagnosis of diabetes, or diabetic remission, and poor control of confounding factors were frequent causes of poor study design. Addressing these factors would significantly strengthen future research and ultimately allow meta-analyses to provide an excellent level of evidence. No single factor predicts remission, and successful remission has been documented with a variety of insulin types and protocols. Dietary carbohydrate reduction might be beneficial, but requires further study. A lack of well-designed trials prevents reliable remission rate comparison. Factors associated with remission resemble those in human medicine and support the hypothesis that reversal of glucotoxicity is a major underlying mechanism for feline diabetic remission.

© 2014 Elsevier Ltd. All rights reserved.

110

Suspeitando de Remissão...

- Detecção de glicemia <70mg/dL,
 - Crise de hipoglicemia,
 - Glicosúria negativa,
 - Fructosamina <300 mmol/L (com albumina normal)
-
- Redução de 0,5 a 1U gradualmente (Gatos) ou 25-50% (Cadelas Pós-OSH)
 - Manter insulina sid antes de suspender totalmente
 - Considerar Glargina 300U nesta etapa (gatos) ou degludec (cães)
 - Manter dieta restrita em CHO e rica em Proteínas!
 - Se após retirada da insulina glicemia >180 mg/dL retomar insulinoterapia



Mensagens para Casa!

Diabetes é uma condição clínica resultante de múltiplas etiologias e não uma doença específica

O tratamento deve ser individualizado

Novas insulinas ajudam a promover um controle mais flexível para os donos

O controle dos sinais clínicos segue sendo o mais importante, apesar de novas tecnologias de monitorização de glicemia

Os inibidores de SGLT2 são promissores em veterinária



 @Alan.Pöppl
 @Alan.Pöppl
 alan.poppl@ufrgs.com
 @endocrinohcv_ufrgs
 www.ufrgs.br/petendocrine

Obrigado pela
Atenção!

