



**ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

Artigo de revisão

**Velagliflozina, uma nova abordagem no controlo da Diabetes *Mellitus* em gatos**

Ana Carolina Duarte Neves Rogeiro

**Coimbra, novembro 2025**



**ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

Artigo de revisão

**Velagliflozina, uma nova abordagem no controlo da Diabetes *Mellitus* em gatos**

**Coimbra, novembro 2025**

Ana Carolina Duarte Neves Rogeiro

Constituição do Júri

Presidente do Júri: Professora Doutora Anabela

Maduro de Almeida Francisco

Arguente: Professor Doutor Hugo Corte-Real Vilhena

Orientador: Professora Doutora Diana Jurado Serra

Trabalho realizado sob a orientação da

Professora Doutora

Ana Catarina Figueira



Dissertação do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Escola  
Universitária Vasco da Gama



**Dedicatória**

À minha Luna!



## Agradecimentos

Mãe, Pai, consegui!!

Depois de seis duros e intensos anos, aqui estou eu a fazer, o que para mim, era a maior meta que tinha pela frente. Não foi um caminho fácil, teve momentos duros, mas também momentos muito felizes e hoje, olhando para trás valeu tudo a pena. Obrigada a todos os que há 7 anos me disseram “vai, nunca é tarde, todos deviam ter a coragem de seguir os sonhos como estás a fazer”.

À Covilhã e aos meus Covilhocos, serão sempre a minha casa, obrigada aos meus amigos, que me enchem o coração todos os fins de semana que vou a casa, por todas as mensagens que trocamos e por todas as vezes que me obrigaram a largar os livros para ir beber um “café”. Que assim seja sempre, e que venham de lá muitas abaladiças e muitos encontros com os meus, obrigada Mimi, Tatxi, Andreia, Carlota, Bia, Gustavo, Miraldes, Teresa, Pedro, Leo, Nico, Francisco, Dede, Ogima, Flo, Luís, Afonso e todos os outros que me acompanham diariamente e me deram sempre força para acreditar que era capaz.

Um muito obrigada a Coimbra por todos os momentos felizes que me proporcionou e por ser casa durante 6 anos, levo comigo este curso e tantas pessoas que vou levar no coração, desde professores, amigos, colegas e tantas histórias para contar e momentos para recordar! Tive a oportunidade de trabalhar com médicos veterinários que para além de mestres se tornaram exemplos e verdadeiros amigos. Quero agradecer a todos os professores que tornaram isto possível, em especial agradecer aqueles que mais se tornaram exemplos a seguir, o professor Hugo Vilhena e a professora Ana Catarina Figueira, que para além de ser um exemplo de professora e médica veterinária, me ajudou, orientou nesta reta final e me acalmou tantas vezes neste momento difícil, obrigada professora.

Durante estes 6 anos fiz amigos que se tornaram família, obrigada à Alice, Joana, Marta, Maria, Melanie, Luísa, Tiago, Pedro, Beatriz por todos os momentos que vivemos juntos! Obrigada aos meus póneis (Joel, Alisson, Luísa e Miguel) porque este curso não se faz só com livros, mas também com um belo copo de cerveja na mão e um shot na outra! Ao Miguel por ser o meu ombro amigo. À minha madrinha de curso, a Joana um obrigado enorme por seres mais que um exemplo, uma verdadeira amiga para a vida, por muitas mais horas de chamadas e festas juntas! Por fim obrigada às minhas Ineses, a minha companheira de casa (Inês casa) e a minha companheira de aventuras e de vida (Inês Panamá).

Obrigada a minha família por todas as consultas que me obrigaram a dar mesmo sem curso, por todos os fins de semana juntos e por acreditarem em mim.

Ao meu Tiago, merece um especial obrigado, por sempre acreditar em mim, pelo teu ombro todos os dias, pela boa disposição constante e por todos os sorrisos que me arrancas diariamente. Obrigada por todo o amor que me dás, que me levantes o animo e que acredites sempre em mim. Sou tão agradecida por te ter, vieste dar música e cor à minha vida.

Obrigada ainda a minha família de 4 patas, a ti Luna que me fizeste escolher este curso e por teres sido a melhor companheira de sempre, serás sempre a melhor cadela do mundo. Ao meu Benny por ser o melhor cão de sempre, o mais amigo e mais fofo dos cães. E aos meus mais recentes bebes, Caju e Jubas por me darem cabo da cabeça e por me obrigarem a descansar da tese de duas em duas horas e porque mesmo assim são os mais lindos, obrigada dupla Cajubas, são maravilhosos.

O maior agradecimento vai para os meus pais, o meu irmão e o meu Afonso, sem eles nada disto seria possível, se há quem acredite em mim são eles. Sou uma filha mais que sortuda por ter os pais que tenho como exemplo! Obrigada ao meu irmão que mesmo me chateando a cabeça todos os dias é, mesmo assim, o melhor irmão do mundo. Quero muito agradecer a família que tenho e por todas as noites me darem um sorriso nas nossas eternas chamadas!

## ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS .....	VIII
ÍNDICE DE TABELAS .....	IX
LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS .....	X
RESUMO.....	2
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>3</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>4</b>
<b>2. DIABETES MELLITUS EM FELINOS .....</b>	<b>6</b>
2.1. A INSULINA.....	6
2.2. CLASSIFICAÇÃO DA DIABETES MELLITUS.....	7
2.3. ETIOLOGIA.....	9
2.4. FATORES DE RISCO.....	11
2.5. SINAIS CLÍNICOS .....	12
2.5.1. Cetoacidose diabética.....	14
2.6. EXAMES LABORATORIAIS .....	14
2.7. CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO.....	16
2.8. TRATAMENTO CONVENCIONAL .....	17
2.9. PROGNÓSTICO .....	20
2.10. OPCÕES TERAPÊUTICAS .....	21
<b>3. UMA NOVA ABORDAGEM TERAPÊUTICA NA DIABETES MELLITUS FELINA .....</b>	<b>21</b>
3.1 MECANISMO DE AÇÃO DOS TRANSPORTADORES DA GLICOSE.....	22
3.2 INIBIDORES DOS CO-TRANSPORTADORES SÓDIO GLUCOSE .....	24
3.2.1 <i>Velagliflozina</i> .....	27
3.2.1.1 Mecanismo de ação da <i>Velagliflozina</i> .....	27
3.2.1.2 Forma de administração .....	28
3.2.1.3 Animais elegíveis para o tratamento com <i>velagliflozina</i> .....	28
3.2.1.4. Impacto e eficácia da <i>velagliflozina</i> como terapêutica da diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 em felinos.....	30
3.2.1.5. Efeitos adversos no uso da <i>velagliflozina</i> .....	31
3.2.1.6. Maneio nutricional.....	32

3.2.1.7. Monitorização da diabetes.....	33
3.2.1.8. Remissão diabética .....	33
3.2.1.9. Efeito pleiotrópico da velagliflozina.....	34
<b>4. CONCLUSÕES.....</b>	<b>38</b>
<b>5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>39</b>



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Comparação entre os GLUT (facilitadores do transporte de glucose) (A) e os SGLT (co-transportadores sódio-glicose) (B).....	23
Figura 2 Papel do SGLT2 e do SGLT1 na reabsorção da glucose nos túbulos renais proximais, num animal saudável.....	24
Figura 3: Papel do SGLT2 e do SGLT1 na reabsorção da glucose nos túbulos renais proximais com e sem inibição do SGLT2.....	26
Figura 4: Mecanismo de ação da velagliflozina a nível renal .....	28
Figura 5: Fluxograma representativo dos possíveis efeitos pleiotrópicos dos inibidores SGLT-2.....	36

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 : Sinais clínicos da diabetes <i>mellitus</i> e a sua patogenia .....	13
Tabela 2 : Critério de Diagnóstico ALIVE da diabetes <i>mellitus</i> em gatos .....	17
Tabela 3 : Análise das diferentes insulinas usadas na terapêutica da diabetes <i>mellitus</i> em gatos .....	18
Tabela 4 : Critérios de avaliação da aptidão para o tratamento com Velagliflozina .....	30

## LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

AGL: Ácidos gordos livres

ALIVE: Linguagem de concordância em endocrinologia veterinária (do Inglês *Agreeing Language in Veterinary Endocrinology*)

BGC: Concentração de glucose no sangue (do Inglês *Blood Glucose Concentration*)

BHB: Beta-Hidroxibutirato

CAD: Cetoacidose diabética

Células  $\beta$ : Células Beta

Cmax: Concentração plasmática máxima

DM: Diabetes *Mellitus*

DM2: Diabetes *Mellitus* tipo 2

DRC: Doença renal crónica

ESVE: Sociedade Europeia de Endocrinologia Veterinária (do Inglês *European Society of Veterinary Endocrinology*)

UE: União Europeia

FDA: Administração de alimentos e medicamentos (do inglês *Food and Drug Administration*)

fPLI: Imunorreatividade da lipase pancreática felina (do inglês *Feline Pancreatic Lipase Immunoreactivity*)

GH: Hormona de crescimento (do inglês *Growth Hormone*)

iSGLT2: Inibidores do co-transportador sódio-glucose 2 (do inglês *Inhibitors Sodium-Glucose Cotransporter-2*)

IDDM: Diabetes *Mellitus* insulino-dependentes (do inglês *Insulin Dependent Diabetes Mellitus*)

IGF-1: Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (do inglês *Insulin-like growth factor 1*)

IRIS: Sociedade Internacional de Interesse Renal (do inglês *International Renal Interest Society*)

NIDDM: Diabetes *Mellitus* não insulino-dependentes (do Inglês *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus*)

OMS: Organização Mundial de Saúde

PA: Pressão arterial

PD: Polidipsia

PF: Polifagia

PU: Poliúria

PZI: Protamina-zinco insulina

QoL: Qualidade de vida (do inglês *Quality of Life*)

SCE: Sociedade de Endocrinologia Comparada (do inglês *Society of Comparative Endocrinology*)

SGLT2: Co-transportador sódio-glicose 2 (do inglês *Sodium-Glucose Cotransporter-2*)

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona

TFG: Taxa filtração glomerular

T4: Hormona tiroxina

## Velagliflozina, uma nova abordagem no controlo da Diabetes *Mellitus* em gatos

Ana Carolina Rogeiro <sup>a</sup>, Ana Catarina Figueira <sup>a, b, c</sup>

<sup>a</sup> Escola Universitária Vasco da Gama, Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal ([carolina\\_rogeiro@hotmail.com](mailto:carolina_rogeiro@hotmail.com), [ana.figueira@euvvg.pt](mailto:ana.figueira@euvvg.pt))

<sup>b</sup> Onevet Hospital Veterinário Universitário de Coimbra, Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal

<sup>c</sup> Centro de Investigação Vasco da Gama (CIVG), Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal

## RESUMO

Entre as doenças endócrinas que afetam os gatos, a Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) destaca-se como a mais prevalente. Caracteriza-se por hiperglicemia persistente resultante de uma combinação entre resistência periférica à insulina e disfunção progressiva das células  $\beta$  pancreáticas. Esta forma de diabetes está frequentemente associada a fatores de risco como obesidade, idade avançada, sedentarismo e predisposição genética. Os sinais clínicos mais comuns incluem poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso. Quando não controlada, a DM2 pode evoluir para complicações graves como cetoacidose diabética, neuropatia periférica ou infecções recorrentes, comprometendo significativamente a qualidade de vida e a sobrevivência do animal. O diagnóstico e o tratamento precoces são, por isso, essenciais para melhorar o prognóstico e o bem-estar do gato e do seu tutor.

Nos últimos anos, a insulinoterapia tem sido a base do tratamento, embora represente um desafio significativo para tutores, devido à necessidade de administração injetável diária e de monitorização rigorosa contínua, o que contribui para elevados índices de eutanásia no primeiro ano pós-diagnóstico.

A velagliflozina, um inibidor seletivo do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2), aprovada recentemente na União Europeia para o tratamento da DM2 felina, surge como uma abordagem terapêutica inovadora e independente da insulina. Este fármaco, de administração oral única diária, promove a obtenção da euglicemia através da glicosúria. Esta via terapêutica demonstrou, em estudos recentes, melhorias significativas no controlo glicémico, nos sinais clínicos e na qualidade de vida de gatos diabéticos não cetónicos, com uma taxa de resposta superior a 80%.

Contudo, a terapêutica com velagliflozina não está isenta de riscos. A sua utilização não é uma escolha adequada para todos os felinos diabéticos exige uma seleção criteriosa dos pacientes e acompanhamento veterinário contínuo, especialmente nas fases iniciais do tratamento. O seu uso deve integrar uma abordagem multimodal que inclua manejo nutricional, monitorização laboratorial e envolvimento ativo dos tutores. Para além do controlo glicémico, destaca-se ainda os seus efeitos pleiotrópicos com benefícios cardiovasculares, renais e metabólicos, posicionando-se como uma futura terapêutica promissora noutras áreas da medicina veterinária.

**Palavras-chave:** Diabetes *Mellitus*, hiperglicemia, inibidores do cotransportador sódio-glicose 2, velagliflozina, gatos

## ABSTRACT

Among the endocrine diseases that affect cats, type 2 Diabetes *Mellitus* (DM2) stands out as the most prevalent. It is characterized by persistent hyperglycemia resulting from a combination of peripheral insulin resistance and progressive dysfunction of pancreatic  $\beta$  cells. This form of diabetes is often associated with risk factors such as obesity, advanced age, sedentary lifestyle and genetic predisposition. The most common clinical signs include polyuria, polydipsia, polyphagia, and weight loss. When uncontrolled, DM2 can progress to serious complications such as diabetic ketoacidosis, peripheral neuropathy or recurrent infections, significantly compromising the animal's quality of life and survival. Early diagnosis and treatment are therefore essential to improve the prognosis and well-being of both the cat and its owner.

In recent years, insulin therapy has been the basis of treatment, although it poses a significant challenge for owners due to the need for daily injections and continuous, rigorous monitoring, which contributes to high euthanasia rates in the first year after diagnosis.

Velagliflozin, a selective sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (iSGLT2), recently approved in the European Union for the treatment of feline DM2, has emerged as an innovative, insulin-independent therapeutic option. This once-daily oral medication promotes euglycemia through glycosuria. This therapeutic approach has shown significant improvements in glycemic control, clinical signs, and quality of life in non-ketonuric diabetic cats in recent studies, with a response rate of over 80%.

However, velagliflozin therapy is not without risks. Its use is not suitable for all diabetic cats and requires careful patient selection and continuous veterinary monitoring, particularly in the early stages of treatment. Its administration should be part of a multimodal approach that includes nutritional management, laboratory monitoring and active involvement of owners. In addition to glycemic control, its pleiotropic effects such as cardiovascular, renal and metabolic benefits are also noteworthy, positioning it as a promising future therapy in other areas of veterinary medicine.

**Key words:** cats, diabetes *mellitus*, hyperglycemia, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, velagliflozin

## 1. INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* (DM) é um distúrbio endócrino comum na espécie felina que se caracteriza pela incapacidade total ou relativa das células beta (células  $\beta$ ) pancreáticas produzirem e secretarem insulina e/ou pela ação deficiente desta nos tecidos. Assim, impossibilita a utilização de glicose pelo organismo, ocorrendo como consequência a hiperglicemia persistente (Rand and Martin, 2001; Gottlieb and Rand, 2018).

Nos gatos, a diabetes *mellitus* tipo 2 é a mais comum (Gottlieb and Rand, 2018) e, nesta, a quantidade de insulina secretada pelo animal não é a suficiente para manter a euglicemia (Bergomi *et al.*, 2022). Se não forem mantidos os valores de glicemia através de insulina exógena, os gatos afetados por esta patologia, entram num estado de hiperglicemia persistente, levando ao aparecimento de sinais clínicos (Gottlieb and Rand, 2018). A rápida progressão dos sinais associados à glicotoxicidade levam ao aparecimento de um estado de cetoacidose diabética (CAD), com acidose metabólica, hiperglicemia, glicosúria, cetonemia, cetonúria e risco de morte (Rudloff, 2017; Bergomi *et al.*, 2022).

A insulinoterapia constitui o pilar fundamental no tratamento da DM felina, com esquemas terapêuticos que geralmente exigem a administração de insulina injetável a cada 12 ou 24 horas. No entanto, este regime tem-se revelado uma barreira significativa para a adesão ao tratamento por parte dos tutores (Gilor *et al.*, 2021). O impacto psicológico e social da DM e o regime de tratamento diário relativamente complexo podem afetar negativamente a qualidade de vida (QoL), tanto do animal quanto do tutor (Niessen *et al.*, 2017). É de notar que 1 em cada 10 gatos com diabetes *mellitus* é eutanasiado (Niessen *S et al.*, 2010; Niessen *et al.*, 2017). Um medicamento independente da insulina que diminuísse a hiperglicemia e aumentasse a sensibilidade à insulina seria uma melhoria importante no tratamento da diabetes em gatos (Hoenig *et al.*, 2017). Assim, seria desejável conceber protocolos e novas opções de tratamento para a DM em gatos, com menos impacto da QoL dos tutores e dos gatos (Niessen *et al.*, 2017).

O uso de hipoglicemiantes orais, como os inibidores do co-transportador sódio-glicose tipo 2 (iSGLT2), mostrou-se promissor no tratamento da DM tipo 2 em gatos, pois reduz a glicemia de forma segura e sem causar hipoglicemia (Hoenig *et al.*, 2017). Estes, ao promoverem a excreção renal de glicose, reduzem a hiperglicemia, sem estimular a secreção de insulina. Além disso, ao ser administrado oralmente, uma vez ao dia, promove uma melhoria no vínculo humano-animal, porque elimina a terapêutica à base de injeções (Behrend *et al.*, 2024), sendo preferível para a maioria dos tutores (Cook and Behrend, 2025).

A velagliflozina, um iSGLT2 de administração oral, autorizado pela primeira vez na União Europeia (UE) em novembro de 2023 (Boehringer Ingelheim, 2024), é um medicamento promissor que pode ser utilizado em gatos diabéticos. Este fármaco melhora os sinais clínicos e a hiperglicemia de forma semelhante à insulinoterapia. Além disso, a reversão da glicotoxicidade pode permitir que as células  $\beta$  recuperem e que os gatos entrem em remissão (Hoenig *et al.*, 2017). Apresenta-se assim como um avanço terapêutico, particularmente para tutores que enfrentam dificuldades com a insulinoterapia, no entanto, exige seleção rigorosa de pacientes e monitorização próxima para mitigar os riscos associados (Behrend *et al.*, 2024). Esta terapêutica inovadora demonstrou ser segura e eficaz como terapêutica única em gatos diabéticos recém diagnosticados e sob insulinoterapia prévia (Niessen *et al.*, 2024).

## 2. DIABETES MELLITUS EM FELINOS

A diabetes *mellitus* é das endocrinopatias mais frequentemente diagnosticadas em gatos (Rand *et al.*, 2004). Consiste numa síndrome metabólica caracterizada por hiperglicemia persistente, que ocorre pela deficiência relativa ou absoluta de insulina secretada pelas células  $\beta$  pancreáticas ou pela incapacidade desta hormona exercer os seus efeitos metabólicos levando a hiperglicemia (Rand, 2013; Manhães *et al.*, 2022; Niessen *et al.*, 2022). A deficiência de insulina compromete a utilização de glicose pelos tecidos periféricos e estimula processos catabólicos como a degradação de proteínas e lípidos, além de intensificar a glicogenólise hepática e a gluconeogénese, culminando na acumulação de glicose na circulação, ou seja, hiperglicemia (Hatting *et al.*, 2018). Este estado de hiperglicemia persistente conduz a glicotoxicidade de vários graus, um efeito secundário da hiperglicemia crónica, cuja fisiopatologia envolve mecanismos celulares ainda não totalmente esclarecidos, mas em que o stresse oxidativo e as citocinas inflamatórias são apontados como fatores determinantes nesse processo (Nelson and Maggiore, 2020). A glicotoxicidade pode inicialmente ser reversível, mas quando a hiperglicemia é prolongada ou severa, pode provocar danos irreversíveis nas ilhotas pancreáticas, com comprometimento progressivo da função das células  $\beta$  (Bergomi *et al.*, 2022).

### 2.1. A INSULINA

A insulina é uma hormona anabólica, produzida e excretada nas ilhotas de *Langerhans* do pâncreas, mais especificamente nas células  $\beta$  e atua em vários tecidos-alvo, incluindo o fígado, o músculo e o tecido adiposo, regulando o nível de glicose no sangue (Appleton, Rand and Sunvold, 2001). A insulina regula numerosos processos metabólicos através da ligação a recetores de superfície celular de elevada afinidade (Reusch, 2015), estimulando a síntese proteica e lipídica e inibindo a degradação de proteínas e a lipólise (Patti and Kahn, 1998). A atividade das enzimas que regulam respostas metabólicas, como a síntese de glicogénio, a glicogenólise, a gluconeogénese e a lipogénese, é controlada através de mecanismos de sinalização intracelular a jusante do recetor de insulina (Satoh, 2014).

Quando a insulina se liga ao seu recetor presente nas células dos tecidos-alvo, existem alterações conformacionais no recetor responsáveis pela ativação de diversas vias. Estas vias de sinalização resultam na translocação dos transportadores de glicose (GLUT) para a membrana das células, aumentando assim a captação de glicose para o interior das células. Estas alterações permitem a diminuição da hiperglicemia, estimulam a síntese de glicogénio e proteínas, inibem a produção

hepática de glicose e ainda regulam o metabolismo lipídico e o crescimento celular (Patti and Kahn, 1998).

Em indivíduos saudáveis, esta ativação ocorre principalmente no músculo esquelético, pelo que apenas uma pequena parte da glicose é utilizada pelo tecido adiposo (Satoh, 2014). Quando existem defeitos genéticos ou adquiridos na expressão, estrutura ou sinalização do recetor de insulina, ocorre resistência à insulina, dificultando a sua ação, desenvolvendo-se hiperglicemia e favorecendo o desenvolvimento de DM2 (Patti and Kahn, 1998). A obesidade provoca a perda de sensibilidade à insulina nos tecidos alvo, um fenómeno conhecido como resistência à insulina (Satoh, 2014).

A DM tipo 2 é caracterizada não só pela resistência a insulina, mas também pela disfunção progressiva das células beta pancreáticas (Patti and Kahn, 1998). A capacidade de secretar insulina é considerada de base genética, mas é influenciada por diversos fatores que afetam negativamente a função e o número das células  $\beta$ , como a deposição de amiloide, a pancreatite e a hiperglicemia persistente (Rand and Martin, 2001). A exposição prolongada a níveis elevados de glicose pode causar glicotoxicidade, que prejudica a função das células  $\beta$  pancreáticas e interfere nas vias de sinalização da insulina, agravando a resistência à insulina (Patti and Kahn, 1998).

Evidências de estudos *in vitro* demonstraram que depósitos da substância amiloide nas células pancreáticas são citotóxicas e podem desencadear apoptose das células, fornecendo assim uma potencial ligação patogénica entre a amilóide dos ilhéus e a destruição de células  $\beta$  na DM felina (T.D. O'Brien, 2002). A diminuição da secreção de insulina resulta da perda de células  $\beta$  e da redução da função das células remanescentes (Rand and Martin, 2001).

Tanto a resistência à insulina como a disfunção das células  $\beta$  na libertação de insulina promovem uma menor captação de glicose pelas células, aumento da produção hepática de glicose e, conseqüentemente um aumento do nível de glicose no sangue (Patti and Kahn, 1998). A hiperglicemia resulta, em parte, da redução da entrada de glicose no músculo, no tecido adiposo e no fígado, e da sua produção hepática por ativação da gluconeogénese e glicogenólise (Reusch, 2015).

## 2.2. CLASSIFICAÇÃO DA DIABETES MELLITUS

A classificação atual em medicina veterinária baseia-se nos diferentes tipos de diabetes em humanos e no mecanismo envolvido na falha das células  $\beta$  pancreáticas (Gottlieb and Rand, 2018). O sistema de classificação atual divide a diabetes *mellitus* em quatro categorias, são elas a DM tipo 1,

DM tipo 2, DM gestacional e outros tipos específicos de DM, secundários a outras patologias (American Diabetes Association, 2014).

Em gatos foi descrita como causa de DM1 a infiltração linfocitária das ilhotas de Langerhans do pâncreas, em conjunto com amiloidose e vacuolização. Contudo, estes achados histológicos são pouco comuns e a presença de anticorpos contra células  $\beta$  e insulina foi apenas demonstrada em alguns felinos (Hoenig, Reusch and Peterson, 2000), evidenciando que a DM1 de etiologia imunomediada parece ser rara nestes animais (Nelson and Maggiore, 2020).

A diabetes *mellitus* tipo 2, anteriormente conhecida como diabetes não insulino dependente (NIDDM) ou de início na idade adulta, apresenta-se como a forma mais comum em gatos (Nelson and Reusch, 2014) representando cerca de 80% a 95% dos casos felinos (Rand and Marshall, 2005). Caracteriza-se por um estado de resistência periférica à insulina, associado a uma disfunção progressiva das células  $\beta$  pancreáticas, tornando-as incapazes de suprimir as necessidade de insulina para manter a euglicémia (Gottlieb and Rand, 2018). A resistência à insulina torna os tecidos periféricos como fígado, musculo e tecido adiposo menos sensíveis a ação da insulina. Isso leva a uma necessidade aumentada de produção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas. Com o tempo, as células  $\beta$  do pâncreas tornam-se incapazes de compensar a resistência à insulina, levando à deficiência relativa de insulina (Nelson and Reusch, 2014; Gottlieb and Rand, 2018).

Histologicamente, as alterações mais prevalentes em gatos com DM2 incluem amiloidose específica das ilhotas pancreáticas, degeneração vacuolar das células  $\beta$  e ainda uma redução de células  $\beta$  (Nelson and Maggiore, 2020). Mecanismos celulares como a redução da expressão genética da insulina, a diminuição da capacidade de proliferação das células  $\beta$  e a morte celular progressiva contribuem para o agravamento do quadro. A hiperglicemia crônica perpetua este ciclo disfuncional, promovendo um decréscimo contínuo na secreção de insulina e agravando o quadro glicêmico (Gottlieb and Rand, 2018).

A diabetes gestacional não foi relatada em gatos (Nelson and Reusch, 2014), tratando-se de uma forma de intolerância à glicose que surge durante a gestação e, na maioria dos casos, desaparece após o parto (Rand *et al.*, 2004). Está associada a uma redução da sensibilidade à insulina provocada por alterações hormonais, como a elevação da progesterona, que estimula a produção da hormona de crescimento pelas glândulas mamárias, causando uma resistência à insulina. Esta condição pode também ocorrer durante o diestro (justificado também pelo aumento da progesterona), sendo por

isso mais frequente nessa fase (Rand, 2020). Se a diabetes persistir após o fim da gestação ou do diestro, deve ser reclassificada como diabetes tipo 1 ou tipo 2 (Rand *et al.*, 2004).

Relativamente aos outros tipos específicos de diabetes *mellitus* em felinos englobam causas menos comuns, como a destruição das ilhotas pancreáticas por pancreatite ou neoplasia. Embora a pancreatite esteja presente em até 60% dos gatos diabéticos, geralmente não é, por si só, suficiente para originar a doença, mas pode contribuir para a perda de células  $\beta$  e influenciar negativamente a possibilidade de remissão. Adicionalmente, formas secundárias de diabetes podem surgir devido a resistência marcada à insulina, frequentemente associada a endocrinopatias como acromegalia ou hiperadrenocorticismismo (Síndrome de *Cushing*). Nestes casos, observa-se uma diabetes de difícil controlo, mesmo com doses elevadas de insulina (Gottlieb and Rand, 2018).

### 2.3. ETIOLOGIA

A gravidade da resistência à insulina e da amiloidose presente no pâncreas determina se a condição será insulino dependente ou não insulino dependente. A destruição total das ilhotas de *Langerhans* resulta em diabetes *mellitus* dependente de insulina (IDDM). Na diabetes tipo 1, há uma lesão geral e inespecífica das células  $\beta$ , a autoimunidade propaga a destruição contínua das células, impedindo a sua regeneração após a lesão. O principal fator desencadeante é a pancreatite (Reusch, 2015; Nelson and Maggiore, 2020). O resultado final é a perda da função das células  $\beta$ , levando a uma deficiência de insulina no sangue, ao comprometimento do transporte de glicose circulante para a maioria das células, ao aumento da produção hepática de glicose e à glicogenólise. Estas alterações contribuem para desenvolvimento de níveis elevados de glucose no sangue e, conseqüentemente de desenvolvimento da diabetes. A perda de função das células  $\beta$  é irreversível em animais com diabetes tipo 1 e é necessária uma terapia com insulina ao longo da vida do animal, para manter a euglicemia (Rehman *et al.*, 2020).

A diabetes tipo 2 é caracterizada por dois defeitos, nomeadamente a resistência à insulina e a deficiência relativa de insulina devido à disfunção das células  $\beta$  (por oposição à deficiência absoluta na diabetes tipo 1) (Reusch, 2015). Animais com capacidade moderada de secreção de insulina podem não desenvolver diabetes, desde que a exigência secretória permaneça baixa. No entanto, a presença simultânea dos fatores de risco, impõe uma maior necessidade de secreção compensatória de insulina e quando esta excede a capacidade funcional das células  $\beta$ , ocorre hiperglicemia persistente e conseqüentemente DM2 (Fracassi, Tardo and Kooistra, 2020). A hiperglicemia é um fator adicional,

que tem um efeito negativo na função e sobrevivência das células  $\beta$  nos gatos, um fenômeno conhecido como toxicidade da glicose ou glicotoxicidade (Nelson and Reusch, 2014).

A exigência contínua de elevada secreção de insulina ao longo da vida é apontada como um fator contribuinte para a falência progressiva das células  $\beta$ , possivelmente devido a um processo de exaustão celular ainda pouco compreendido. Além disso, dietas hiperenergéticas e ricas em carboidratos altamente digeríveis têm sido associadas ao aumento da secreção de insulina, agravando a disfunção pancreática e favorecendo a progressão da DM tipo 2 (Rand and Martin, 2001).

Os achados histológicos comuns nos ilhéus pancreáticos incluem amiloidose específica do ilhéu, degeneração vacuolar das células  $\beta$  e uma redução parcial do número de ilhéus pancreáticos e de células  $\beta$ , contendo insulina em ambos (Nelson and Maggiore, 2020). Uma hipótese para explicar a perda de função celular na diabetes tipo 2 inclui a destruição celular por deposição de amiloide (Rehman *et al.*, 2020).

O polipeptídeo amiloide das ilhotas (IAPP), ou amilina, é o principal constituinte do amiloide em gatos diabéticos e é co-secretado com a insulina pelas células  $\beta$ . A secreção crônica aumentada de insulina e amilina, comum em estados de resistência à insulina, como a obesidade, favorece a agregação e deposição de amiloide nas ilhotas pancreáticas. As fibras amiloides derivadas do IAPP são citotóxicas, promovendo apoptose das células  $\beta$ . A deposição progressiva de amiloide, associada à resistência persistente à insulina, compromete a função pancreática e conduz à destruição progressiva das células das ilhotas, culminando no desenvolvimento da DM2 (Lutz and Rand, 1995; Nelson and Maggiore, 2020).

Outra possível explicação para a diabetes resistente à insulina em gatos é a presença de doenças endócrinas concomitantes, como acromegalia ou Síndrome de *Cushing* (hiperadrenocorticismo) que predisõem à diabetes. A acromegalia é uma patologia caracterizada por hipersomatotropismo, um excesso de produção na hormona de crescimento (GH), pela presença de um adenoma na hipófise. Pensa-se que um defeito pós-recetor de insulina, induzido pela GH, ao nível dos tecidos alvo explica a razão pela qual a maioria dos gatos com acromegalia tem diabetes *mellitus* tipo 2 concomitante (Niessen *et al.*, 2007). A síndrome de *Cushing* felina caracteriza-se pela produção excessiva de cortisol, geralmente associada a um adenoma hipofisário ou, menos frequentemente, por um tumor adrenal (Boland and Barrs, 2017). De acordo com Cook and Evans, (2021), os efeitos metabólicos do excesso de cortisol incluem aumento da gluconeogénese hepática, lipólise e resistência periférica à insulina, mecanismos que contribuem para o desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2.

Na DM2 não há destruição total das células  $\beta$ , pelo que a remissão diabética pode ser alcançada após início do tratamento, uma vez que, a resistência à insulina pode ser reduzida e a função das células  $\beta$  melhorada (Sparkes et al., 2015).

## 2.4. FATORES DE RISCO

A DM2 é considerada uma doença heterogénea que resulta de uma combinação entre resistência à insulina e de disfunção progressiva das células  $\beta$ , sendo que diversos fatores de risco desempenham um papel no desenvolvimento de ambos os mecanismos (Gottlieb and Rand, 2018; Rehman *et al.*, 2020). Pensa-se que a capacidade de secretar insulina tem uma base genética, embora existam múltiplos fatores predisponentes para a sua deterioração (Rand and Martin, 2001). Fatores como idade avançada, sedentarismo, predisposição genética, presença de doenças concomitantes e administração crónica de determinados fármacos como glucocorticoides e progestagénios aumentem o risco de desenvolvimento da doença (Nelson and Reusch, 2014; Rehman *et al.*, 2020).

Gatos da raça Burmese, da Austrália, Nova Zelândia e Europa apresentam uma maior suscetibilidade para diabetes *mellitus* (Samaha *et al.*, 2019), apresentando um risco três a quatro vezes maior do que os gatos não birmaneses (McCann *et al.*, 2007).

A diabetes *mellitus* apresenta maior prevalência em gatos machos não castrados, obesos, de meia-idade a idosos e com pico de incidência observado entre os 10 e os 13 anos (Rand, 2020). Estima-se que entre 55% a 65% dos casos sejam diagnosticados em gatos com idades superiores a 10 anos (Little, 2012).

Nos gatos, as doenças concomitantes mais comuns consideradas como fator de risco incluem pancreatite, lipidose hepática, a colangiohepatite, infeções do trato urinário, doença renal crónica, hipertiroidismo, acromegalia, doença inflamatória intestinal, infeções da cavidade oral, doenças cardíacas e, talvez a patologia mais importante, a obesidade (Rand, 2020).

O excesso de peso é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes em gatos, sendo a obesidade a patologia nutricional mais comum em gatos e representa um importante fator de risco para a DM2 (Hoenig, 2012). Verificou-se um aumento do número de casos concomitantemente ao aumento do uso das dietas ricas em hidratos de carbono (Little, 2012). Os gatos obesos têm uma expressão alterada de vários genes de sinalização da insulina e transportadores de glucose, em gatos com excesso de peso observou-se que a expressão de GLUT-4 (transportador de glucose presente nas células-alvo), sensível à insulina no músculo e no tecido adiposo é

significativamente menor que em gatos magros (Reusch, 2015). Os felinos também formam depósitos de amiloide nas ilhotas do pâncreas e desenvolvem glicotoxicidade quando expostos a hiperglicemia prolongada (Rehman *et al.*, 2020).

O tecido adiposo produz duas adipocitocinas importantes: a adiponectina, que aumenta a sensibilidade à insulina e tem propriedades anti-inflamatórias, e a leptina, envolvida na supressão do apetite, gasto energético e na modulação da sensibilidade à insulina (Hoenig *et al.*, 2007). Excesso de tecido adiposo resulta numa diminuição da adiponectina circulante que, por sua vez, provoca uma resistência à leptina. O tecido adiposo também secreta uma série de citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, TNF- $\alpha$ , IL-6) que influenciam negativamente a sinalização da insulina e causam resistência à insulina (Hoenig, 2012). Estas alterações podem ser reversíveis com a perda de peso (Nelson and Maggiore, 2020) ou por aumentos relativamente pequenos de insulina exógena (Scott-Moncrieff, 2010).

## 2.5. SINAIS CLÍNICOS

Independentemente da etiologia subjacente, os sinais clínicos clássicos da diabetes em gatos são a poliúria (PU), polidipsia (PD), polifagia (PF) e a perda de peso (Gottlieb and Rand, 2018). Geralmente, os sinais clínicos tem uma progressão lenta, entre semanas a meses (Rand, 2020) e estão associados a alterações metabólicas no organismo, a fim de responder à hiperglicemia presente no gato com DM2 (tabela 1) (Fracassi, Tardo and Kooistra, 2020).

A hiperglicemia ocorre quando os níveis de glicose no sangue ultrapassam a capacidade fisiológica de regulação do organismo. Em gatos não diabéticos, sem stresse, a glicémia é normalmente inferior a 171mg/dL (<9,5 mmol/L) (Rand and Marshall, 2005). Quando a concentração de glicose excede o limiar renal de reabsorção, ou seja, a quantidade máxima que os rins conseguem reabsorver, o excesso de glicose é excretado na urina, causando glicosúria (Fracassi, Tardo and Kooistra, 2020; Manhães *et al.*, 2022). O limiar de reabsorção renal de glicose em gatos situa-se entre 250-300 mg/dL (Behrend *et al.*, 2018). Esta perda de glicose induz uma diurese osmótica, resultando em poliúria que, por sua vez, estimula a sede e leva a uma polidipsia compensatória (Rand, 2020). Além disso, o déficit energético provocado pela incapacidade de metabolizar a glicose desencadeia polifagia (Manhães *et al.*, 2022). Paralelamente, o metabolismo proteico também se encontra comprometido, com diminuição da síntese proteica e um aumento da proteólise, o que conduz à perda de massa muscular e, em casos graves, à caquexia (Fracassi, Tardo and Kooistra, 2020).

Tabela 1 : Sinais clínicos da diabetes *mellitus* e a sua patogenia

Sinais clínicos clássicos	Patogenia	Referência Bibliográfica
<b>Poliúria</b>	A hiperglicemia ultrapassa a capacidade de reabsorção da glicose pelos rins, levando à eliminação de glicose na urina (glicosúria) e consequente aumento da produção de urina	(Fracassi, Tardo and Kooistra, 2020; Manhães <i>et al.</i> , 2022)
<b>Polidipsia</b>	A perda excessiva de água pela urina (diurese osmótica) leva à sede compensatória, resultando em maior ingestão de água	(Fracassi, Tardo and Kooistra, 2020; Rand, 2020)
<b>Polifagia</b>	Devido à deficiência de insulina, a glicose não é aproveitada pelas células, levando a um estado de hipoglicemia celular que estimula o apetite	(Fracassi, Tardo and Kooistra, 2020; Manhães <i>et al.</i> , 2022)
<b>Perda de peso</b>	Apesar do aumento da ingestão alimentar, o organismo perde nutrientes essenciais (glicose, aminoácidos), resultando em emagrecimento progressivo	(Fracassi, Tardo and Kooistra, 2020)

Para além dos sinais clínicos clássicos da DM2, são frequentemente observadas complicações secundárias associadas à progressão da doença, como infeções do trato urinário, neuropatia periférica e cetoacidose diabética (Bergomi *et al.*, 2022). Embora estas manifestações sejam secundárias, frequentemente são as que geram maior preocupação. Em alguns casos, os tutores podem não reconhecer os sinais clássicos da diabetes e o gato só é levado à consulta apenas quando surgem dificuldades motoras, como dificuldade em andar e saltar (Reusch, 2015).

Geralmente, a gravidade dos sinais clínicos neurológicos varia entre ligeira/moderada e grave, dependendo da duração e da extensão da doença diabética. Aproximadamente 10% dos gatos diabéticos apresentam sinais evidentes de neuropatia diabética, que incluem fraqueza nos membros posteriores, diminuição da capacidade de saltar e uma postura plantígrada quando estão de pé ou a andar. Normalmente, estes sinais restringem-se aos membros posteriores (Reusch, 2015; Fracassi, Tardo and Kooistra, 2020).

Alguns gatos apresentam sinais sistémicos de doença devido a cetoacidose diabética, como anorexia, vómitos, desidratação e depressão (Behrend *et al.*, 2018). A sequência temporal desde o

início da diabetes até ao desenvolvimento de cetoacidose diabética é imprevisível, variando entre semanas e meses, e depende em parte do tipo e da gravidade das doenças concomitantes que possam existir (Reusch, 2015).

### 2.5.1. Cetoacidose diabética

A cetoacidose diabética (CAD) é uma complicação grave e potencialmente fatal da DM, podendo manifestar-se no momento do diagnóstico ou ocorrer durante o tratamento com insulina. Uma secreção de insulina substancialmente inadequada permite que as células  $\alpha$  pancreáticas segreguem quantidades excessivas de glucagon (Cook and Behrend, 2025).

Em resposta à baixa relação insulina/glucagon, o organismo estimula o catabolismo lipídico (lipólise), promovendo a mobilização de triglicéridos do tecido adiposo e aumenta as concentrações plasmáticas de ácidos gordos livres (AGL) (Fracassi, Tardo and Kooistra, 2020). Estes AGL são captados pelo fígado, onde são convertidos em corpos cetónicos (acetoacetato,  $\beta$ -hidroxibutirato e acetona), como fonte alternativa de energia, no entanto quando a produção destes ultrapassa a capacidade de utilização pelos tecidos e de excreção renal, ocorre a sua acumulação no sangue (cetonemia) e na urina (cetonúria). Uma cetonemia significativa causa sobrecarga no sistema tampão do plasma e produz uma acidose metabólica, um quadro clínico definido como cetoacidose metabólica (Rudloff, 2017).

Esta condição é caracterizada laboratorialmente pela presença de hiperglicemia, glicosúria, cetonémia ou cetonúria e acidose metabólica, e representa uma emergência médica no contexto da diabetes felina (Rudloff, 2017; Cook and Behrend, 2025).

## 2.6. EXAMES LABORATORIAIS

O diagnóstico da diabetes *mellitus* felina deve basear-se numa combinação de sinais clínicos e exames laboratoriais. Os critérios clássicos incluem a presença dos quatro sinais clínicos característicos (poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso), associados a hiperglicemia persistente em jejum e glicosúria (Nelson and Maggiore, 2020). Os exames laboratoriais permitem confirmar o diagnóstico, avaliar a gravidade da doença e excluir comorbilidades frequentemente associadas (Gilor *et al.*, 2016).

Recomenda-se a realização de um hemograma completo, perfil bioquímico sérico, ionograma, dosagem de frutossamina, análise e cultura de urina, ratio proteína:creatinina urinária, triglicéridos e medição da pressão arterial (Behrend *et al.*, 2018). Adicionalmente, é ainda indicada a realização de

uma ultrassonografia abdominal, uma vez que permite descartar patologias concomitantes que possam influenciar o controlo glicémico ou dificultar o diagnóstico (Fracassi, Tardo and Kooistra, 2020).

A hiperglicemia persistente ocorre quando a concentração de glicose no sangue excede o limiar renal de reabsorção, resultando na sua excreção urinária, que se mantém enquanto os níveis glicémicos permanecerem elevados (Fracassi, Tardo and Kooistra, 2020). Dessa forma, a determinação da glicémia e a análise urinária constituem exames fundamentais no diagnóstico da diabetes *mellitus* felina, pois permitem confirmar a presença simultânea de hiperglicemia e glicosúria, característicos da doença (Sparkes *et al.*, 2015). Além disso, a determinação da cetonúria, ou seja, da presença de corpos cetónicos na urina, associada à medição das concentrações plasmáticas de beta-hidroxibutirato (BHB), é essencial para identificar episódios de cetoacidose diabética, condição que indica descompensação metabólica e hiperglicemia persistente (Rudloff, 2017; Gottlieb and Rand, 2018).

No exame urinário, o achado mais típico nos gatos diabéticos é a glicosúria moderada a acentuada. Os gatos com diabetes controlados, normalmente, não apresentam cetonúria, no entanto, podem ocasionalmente ser encontrados vestígios de pequenas quantidades de corpos cetónicos. A presença de quantidades moderadas a elevadas de corpos cetónicos é indicativa de cetoacidose diabética, especialmente em gatos que apresentam sinais clínicos de doença sistémica (Reusch, 2015).

Aproximadamente 12%-13% dos gatos diabéticos têm infeções do trato urinário devido ao risco acrescido associado à glicosúria e à diminuição da concentração de urina (Gottlieb and Rand, 2018). Infeções recorrentes do trato urinário são comuns e podem provocar mau controlo da doença, sendo recomendada a realização de cultura urinária, uma vez que a resposta inflamatória pode ser discreta em gatos diabéticos (Miller, 1995).

O diagnóstico em gatos é frequentemente complicado pela hiperglicemia de stresse, que pode levar a níveis de glicose no sangue superiores a 360 mg/dL (>20 mmol/L) ou a glicosúria em gatos não diabéticos. A determinação da frutossamina é especialmente útil em gatos, dado o seu papel na diferenciação entre hiperglicemia de stresse e DM, pois reflete a glicémia média nas últimas duas a três semanas. O valor de referência da frutossamina em gatos varia consoante o laboratório, mas geralmente situa-se abaixo de 340–400  $\mu\text{mol/L}$  para gatos saudáveis. Valores persistentemente elevados (>400–450  $\mu\text{mol/L}$ ) sugerem valores de glicémia inadequados ou diabetes não controlada (Behrend *et al.*, 2018; Gottlieb and Rand, 2018).

Relativamente a exames de imagem, a ecografia abdominal pode estar indicada para detetar alterações compatíveis com pancreatite, alterações adrenais, massas tumorais, piómetra e quistos

(Fracassi, Tardo and Kooistra, 2020). A hepatomegalia pode ser um achado ecográfico, justificado pela falta de insulina que, ao promover o catabolismo lipídico, leva à acumulação de gordura no fígado (lipidose hepática) e a um aumento do seu tamanho (Rand, 2020).

A presença de doenças endócrinas concomitantes está frequentemente associada a um controlo glicémico inadequado em gatos diabéticos. Entre estas, destaca-se a hipersomatotropismo felino (acromegalia), cuja identificação pode ser feita através da concentração sérica do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). Valores persistentemente elevados de IGF-1, tipicamente superiores a 1000 ng/mL, são fortemente sugestivos de acromegalia em gatos. A produção hepática de IGF-1 depende da presença de insulina endógena e as medições realizadas antes do início da insulino terapia podem resultar em falsos negativos. Por isso, recomenda-se realizar a medição de IGF-1 duas a quatro semanas após o início da insulino terapia, para aumentar a fiabilidade diagnóstica da acromegalia (Lopes-Pinto *et al.*, 2024).

A pancreatite é uma comorbilidade frequentemente associada à diabetes *mellitus* felina, está presente em aproximadamente 60% dos gatos no momento do diagnóstico (Gottlieb and Rand, 2018). O diagnóstico não invasivo desta condição é atualmente facilitado pela determinação sérica da imunorreatividade da lipase pancreática felina (fPLI), um marcador sensível e específico (Forcada *et al.*, 2008).

Relativamente ao hiperadrenocorticism, constitui uma causa menos comum de resistência à insulina quando comparado com a acromegalia. No entanto, quando presente, verifica-se que cerca de 80% dos gatos com hiperadrenocorticism são também diabéticos, o que reflete a influência do excesso de glucocorticoides endógenos, na redução da sensibilidade periférica à insulina (Gottlieb and Rand, 2018).

Em gatos idosos, com perda de peso e polifagia, pode ainda ser feita a medição da quantidade total da hormona tiroxina (T4) na corrente sanguínea, para descartar o hipertiroidismo (Behrend *et al.*, 2018).

## 2.7. CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

O Projeto ALIVE (Linguagem de Concordância em Endocrinologia Veterinária) é uma iniciativa conjunta da ESVE (Sociedade Europeia de Endocrinologia Veterinária) e da SCE (Sociedade de Endocrinologia Comparada) que visa padronizar definições e terminologias em endocrinologia veterinária de forma a melhorar a comunicação científica, a prática clínica e a qualidade de

investigação (Niessen *et al.*, 2022). Focado inicialmente na DM em cães e gatos, o projeto estabelece critérios de diagnóstico claros (tabela 2) como hiperglicemia persistente (>270 mg/dL) associada a glicosúria ou frutossamina elevada, excluindo hiperglicemia por stress (Niessen *et al.*, 2022).

Tabela 2 : Critério de Diagnóstico ALIVE da diabetes *mellitus* em gatos (Niessen *et al.*, 2022)

	Valores de glicose no sangue	Critérios Adicionais
<b>Diagnóstico de DM (caso 1)</b>	≥ 270 mg/dL (≥15 mmol/L)	Presença de sinais clínicos clássicos de hiperglicemia (sem outra causa plausível) e pelo menos um dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteínas glicosiladas* aumentadas (frutossamina)</li> <li>• Glicosúria em mais de uma amostra de urina espontaneamente eliminadas no ambiente doméstico, pelo menos dois dias após qualquer evento stressante.</li> </ul>
<b>Possível diagnóstico de DM (caso 2)</b>	> 126 mg/dL (> 7 mmol/L) e ≤ 270 mg/dL (15 mmol/L)	Pelo menos dois dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinais clínicos clássicos de hiperglicemia (sem outra causa plausível) ou crise hiperglicémica</li> <li>• Proteínas glicosiladas* aumentadas</li> <li>• Glicosúria em mais de uma ocasião em amostras de urina espontaneamente eliminadas no ambiente doméstico, pelo menos dois dias após qualquer evento stressante.</li> </ul>

\*proteínas glicosiladas: proteínas que foram modificadas pela adição de glucose às cadeias de aminoácidos (maioritariamente a frutossamina) (Behrend *et al.*, 2018).

## 2.8. TRATAMENTO CONVENCIONAL

O tratamento da diabetes *mellitus* em gatos baseia-se na administração de insulina e no manejo dietético com o objetivo de manter a glicemia abaixo do limiar de reabsorção renal (250-300 mg/dL em gatos) durante a maior parte do dia e evitar longos períodos de hipoglicemia (Behrend *et al.*, 2018). Os três principais objetivos do tratamento da diabetes são diminuir ou eliminar os sinais clínicos do gato, utilizando uma metodologia terapêutica que se enquadre nas rotinas diárias do tutor, evitar a hipoglicemia induzida pela insulina e prevenir outras complicações associadas à doença (Sparkes *et al.*, 2015), nomeadamente a cetoacidose e neuropatia diabéticas (Behrend *et al.*, 2018).

As insulinas humanas e veterinárias são classificadas de acordo com a sua duração de ação em curta, intermédia ou longa. As insulinas de curta ação são normalmente usadas em meio hospitalar com realização de uma curva de glicemia, enquanto as insulinas de ação intermédia e longa são usadas tanto em meio hospitalar como em casa, para um controlo diário da glicemia. Relativamente às fontes proteicas, estas podem ser insulinas de origem humana, sintéticas ou de origem animal (Rand, 2020). O funcionamento das diferentes insulinas em gatos diabéticos baseia-se principalmente na sua duração de ação, perfil farmacocinético e farmacodinâmico, e na forma como libertam insulina no organismo (tabela 3).

Tabela 3: Análise das diferentes insulinas usadas na terapêutica da diabetes *mellitus* em gatos (Behrend *et al.*, 2018; Gottlieb and Rand, 2018; Massitel *et al.*, 2020)

Característica	Insulina de Ação Intermédia	Insulina de Longa Ação
<b>Exemplos</b>	Lente; NPH	Glargina, Detemir, PZI (protamina-zinco Insulina)
<b>Início de ação</b>	Rápido (2-8h)	Lento (3h-14h)
<b>Pico de ação</b>	Presente 2-10h após aplicação, acentuado	Pouco acentuado ou ausente
<b>Duração do efeito</b>	Média 8-14h	12h - 24h, dependendo do tipo
<b>Frequência de administração</b>	2 vezes ao dia (a cada 12h)	1 a 2 vezes ao dia, depende muito da variedade individual
<b>Controlo glicémico</b>	Menos estável, com variações ao longo do dia	Proporciona controlo mais contínuo e estável
<b>Risco de hipoglicemia</b>	Maior, importante um controlo diário	Menor risco
<b>Remissão do diabetes</b>	Menor taxa de remissão	Taxas de remissão maiores, em especial a glargina, principalmente quando associadas a dieta com baixo teor em hidratos de carbono e rica em proteína
<b>Limitações / vantagens</b>	Perfil de ação menos estável, pode causar picos de hipoglicemia e períodos de hiperglicemia, especialmente devido ao padrão alimentar dos gatos (que se alimentam várias vezes ao dia em pequenas quantidades)	Melhor controlo glicémico Menor risco de hipoglicemia

As insulinas de longa duração, são consideradas de eleição para gatos diabéticos, pois adaptam-se melhor ao metabolismo felino e ao padrão alimentar, além de estarem associadas a melhores taxas de remissão e menor risco de hipoglicemia. Porém, a escolha da insulina deve ser individualizada, considerando a resposta clínica, facilidade de administração e possibilidade de monitorização domiciliária (Behrend *et al.*, 2018; Gottlieb and Rand, 2018; Massitel *et al.*, 2020).

O tratamento inicial deve iniciar-se com insulina de longa ação, glargina ou protamina-zinco insulina (PZI), numa dose inicial de 1–2 U/gato a cada 12h (Behrend *et al.*, 2018). A monitorização glicémica no primeiro dia de tratamento tem apenas o objetivo de detetar hipoglicemia, sem ajustes de dose imediatos. Após o primeiro dia, o valor da glicemia deve ser medido a cada 2–4 horas para PZI e a cada 4 horas para glargina durante 10–12 horas após a sua administração. Se a glicemia for inferior a 150 mg/dL, a dose de insulina deve ser reduzida em 50% (0,5 U/gato), se se verificar hiperglicemia persistente (>300 mg/dL), a dose de insulina deve ser aumentada 0,5-1 U/gato. Após o primeiro dia, o gato pode ser tratado em regime ambulatorio, com reavaliação com o médico veterinário em 7–14 dias ou imediatamente caso surjam sinais de hipoglicemia, como letargia, anorexia, convulsões ou vômitos (Behrend *et al.*, 2018).

Os níveis de glucose no sangue flutuam e são aceitáveis períodos curtos de hiperglicemia ligeira. O objetivo é manter a glicemia abaixo do limiar renal e evitar a hipoglicemia. Quando a concentração de glucose no sangue (BGC) está acima do limiar renal, ocorre glicosúria, resultando em PU/PD. Embora a normalização dos sinais clínicos prevaleça sobre todos os outros indicadores de monitorização, devem ser feitas medições de BGC no doente diabético (Behrend *et al.*, 2018).

O manejo dietético na DM tem mostrado respostas favoráveis na remissão da DM2, sendo essencial um controlo apertado na alimentação do animal. As dietas ricas em gordura produzem concentrações elevadas de ácidos gordos e reduzem a sensibilidade à insulina. Para além disso, as concentrações elevadas de ácidos gordos livres, a longo prazo, também suprimem a secreção de insulina, contribuindo para a falência das células  $\beta$  em gatos predispostos à diabetes (Rand and Marshall, 2005). Estudos realizados com diferentes dietas em animais diabéticos, mostraram que a diminuição do teor de hidratos de carbono para  $\leq 12\%$  aumenta as taxas de remissão em gatos diabéticos e que 80% da remissão diabética em gatos é conseguida com dietas com  $\leq 6\%$  de energia proveniente de hidratos de carbono (Farrow *et al.*, 2013). Os gatos alimentados com a dieta veterinária pobre em hidratos de carbono e rica em proteínas (LCHP) apresentaram concentrações de frutamina no soro significativamente mais baixas (Hall *et al.*, 2009).

A remissão diabética em gatos com DM2 é definida como a manutenção da euglicemia sem administração exógena de insulina, associada à ausência de sinais clínicos e normalização dos parâmetros laboratoriais, em pelo menos 4 semanas. Este estado resulta, principalmente, da reversão da toxicidade da glicose, permitindo a recuperação funcional parcial das células  $\beta$  pancreáticas (Gilor *et al.*, 2025). É um objetivo viável nos gatos e está associada a um controlo glicémico rigoroso nos primeiros seis meses após o diagnóstico (Gottlieb and Rand, 2018). A duração da remissão é variável e estes animais devem manter uma monitorização continua dos níveis de glicemia, pois existe risco de recidiva (Gilor *et al.*, 2025). Estudos com gatos recém-diagnosticados com diabetes e tratados durante seis meses com protocolos intensivos de insulina de ação prolongada e dietas com baixo teor de hidratos de carbono (3,5 g/100 kcal) registaram taxas de remissão da diabetes de cerca de 50% (Gottlieb, Rand and Anderson, 2024). Fatores como o início precoce e intensivo do tratamento com insulina, dieta pobre em hidratos de carbono, controlo do peso corporal e ausência de doenças concomitantes são determinantes para o sucesso da remissão (Gilor *et al.*, 2025).

## 2.9. PROGNÓSTICO

O prognóstico depende, em parte, do grau de compromisso do tutor com o tratamento da diabetes, da presença de doenças concomitantes (como pancreatite, doença renal crónica e acromegalia) e da facilidade de controlo glicémico, incluindo a prevenção de complicações como a cetoacidose diabética (Reusch, 2015).

A DM2 felina tem um prognóstico favorável a bom quando bem gerida, especialmente se o gato não apresentar insuficiência renal avançada e se atingir remissão clínica. O acompanhamento rigoroso, o controlo de doenças associadas e a educação do tutor são fundamentais para maximizar a sobrevida e a qualidade de vida do animal. A cetoacidose, apesar de grave, não deve ser considerada automaticamente um fator de mau prognóstico, pois muitos gatos recuperam e podem atingir remissão (Callegari *et al.*, 2013).

Apesar do prognóstico favorável, o tratamento exige um controlo rigoroso pelos tutores, sendo a eutanásia, por vezes, o resultado das expectativas do tutor não satisfeitas ou o impacto da gestão da doença na vida destes. Estudos indicam que até 10% dos tutores optam pela eutanásia no momento do diagnóstico de DM felina e cerca de 20% desistem do tratamento durante o primeiro ano (Gottlieb, Rand and Anderson, 2024). No total, estima-se que até 30% dos gatos diagnosticados com DM sejam eutanasiados no primeiro ano pós-diagnóstico (Gilor *et al.*, 2021; Niessen *et al.*, 2024).

## 2.10. OPÇÕES TERAPÊUTICAS

As opções terapêuticas atualmente disponíveis para o tratamento da diabetes *mellitus* felina são limitadas, sendo a administração de insulina a base do tratamento (Hoenig *et al.*, 2017). No entanto, a complexidade associada à administração diária, aliada à necessidade de uma dosagem precisa e uma monitorização rigorosa dos níveis de glicemia, representa um desafio considerável a nível logístico, emocional e financeiro para muitos tutores. Esta exigência pode tornar-se um processo oneroso e uma causa de stresse, tanto para eles próprios como para os animais, o que contribui para o abandono precoce do tratamento (Gilor *et al.*, 2021).

Nesse contexto, a disponibilidade de alternativas terapêuticas que permitam o controlo eficaz da hiperglicemia, sem recurso às injeções de insulina é amplamente desejada pelos tutores (Hoenig *et al.*, 2017). Estratégias terapêuticas menos invasivas e de fácil aplicação têm o potencial de melhorar significativamente os resultados clínicos numa proporção substancial de gatos diabéticos (Cook and Behrend, 2025), contribuindo, simultaneamente, para uma melhor qualidade de vida dos animais e dos seus tutores (Benedict *et al.*, 2022).

Ao longo dos anos vários fármacos hipoglicemiantes como sulfonilureias, que estimulam a secreção de insulina, foram estudados para formular uma nova alternativa terapêutica. Contudo, estes não são capazes de substituir a utilização de insulina para diminuir a hiperglicemia (Feldman, Nelson and Feldman, 1997) e a sua utilização mostrou um aumento da formação de amiloide nas ilhotas pancreáticas, promovendo assim a disfunção das células  $\beta$  a longo prazo (Hoenig *et al.*, 2000).

Hoenig em 2017 mostrou, pela primeira vez, o uso de um inibidor do co-transportador sódio-glicose 2 (iSGLT2), a velagliflozina, como um fármaco promissor na terapêutica oral em gatos diabéticos. Foi ainda demonstrado que este fármaco melhora a sensibilidade à insulina e conduz a um aumento da eliminação de glucose pela urina, diminuindo a hiperglicemia (Hoenig *et al.*, 2017).

## 3. UMA NOVA ABORDAGEM TERAPÊUTICA NA DIABETES MELLITUS FELINA

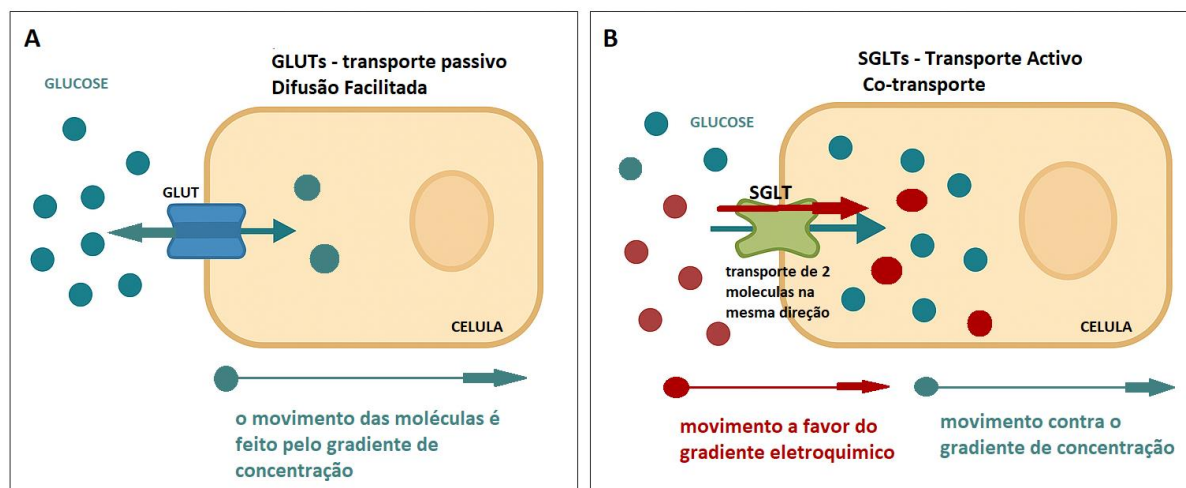
Uma nova classe de medicamentos, os inibidores do co-transportador de sódio-glicose 2 (iSGLT2), com administração por via oral, uma vez por dia, foi aprovada para o tratamento da diabetes felina (Laura Bree, 2024). Estes medicamentos reduzem a concentração de glucose no sangue ao aumentarem a quantidade excretada pelos rins, permitindo a atenuação dos sinais clínicos da diabetes, diminuindo a resistência à insulina, reduzindo os danos pancreáticos e permitindo que o gato produza insulina endógena. Uma vez que o sucesso deste tratamento está dependente da existência

de secreção mínima de insulina endógena no gato, estes medicamentos não são apropriados para todos os pacientes. Os inibidores SGLT2 estão aprovados para o tratamento de gatos diabéticos, preferencialmente recém-diagnosticados e que não tenham sido previamente tratados com qualquer insulina injetável (Niessen *et al.*, 2024).

A primeira substância com atividade inibidora do SGLT, a florizina, foi isolada a partir da raiz de uma macieira em 1835 com elevada afinidade e capacidade inibitória para SGLT1 e SGLT2. Desde então várias gliflozinas com diferentes seletividades inibitórias foram desenvolvidas (Pimentel *et al.*, 2024; Vieira *et al.*, 2025). Atualmente, pelo menos seis gliflozinas estão aprovadas para utilização em humanos nos Estados Unidos (Vieira *et al.*, 2025) e, recentemente, foram aprovados dois inibidores seletivos do SGLT2 pelo FDA (*Food and Drug Administration*) como tratamentos da diabetes felina, nomeadamente a bexagliflozina, em dezembro de 2022, e a velagliflozina em julho de 2023 (Cook and Behrend, 2025; Vieira *et al.*, 2025). No entanto, a bexagliflozina, embora eficaz na redução dos sinais clínicos, apresenta risco elevado de desenvolvimento de cetoacidose euglicémica e efeitos secundários como vômitos e diarreia, o que limita o seu uso e comercialização (Hadd *et al.*, 2023; Cook and Behrend, 2025).

### 3.1 MECANISMO DE AÇÃO DOS TRANSPORTADORES DA GLICOSE

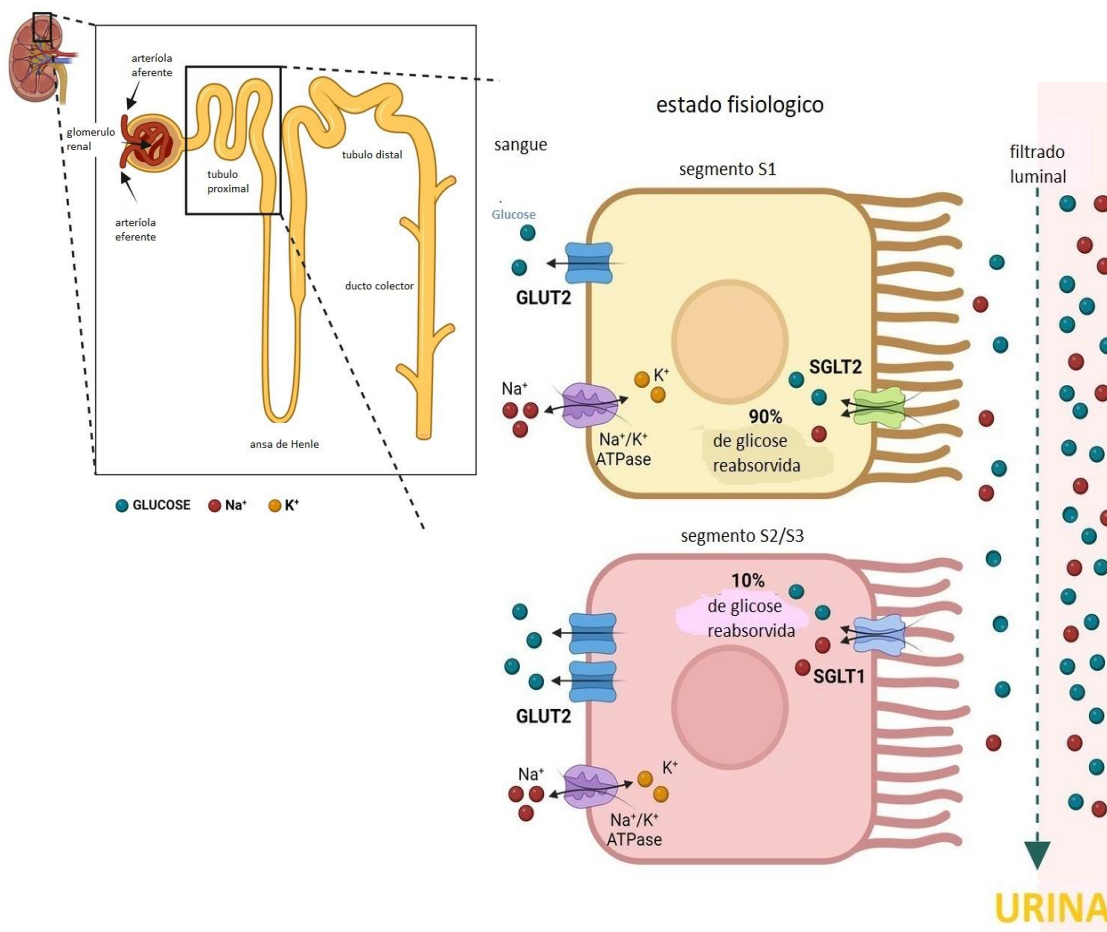
Nos mamíferos, o movimento da glicose para dentro e fora das células é assegurado por transportadores de glicose (GLUT) na membrana celular. Existem dois tipos principais de transportadores de glicose no organismo que se distinguem pela estrutura e funcionalidade: os GLUTs, que funcionam por transporte passivo, e os cotransportadores sódio-glicose (SGLTs), que funcionam por transporte ativo, contra gradientes de concentração entre a glicose e o sódio (Sano, Shinozaki and Ohta, 2020) (figura 1).



**Figura 1:** Comparação entre os GLUT (facilitadores do transporte de glicose) (A) e os SGLT (co-transportadores sódio-glicose) (B). (A) Os GLUT utilizam a difusão facilitada (transporte passivo) para o transporte bidirecional da glicose. (B) Os SGLT utilizam o transporte ativo para mover duas moléculas na mesma direção, uma a favor e outra contra o gradiente de concentração (co-transporte). Figura adaptada de Vieira *et al.*, 2025.

Os SGLT pertencem à família dos transportadores de soluto nos mamíferos, a que inclui várias subfamílias responsáveis pelo transporte de vitaminas, açúcares, aminoácidos e iões orgânicos. Entre estes, os SGLT 1 e SGLT2 destacam-se como os principais envolvidos no transporte de glicose a nível intestinal e renal. Os SGLT dependem do ião sódio que se move a favor do gradiente eletroquímico para permitir que a molécula de glicose se mova contra o gradiente de concentração (Vieira *et al.*, 2025). No intestino delgado e no tubo proximal do rim, os cotransportadores  $\text{Na}^+$ /glicose, desempenham um papel importante na absorção e reabsorção da glicose (Hirayama *et al.*, 1991). Assim, os SGLTs tem sido amplamente investigados porque desempenham papéis fundamentais no transporte de glicose e sódio através das microvilosidades presentes nas células intestinais e renais (Sano, Shinozaki and Ohta, 2020). No epitélio intestinal, o transporte de glicose para o interior das células epiteliais é realizado pelo SGLT1, localizado na membrana apical e, a glicose entra para a circulação através do GLUT2 (Panai Song ; Akira Onishi ; Hermann Koepsell ; Volker Vallon, 2017). Nas células tubulares renais, os dois tipos de transportadores, GLUTs e SGLTs, funcionam em conjunto. Os SGLTs (1 e 2) transportam a glicose para as células tubulares através da membrana apical e os GLUTs (GLUT2 e GLUT1) transportam a glicose para a circulação sanguínea (Mueckler, 1994; Sano, Shinozaki and Ohta, 2020).

Num animal saudável, a glicose é livremente filtrada através do glomérulo e no túbulo renal proximal quase toda é reabsorvida pelos SGLT (1 e 2) e devolvida à circulação sistémica (Vieira *et al.*, 2025). O SGLT2 representa um transportador de glicose de baixa afinidade e alta capacidade localizado no segmento S1 dos túbulos renais proximais, pelo que é responsável por 90% da reabsorção renal, enquanto que o SGLT1, que é um transportador de baixa capacidade e alta afinidade, é responsável apenas por 10% da reabsorção, localizado no segmento posterior do túbulo proximal renal (S2 e S3) (figura 2) (Cook and Behrend, 2025; Vieira *et al.*, 2025).

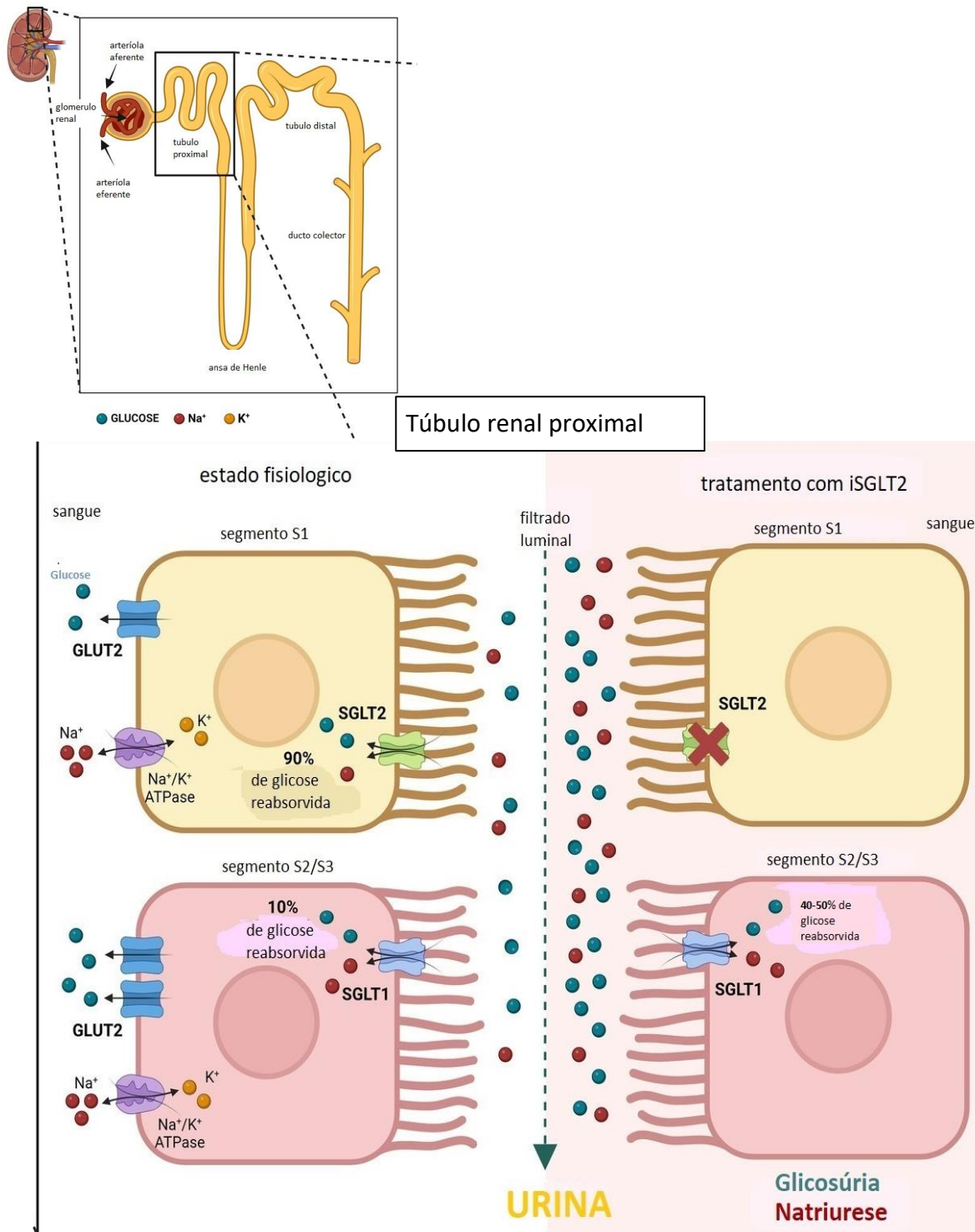


**Figura 2.** Papel do SGLT2 e do SGLT1 na reabsorção da glicose nos túbulos renais proximais, num animal saudável. GLUTs: transportadores de glicose; SGLT: co-transportadores sódio e glicose; Na+: sódio; K+: potássio. Figura adaptada de Vieira *et al.*, 2025

### 3.2 INIBIDORES DOS CO-TRANSPORTADORES SÓDIO GLUCOSE

Os inibidores do SGLT2, usados em paciente felinos, reduzem diretamente a concentração de glicose no sangue através do aumento da excreção urinária de glicose. Paralelamente, o SGLT1 é responsável pela absorção da glicose ao nível do intestino delgado e pela reabsorção parcial da glicose

filtrada nos túbulos renais (Sano, Shinozaki and Ohta, 2020). Em resposta ao iSGLT2 ocorrem alterações fisiológicas compensatórias nos transportadores SGLT1. Estes aumentam a capacidade de reabsorção da glicose filtrada em cerca de 50% (figura 3), reduzindo o risco de hipoglicemia (Vieira *et al.*, 2025). Dessa forma, o uso de inibidores seletivos revela-se uma abordagem promissora para a manutenção de um controlo glicémico eficaz e para a melhoria das alterações renais, sem que com isso, ocorra risco de hipoglicemia (Sano, Shinozaki and Ohta, 2020).



**Figura 3:** Papel do SGLT2 e do SGLT1 na reabsorção da glicose nos túbulos renais proximais com e sem inibição do SGLT2. GLUTs: transportadores de glicose; SGLT: co-transportadores sódio e glicose; iSGLT: inibidor do co-transportadores sódio e glicose; Na<sup>+</sup>: sódio; K<sup>+</sup>: potássio. Figura adaptada de Vieira et al., 2025

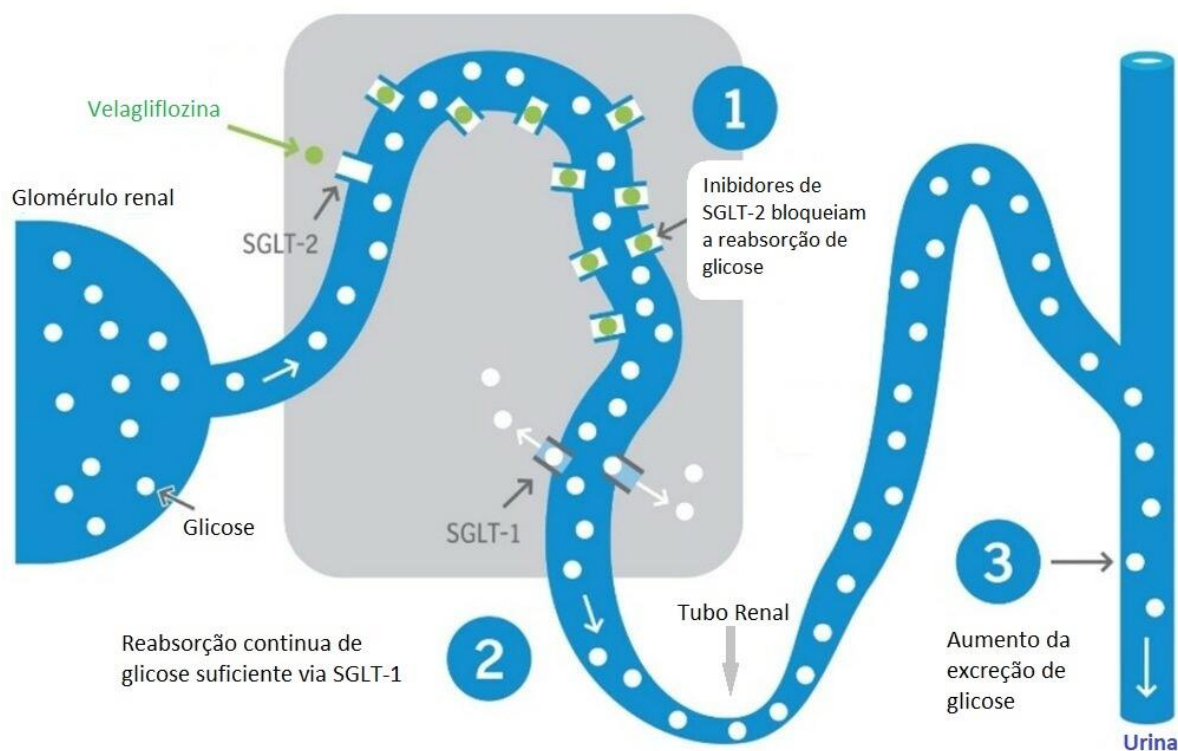
## 3.2.1 Velagliflozina

A velagliflozina é um inibidor seletivo do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT-2) que se apresenta como uma opção terapêutica viável para o tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2 em gatos, independente do uso da insulina (European Medicines Agency, 2022), tendo sido aprovada pela FDA em 2023 (Vieira *et al.*, 2025). Estudos recentes demonstraram que a velagliflozina inibe eficazmente a reabsorção renal da glicose, promovendo um aumento significativo da sua excreção, na urina dos gatos. Este fármaco revelou-se promissor na redução da hiperglicemia e dos restantes sinais clínicos associados à DM2, através do aumento da glicosúria. Além disso, observou-se uma melhoria da sensibilidade à insulina, associada à perda de peso e à reversão da glicotoxicidade (Hoenig *et al.*, 2017).

### 3.2.1.1 Mecanismo de ação da velagliflozina

A velagliflozina é um inibidor altamente seletivo do cotransportador sódio-glicose tipo 2 (SGLT-2) localizado predominantemente nos túbulos renais proximais. Este fármaco exibe também uma leve atividade inibitória sobre o cotransportador SGLT-1, presente sobretudo no intestino delgado e, em menor proporção, nos rins. O SGLT-2 é responsável pela reabsorção de aproximadamente 90% da glicose filtrada a nível renal, no início do tubo proximal, enquanto os restantes 10% são reabsorvidos pelo SGLT-1, na parte posterior do tubo proximal. A inibição do SGLT-2 pela velagliflozina promove a glicosúria (figura 4), reduzindo de forma eficaz a hiperglicemia em gatos com diabetes *mellitus*. Uma quantidade menor de glicose continuará a ser reabsorvida por inibição parcial do SGLT-1, o que diminui o risco de hipoglicemia clínica (European Medicines Agency, 2022).

A velagliflozina ajuda a alcançar a euglicemia em gatos com DM2 ao promover a excreção urinária de glicose, independentemente da ação da insulina. Esta redução da hiperglicemia persistente contribui para atenuar a glicotoxicidade, podendo preservar ou restaurar parcialmente a função das células  $\beta$  pancreáticas (R. Paul Robertson *et al.*, 2003; Cook and Behrend, 2025).



**Figura 4:** Mecanismo de ação da velagliflozina a nível renal. (1): inibidores de SGLT-2 bloqueiam a reabsorção de glicose; (2): reabsorção contínua de glicose assegurada pelos transportadores SGLT-1; (3): aumento da excreção de glicose pela urina, no tubo coletor renal. Figura adaptada de Laura Bree, 2024.

### 3.2.1.2 Forma de administração

A velagliflozina é administrada via oral e a dose recomendada é de 1 mg/kg de peso corporal, uma vez ao dia (Cook and Behrend, 2025). A solução deve ser retirada com a seringa doseadora e administrada juntamente com uma pequena quantidade de alimento ou diretamente na boca, de preferência sempre a mesma hora (European Medicines Agency, 2022).

Após administração oral em jejum, a concentração plasmática máxima (C<sub>max</sub>) é atingida entre 0,6 e 1 hora. Em gatos alimentados, a absorção é ligeiramente retardada, com C<sub>max</sub> alcançada entre 1 e 3,67 horas. A diminuição dos sinais clínicos é geralmente observada nos primeiros sete dias de tratamento (European Medicines Agency, 2022).

### 3.2.1.3 Animais elegíveis para o tratamento com velagliflozina

Os inibidores do SGLT2 não são indicados para todos os gatos diabéticos, uma vez que a sua utilização requer alguma função residual das células β pancreáticas, de modo a evitar episódios de

cetose (Cook and Behrend, 2025). No entanto, sabe-se atualmente que a maioria dos gatos com diabetes *mellitus* tipo 2 apresenta resistência periférica à insulina associada a uma disfunção relativa das células  $\beta$ , isto sugere a presença de células  $\beta$  ainda funcionais e uma produção endógena de insulina reduzida, mas não ausente (Bergomi *et al.*, 2022). Esta hipótese é sustentada pela ausência de cetose em grande parte dos gatos no momento do diagnóstico, bem como pela capacidade de muitos destes animais entrarem em remissão após o início da insulinoterapia. Embora a insulina produzida não seja suficiente para manter a euglicémia sem intervenção terapêutica, parece ser adequada para prevenir a cetose e garantir o bem-estar geral do animal (Rand and Bloom, 2014).

O animal apto a velagliflozina é um gato diabético clinicamente saudável, recentemente diagnosticado, com apetite e sem comorbidades significativas. Os principais fatores a ter em consideração incluem a presença de cetose, a função renal, estado do pâncreas exócrino e endocrinopatias concomitantes (tabela 4). As contraindicações absolutas para o uso dos iSGLT2 são a presença de cetoacidose (BHB > 2,4mmol/l) e pancreatite ativa. Animais que apresentem doença renal crónica com IRIS 3-4 são também desaconselhados para esta terapêutica (European Medicines Agency, 2022; Cook and Behrend, 2025).

Tabela 4 : Critérios de avaliação da aptidão para o tratamento com velagliflozina (European Medicines Agency, 2022; Niessen *et al.*, 2024; Cook and Behrend, 2025)

Critério	Recomendação	Notas Principais
<b>Gato saudável, recém-diagnosticado</b>	Sim	Sem comorbidades significativas
<b>Presença de cetose (BHB &gt; 2,4 mmol/L)</b>	Não	Preferir insulina, mesmo que clinicamente estável
<b>Doença renal crónica (CREA &gt; 2 mg/dL)</b>	Prudência	Risco de desidratação; monitorização apertada recomendada
<b>DRC IRIS 3-4</b>	Não	Elevado risco de desidratação e glicotoxicidade
<b>Sinais clínicos ou imagiológicos de pancreatite</b>	Não	Iniciar insulina
<b>Endocrinopatias (ex: acromegalia, hipertiroidismo)</b>	Prudência	Avaliar IGF-1; dificultam controlo da DM.

BHB: beta-hidroxibutirato; CREA: creatinina; DRC: doença renal crónica IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; IRIS: Sociedade Internacional de Interesse Renal; DM: diabetes *mellitus*

Todos os animais aptos para o tratamento com velagliflozina devem, no entanto, realizar uma monitorização contínua dos sinais clínicos e da cetonúria que, dependendo do estado clínico do animal, deve ser mais ou menos rigorosa, sendo que nas duas primeiras semanas, essa monitorização deve incluir determinação de corpos cetónicos, controlo do peso, hidratação e apetite do animal (Hoenig *et al.*, 2017; Cook and Behrend, 2025).

#### 3.2.1.4. Impacto e eficácia da velagliflozina como terapêutica da diabetes *mellitus* tipo 2 em felinos

Estudos recentes, demonstraram que mais de 80% dos gatos tratados com velagliflozina apresentaram uma melhoria significativa no decréscimo dos sinais clínicos (poliúria, polidipsia, polifagia, postura plantígrada) e ainda nos parâmetros glicémicos, com valores médios de glicemia próximos dos intervalos de referência (Behrend *et al.*, 2024; Niessen *et al.*, 2024). Num estudo

multicêntrico, a taxa de sucesso terapêutico foi de 54% para a velagliflozina e de 42% para a insulina, considerando melhorias clínicas e laboratoriais após o primeiro mês de tratamento (Niessen *et al.*, 2024). O sucesso terapêutico foi comprovado e determinada a não inferioridade da velagliflozina comparativamente à insulina de ação intermédia (Behrend *et al.*, 2024; Niessen *et al.*, 2024).

A resposta glicémica à velagliflozina é rápida, frequentemente observada logo na primeira semana de tratamento, e sem registo de episódios de hipoglicemia, o que reforça o perfil de segurança desta terapêutica (Behrend *et al.*, 2024). Este baixo risco de hipoglicemia clínica é atribuído à inibição parcial do SGLT-1, mantendo-se alguma reabsorção de glicose a nível renal (European Medicines Agency, 2022).

A principal vantagem clínica da velagliflozina reside na sua administração oral, uma vez ao dia, o que representa um avanço significativo face à insulino-terapia convencional, que exige injeções diárias. Esta facilidade de administração traduz-se numa maior adesão por parte dos tutores e numa melhoria reportada da qualidade de vida dos animais tratados (Niessen *et al.*, 2024).

### 3.2.1.5. Efeitos adversos no uso da velagliflozina

O uso da velagliflozina requer algumas precauções. Os efeitos adversos mais comuns são gastrointestinais, como diarreia ou fezes moles, geralmente transitórios e autolimitantes, atribuídos à inibição parcial dos recetores SGLT-1 presentes no trato gastrointestinal (Niessen *et al.*, 2024).

Infeções do trato urinário também foram relatadas, mas com baixa frequência. O efeito adverso mais relevante é a cetoacidose diabética euglicémica, com BGC <250 mg/dL, identificada em cerca de 7% dos gatos em estudo, onde cerca de 75% dos episódios foram registados na primeira semana de tratamento, sobretudo em gatos previamente tratados com insulina, devido à insuficiência de produção endógena de insulina (Behrend *et al.*, 2024; Niessen *et al.*, 2024). Por este motivo, recomenda-se uma monitorização rigorosa dos sinais clínicos e com medições das cetonas séricas durante os primeiros 14 dias de tratamento, especialmente em gatos com história prévia de insulino-terapia (Behrend *et al.*, 2024).

A cetoacidose euglicémica resulta de vários mecanismos metabólicos interligados. A inibição do cotransportador SGLT2 promove glicosúria, reduzindo a glicemia e levando a uma diminuição relativa da secreção de insulina, ao mesmo tempo que aumenta a libertação de glucagon pelas células  $\alpha$  do pâncreas (Chow, Clement and Garg, 2023). Esta alteração no ratio glucagon/insulina favorece a lipólise e a produção hepática de corpos cetónicos através da cetogénese (Chow, Clement and Garg,

2023; Cook and Behrend, 2025). Quando a produção de corpos cetónicos excede a utilização e excreção, instala-se a cetonemia e cetonúria, levando a acidose metabólica ou cetoacidose euglicémica (Koceva, Aleksandra and Tramšek, 2024). Nas primeiras semanas de tratamento, a glicosúria induz uma diurese osmótica que, até estabilizar, provoca desidratação. Esta perda de volume aumenta ainda mais a concentração de corpos cetónicos e potencia o risco de cetoacidose (Perry *et al.*, 2019). Como a glucose gerada pela gluconeogénese é rapidamente eliminada pelos rins devido à glicosúria induzida pelo fármaco, a glicemia permanece normal ou apenas moderadamente elevada, característica da cetoacidose euglicémica. Estes mecanismos explicam porque a cetoacidose pode ocorrer mesmo com glicémias aparentemente controladas em animais tratados com velagliflozina (Chow, Clement and Garg, 2023).

O reconhecimento clínico exige a medição de corpos cetónicos (soro ou urina) e a avaliação de parâmetros de acidose metabólica em qualquer gato sob esta terapêutica que apresente sinais de doença, independentemente da glicemia. O tratamento segue os princípios da cetoacidose diabética clássica: suspensão imediata do iSGLT2, insulino-terapia, fluidoterapia intensiva, correção eletrolítica e suplementação de dextrose, permitindo administrar insulina sem induzir hipoglicemia. A eventual reintrodução da terapêutica deve ser feita com cautela, considerando a reserva pancreática e a estabilidade clínica do animal (Cook and Behrend, 2025).

### 3.2.1.6. Maneio nutricional

A obesidade constitui um fator de risco para a resistência à insulina, comprometendo o controlo glicémico em gatos com diabetes *mellitus*. A perda de peso controlada revela-se, portanto, uma estratégia terapêutica fundamental, promovendo não só uma melhoria na sensibilidade à insulina, como também aumenta as perspetivas de remissão da diabetes (Sparkes *et al.*, 2015). O aumento da sensibilidade à insulina está relacionada com a perda de peso e com a reversão da glicotoxicidade em animais tratados com iSGLT2 (Hoenig *et al.*, 2017). Assim, a monitorização regular do peso corporal e da condição corporal é essencial em todos os gatos diabéticos (Sparkes *et al.*, 2015).

As recomendações nutricionais atuais para gatos com DM apoiam a utilização de dietas ricas em proteínas e pobres em hidratos de carbono (<14% CH), exceto se houver condições de comorbilidade que impeçam esta abordagem. No entanto, como ainda são necessários mais estudos sobre a alimentação em gatos tratados com inibidores de SGLT2, revela-se sensato adiar a transição alimentar durante as primeiras 1–2 semanas de tratamento com iSGLT2, para que eventuais alterações

no apetite ou na consistência das fezes, possam ser identificadas e tratadas de forma adequada (Cook and Behrend, 2025).

### 3.2.1.7. Monitorização da diabetes

A monitorização e acompanhamento regular é crucial no tratamento da diabetes felina, tanto para gatos tratados com insulina como com inibidores de SGLT2. Este acompanhamento inclui avaliação de peso, condição corporal, sinais clínicos e controlo glicémico. Este pode ser feito diretamente com a medição da concentração sanguínea de glucose ou medição da frutossamina (Cook and Behrend, 2025).

Em cerca de 50% dos gatos tratados com um inibidor do SGLT2, a glicémia encontra-se dentro do intervalo de referência no primeiro mês da terapêutica e as concentrações de frutossamina no soro melhoram substancialmente ou normalizaram após o mês de tratamento na maioria dos animais. Mais de 80% dos felinos apresentaram os valores de frutossamina e de glicemia dentro dos valores de referencia no dia 180 (Behrend *et al.*, 2024).

A medição de BHB sanguínea torna-se ainda mais importante que a BGC em animais sujeitos a terapia com iSGLT2, uma vez que um efeito secundário importante nestes felinos é a cetose euglicémica, nomeadamente durante as primeiras 2 semanas de tratamento, e sempre que o gato apresentar sinais clínicos como vômitos, anorexia ou desidratação (Cook and Behrend, 2025). Nos estudos realizados por Niessen *et al.*, (2024), a ocorrência de CAD foi de 7%, dos quais 75% ocorreram nos primeiros 7 dias. Para minimizar o risco de CAD deve realizar-se uma monitorização mais intensiva, com pesquisa de cetonas no sangue ou na urina a cada 1-3 dias, principalmente durante os primeiros 14 dias de tratamento (European Medicines Agency, 2022; Behrend *et al.*, 2024). Relativamente aos gatos previamente tratados com insulina, estes merecem especial atenção e deve haver uma maior importância na monitorização sinais clínicos, mesmo com uma glicemia dentro dos valores fisiológicos (Niessen *et al.*, 2024). O mesmo acontece com animais que apresentam outras doenças concomitantes, principalmente renais e endócrinas, pelo risco acrescido de desidratação (Cook and Behrend, 2025).

### 3.2.1.8. Remissão diabética

A remissão da diabetes felina é suscetível de ocorrer através da reversão da glicotoxicidade. Gatos sujeitos a hiperglicemias mais prolongadas terão uma maior deterioração da função das células  $\beta$ , resultando numa menor probabilidade de remissão (Gostelow *et al.*, 2014). Os gatos que atingem a remissão são provavelmente os que tiveram uma duração mais curta da doença (Roomp and Rand,

2009), os que atingiram um controlo glicémico mais rápido (Marshall, Rand and Morton, 2009) e os que tiveram uma hiperglicemia menos grave antes do tratamento (Tschuor *et al.*, 2011). Em animais sujeitos ao tratamento com insulina, suspeita-se de remissão quando uma pequena dose de insulina mantiver a euglicémia ou provocar hipoglicemia (Cook and Behrend, 2025). Esta tende a ocorrer nos primeiros 6 meses de tratamento (Behrend *et al.*, 2018).

A remissão diabética em gatos tratados com inibidores de SGLT2 ainda não foi avaliada, embora a euglicemia e normalização da frutossamina sugerem que possa ocorrer. Uma vez que a dose dos inibidores de SGLT2 é independente da glicemia, a única forma de se saber se existe remissão é suspender o tratamento por alguns dias. No entanto recomenda-se aguardar pelo menos 60 dias de tratamento com iSGLT2 antes de avaliar uma possível remissão. Caso os valores glicémicos aumentem e os sinais clínicos regressem, o fármaco deve ser reintroduzido de imediato (Cook and Behrend, 2025). As taxas de remissão poderão estar em consonância com as taxas registadas nos estudos sobre insulinoaterapia, aproximadamente 1 em cada 3 gatos, ou ser mais elevadas, dada a redução efetiva da glicotoxicidade (Niessen *et al.*, 2024)

Embora a remissão da diabetes seja uma possibilidade, esta ainda não foi estudada com a administração de velagliflozina (Niessen *et al.*, 2024). Assim, está recomendado que os animais sejam tratados por tempo indeterminado para prevenir recidivas, uma vez que retirar o medicamento em gatos bem controlados, pode levar a hiperglicemia, glicotoxicidade e perda irreversível das células  $\beta$ , o que resulta numa necessidade permanente de insulina (Cook and Behrend, 2025).

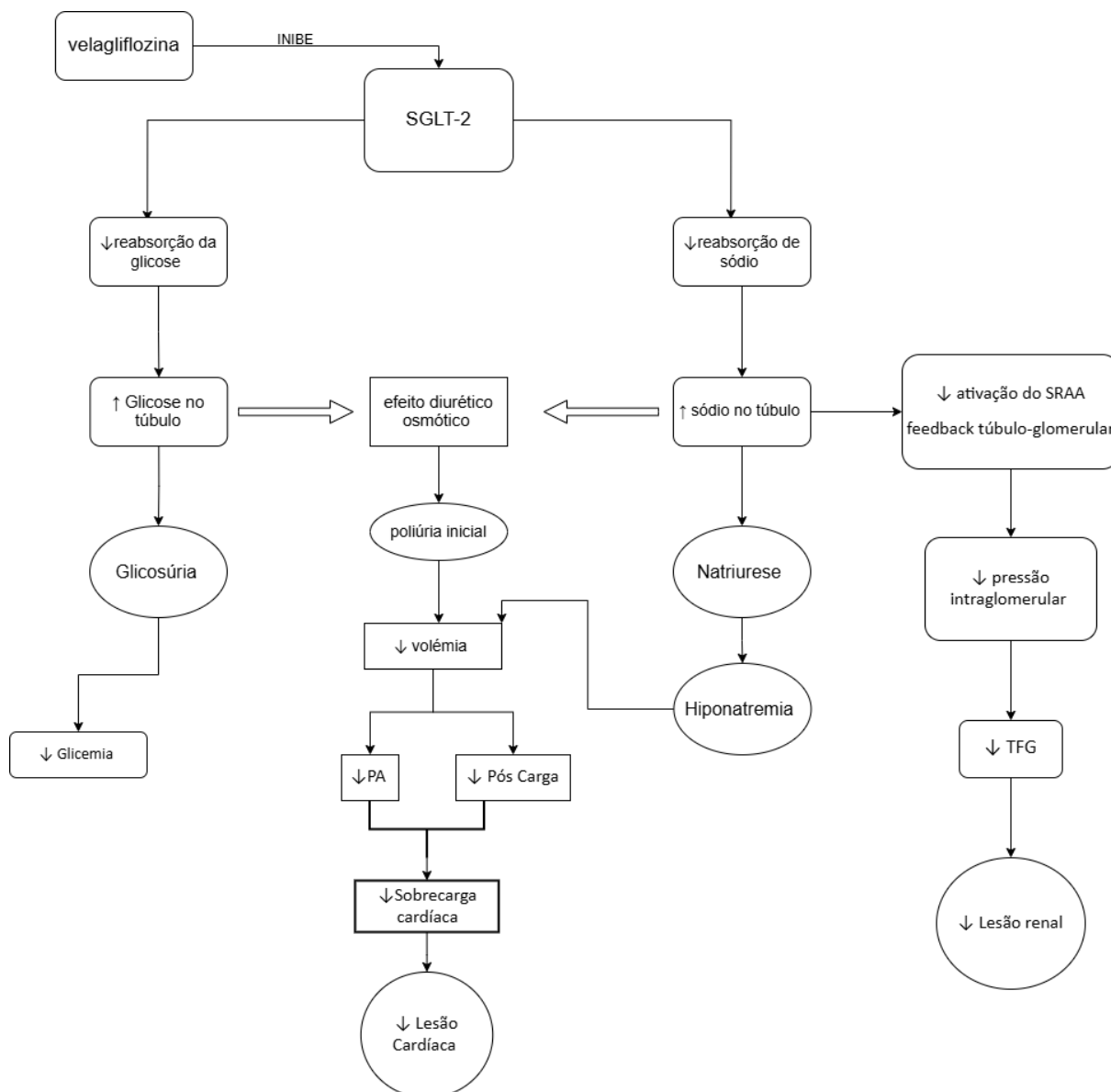
### 3.2.1.9. Efeito pleiotrópico da velagliflozina

Na última década, os inibidores do SGLT2 afirmaram-se como fármacos hipoglicemiantes eficazes, ao inibirem a reabsorção de glicose no túbulo renal proximal e promoverem a glicosúria, sendo atualmente aprovados no tratamento da DM2 em humanos e felinos (Vieira *et al.*, 2025). Para além do controlo glicémico e agente hipoglicemiante, estudos clínicos demonstraram que os iSGLT2 têm efeitos pleiotrópicos, incluindo benefícios cardiovasculares, renais, metabólicos e potencialmente neuroprotetores (Pimentel *et al.*, 2024; Vieira *et al.*, 2025). O seu mecanismo multifatorial inclui modulação hemodinâmica, metabólica e anti-inflamatória, tornando-os essenciais no controlo e proteção de doenças cardiovasculares e renais (Kalra, Singh and Nagrale, 2016; Horii *et al.*, 2020). Atualmente, as *guidelines* da Associação Americana de Diabetes e da Associação Americana de Endocrinologia Clínica em medicina humana recomendam os iSGLT2 como terapêutica de primeira linha em doentes com DM2 com complicações cardiovasculares ou renais (Cook and Behrend, 2025).

O mecanismo de ação dos iSGLT2 baseia-se na inibição da reabsorção de glicose e sódio no túbulo proximal, promovendo glicosúria e natriurese, o que resulta num efeito diurético osmótico suave. Estes processos contribuem para a redução da inflamação e do stress oxidativo nos rins. Além disso, ao restaurar o feedback túbulo-glomerular, os iSGLT2 diminuem a hiperfiltração e a pressão intraglomerular, retardando a progressão da doença renal e reduzindo a albuminúria. Esse mecanismo permite ainda a não ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, reforçando assim o seu papel protetor (figura 5) (Kalra, Singh and Nagrale, 2016).

Estes fármacos reduzem ainda a pré-carga e a pós-carga cardíaca devido ao seu efeito diurético osmótico e natriurético, resultando em menor volume intravascular e redução da pressão arterial sistólica e diastólica, o que diminui a sobrecarga cardíaca e melhora a função ventricular (Kalra, Singh and Nagrale, 2016). Além dos efeitos hemodinâmicos, os iSGLT2 promovem melhorias metabólicas no miocárdio, favorecendo a utilização de corpos cetónicos como fonte energética alternativa, o que aumenta a eficiência energética dos cardiomiócitos, sobretudo em situações de insuficiência cardíaca (figura 5) (Vieira *et al.*, 2025).

Os iSGLT2 demonstraram, em medicina humana, eficácia significativa na redução da progressão da doença renal crónica e na prevenção de lesões renais agudas, tanto em indivíduos diabéticos como não diabéticos (Khunti *et al.*, 2022; Vieira *et al.*, 2025). Estes fármacos atuam reduzindo a pressão intraglomerular o que, por sua vez, diminui a taxa de filtração glomerular de substâncias potencialmente tóxicas no nefrónio, contribuindo para menor hipóxia, inflamação e fibrose renal, fatores essenciais na prevenção e progressão da DRC (Khunti *et al.*, 2022; Vieira *et al.*, 2025). Ainda não existem ensaios clínicos suficientes em felinos com DRC. A extrapolação é feita com base na fisiologia renal comparada e nos resultados em humanos (Khunti *et al.*, 2022).



**Figura 5:** Fluxograma representativo dos possíveis efeitos pleiotrópicos dos inibidores SGLT-2. TFG: taxa filtração glomerular; SGLT-2: cotransportador sódio-glicose 2; PA: pressão arterial; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; Adaptado de: (Kalra, Singh and Nagrale, 2016; Elliott and Oyama, 2024; Vieira *et al.*, 2025)

Em gatos e cães, a evidência direta ainda é limitada. Estudos experimentais mostram que gatos tratados com iSGLT2 apresentam alterações metabólicas semelhantes às observadas em humanos, como aumento da lipólise e o uso preferencial de ácidos gordos como fonte energética, e consequentemente perda de peso. Foi observado ainda uma redução da resistência à insulina por diminuição da glicotoxicidade e aumento da excreção urinária de glicose e corpos cetônicos (ex. β-hidroxibutirato). Estes efeitos podem favorecer a remissão diabética e o controle de peso em gatos

obesos (Vieira *et al.*, 2025). Devido às semelhanças nos mecanismos fisiopatológicos das doenças cardíacas e renais entre humanos, cães e gatos, é plausível que os iSGLT2 possam trazer benefícios também para animais de companhia não diabéticos, especialmente em doenças cardíacas e renais crônicas, no entanto são necessários mais estudos antes das recomendações clínicas em animais (Elliott and Oyama, 2024).



## 4. CONCLUSÕES

A diabetes *mellitus* tipo 2 é uma das endocrinopatias mais prevalentes em felinos. O principal desafio do seu tratamento reside na necessidade terapêutica com insulina ser realizada com injeções diárias associadas a uma monitorização rigorosa e permanente da glicemia, a fim de evitar episódios de hipoglicemia clínica e as suas complicações mais sérias. No entanto, a sua administração e a necessidade de monitorização contínua, têm um impacto significativo na qualidade de vida tanto dos animais como dos seus tutores.

Os inibidores do cotransportador sódio-glicose tipo 2, como a velagliflozina, surgem como uma abordagem terapêutica inovadora na medicina veterinária. Independente da ação da insulina, este fármaco, permite um controlo glicémico eficaz através da promoção de glicosúria e consequente redução sustentada da hiperglicemia com a vantagem de ser de administração oral única diária e de ter um menor risco de hipoglicemia. Esta terapêutica revela-se menos invasiva e, com isso, mais aceitável para os tutores contribuindo para a redução do stresse tanto no animal como no seu tutor, melhorando a qualidade de vida de ambos.

O aumento da glicosúria e posteriormente a redução na glicotoxicidade, aliada à recuperação parcial das células  $\beta$  pancreáticas, sugerem um possível contributo da velagliflozina para o controlo glicémico e para uma possível remissão diabética em felinos e um sucesso terapêutico não inferioridade à insulina. É necessária uma seleção criteriosa dos animais, sendo fundamental a presença de alguma função residual das células  $\beta$  para prevenir complicações como a cetoacidose diabética euglicémica. Contudo, são ainda necessários mais estudos para avaliar a sua segurança e efetividade a longo prazo, bem como a investigação do seu potencial impacto na remissão da DM2 em felinos.

Assim, a velagliflozina representa não só uma alternativa terapêutica eficaz à insulino-terapia em gatos com DM2, mas também um novo paradigma na abordagem da diabetes felina, mais acessível, menos invasivo e com impactos positivos evidentes na qualidade de vida dos pacientes e dos seus tutores.

O futuro da terapêutica usada na medicina veterinária, em particular na medicina felina passa, cada vez mais, por soluções individualizadas, inovadoras e focadas no bem-estar animal, permitindo uma ligação saudável entre animais, médicos veterinários e tutores. A velagliflozina apresenta-se como um passo sólido nesse caminho, abrindo portas a uma nova era do tratamento da diabetes felina.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Diabetes Association (2014) 'Diagnosis and classification of diabetes mellitus', *Diabetes Care*, 37(SUPPL.1), pp. 81–90. doi: 10.2337/dc14-S081.

Appleton, D. J., Rand, J. S. and Sunvold, G. D. (2001) 'Insulin sensitivity decreases with obesity, and lean cats with low insulin sensitivity are at greatest risk of glucose intolerance with weight gain', *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 3(4), pp. 211–228. doi: 10.1053/jfms.2001.0138.

Behrend, E. *et al.* (2018) '2018 AAHA Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats', *Journal of the American Animal Hospital Association*, 54(1), pp. 1–21. doi: 10.5326/JAAHA-MS-6822.

Behrend, E. N. *et al.* (2024) 'Velagliflozin, a once-daily, liquid, oral SGLT2 inhibitor, is effective as a stand-alone therapy for feline diabetes mellitus: the SENSATION study', *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 262(10), pp. 1–11. doi: 10.2460/javma.24.03.0174.

Benedict, S. L. *et al.* (2022) 'Evaluation of bexagliflozin in cats with poorly regulated diabetes mellitus', *The Canadian Journal of Veterinary Research*, pp. 52–58.

Bergomi, V. *et al.* (2022) 'Insulin expression in  $\beta$  cells is reduced within islets before islet loss in diabetic cats', *Journal of Small Animal Practice*, 63(11), pp. 809–815. doi: 10.1111/jsap.13541.

Boehringer Ingelheim (2024) 'Senvelgo® (velagliflozina) 15 mg/ml solução oral para gatos', pp. 1–23.

Boland, L. A. and Barrs, V. R. (2017) 'Peculiarities of feline hyperadrenocorticism: Update on diagnosis and treatment', *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(9), pp. 933–947. doi: 10.1177/1098612X17723245.

Callegari, C. *et al.* (2013) 'Survival time and prognostic factors in cats with newly diagnosed diabetes mellitus: 114 cases (2000-2009)', *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243(1), pp. 91–95. doi: 10.2460/javma.243.1.91.

Chow, E., Clement, S. and Garg, R. (2023) 'Euglycemic diabetic ketoacidosis in the era of SGLT- - 2 inhibitors'. doi: 10.1136/bmjdr-2023-003666.

Cook, A. K. and Behrend, E. (2025) 'SGLT2 inhibitor use in the management of feline diabetes mellitus', *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 48(Jan), pp. 19–30. doi: 10.1111/jvp.13466.

Cook, A. K. and Evans, J. B. (2021) 'Feline comorbidities: Recognition, diagnosis and management of

the cushingoid diabetic’, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(1), pp. 4–16. doi: 10.1177/1098612X20979507.

Elliott, J. and Oyama, M. A. (2024) ‘Sodium glucose transporter 2 inhibitors: Will these drugs benefit non-diabetic veterinary patients with cardiac and kidney diseases?’, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 48(July 2024), pp. 1–18. doi: 10.1111/jvp.13472.

European Medicines Agency (2022) *Senvelgo 15 mg/ml oral solution for cats – Resumo das Características do Medicamento Veterinário*. Amsterdam. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/senvelgo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/senvelgo-epar-product-information_en.pdf).

Farrow, H. A. *et al.* (2013) ‘Effect of dietary carbohydrate, fat, and protein on postprandial glycemia and energy intake in cats’, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(5), pp. 1121–1135. doi: 10.1111/jvim.12139.

Feldman, E. C., Nelson, R. W. and Feldman, M. S. (1997) ‘Intensive 50-week evaluation of glipizide administration in 50 cats with previously untreated diabetes mellitus’, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 210(6), pp. 772–777. doi: 10.2460/javma.1997.210.06.772.

Forcada, Y. *et al.* (2008) ‘Determination of serum fPLI concentrations in cats with diabetes mellitus’, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10(5), pp. 480–487. doi: 10.1016/j.jfms.2007.04.007.

Fracassi, F., Tardo, A. M. and Kooistra, H. (2020) ‘Diabetes Mellitus Diabetes Mellitus’, *Federation of European Companion Animal Veterinary Associations*, pp. 432–441. Available at: <https://www.fecava.org/fecava-endocrinology-guidelines/>.

Gilor, C. *et al.* (2016) ‘What’s in a Name? Classification of Diabetes Mellitus in Veterinary Medicine and Why It Matters’, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(4), pp. 927–940. doi: 10.1111/jvim.14357.

Gilor, C. *et al.* (2021) ‘An ultra-long-acting recombinant insulin for the treatment of diabetes mellitus in cats’, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(5), pp. 2123–2130. doi: 10.1111/jvim.16150.

Gilor, C. *et al.* (2025) ‘Assessment of Exenatide Extended-Release for Maintenance of Diabetic Remission in Cats.’, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 39(2), p. e70069. doi: 10.1111/jvim.70069.

Gostelow, R. *et al.* (2014) ‘Systematic review of feline diabetic remission: Separating fact from opinion’, *Veterinary Journal*, 202(2), pp. 208–221. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.08.014.

Gottlieb, S. and Rand, J. (2018) 'Managing feline diabetes: current perspectives', *Veterinary Medicine: Research and Reports*, Volume 9, pp. 33–42. doi: 10.2147/vmrr.s125619.

Gottlieb, S., Rand, J. S. and Anderson, S. T. (2024) 'Frequency of diabetic remission, predictors of remission and survival in cats using a low-cost, moderate-intensity, home-monitoring protocol and twice-daily glargine', *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 26(4). doi: 10.1177/1098612X241232546.

Hadd, M. J. *et al.* (2023) 'Safety and effectiveness of the sodium-glucose cotransporter inhibitor bexagliflozin in cats newly diagnosed with diabetes mellitus', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 37(3), pp. 915–924. doi: 10.1111/jvim.16730.

Hall, T. D. *et al.* (2009) 'Effects of diet on glucose control in cats with diabetes mellitus treated with twice daily insulin glargine', *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(2), pp. 125–130. doi: 10.1016/j.jfms.2008.06.009.

Hatting, M. *et al.* (2018) 'Insulin regulation of gluconeogenesis', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1411(1), pp. 21–35. doi: 10.1111/nyas.13435.

Hirayama, B. A. *et al.* (1991) 'Intestinal and renal Na<sup>+</sup>/glucose cotransporters share common structures', *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 261(2 30-2). doi: 10.1152/ajpcell.1991.261.2.c296.

Hoening, M. *et al.* (2000) 'A feline model of experimentally induced islet amyloidosis', *American Journal of Pathology*, 157(6), pp. 2143–2150. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64852-3.

Hoening, M. *et al.* (2007) 'Insulin sensitivity, fat distribution, and adipocytokine response to different diets in lean and obese cats before and after weight loss', *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 292(1), pp. 227–234. doi: 10.1152/ajpregu.00313.2006.

Hoening, M. (2012) 'The cat as a model for human obesity and diabetes', *Journal of Diabetes Science and Technology*, 6(3), pp. 525–533. doi: 10.1177/193229681200600306.

Hoening, M. *et al.* (2017) 'Effects of the sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor velagliflozin, a new drug with therapeutic potential to treat diabetes in cats', *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 41(2), pp. 266–273. doi: 10.1111/jvp.12467.

Hoening, M., Reusch, C. and Peterson, M. E. (2000) 'Beta cell and insulin antibodies in treated and untreated diabetic cats', *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 77(1–2), pp. 93–102. doi:

10.1016/S0165-2427(00)00229-4.

Horii, T. *et al.* (2020) 'Real-world risk of hypoglycemia-related hospitalization in Japanese patients with type 2 diabetes using SGLT2 inhibitors: A nationwide cohort study', *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 8(2), pp. 1–9. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001856.

Kalra, S., Singh, V. and Nagrale, D. (2016) 'Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibition and the Glomerulus: A Review', *Advances in Therapy*, 33(9), pp. 1502–1518. doi: 10.1007/s12325-016-0379-5.

Khunti, K. *et al.* (2022) 'Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: Barriers and solutions for improving uptake in routine clinical practice', *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 24(7), pp. 1187–1196. doi: 10.1111/dom.14684.

Koceva, A., Aleksandra, N. and Tramšek, K. (2024) 'From Sweet to Sour : SGLT-2-Inhibitor-Induced Euglycemic Diabetic Ketoacidosis', *journal of personalized medicine*.

Laura Bree (2024) *No Title, Breakthrough Veterinary Drug Senvelgo (Velagliflozin) expected to revolutionise the treatment of Feline Diabetes Mellitus in the United Kingdom*. Available at: <https://www.bsava.com/article/breakthrough-veterinary-drug-senvelgo-velagliflozin-expected-to-revolutionise-the-treatment-of-feline-diabetes-mellitus-in-the-united-kingdom/>.

Little, S. E. (2012) *The cat: Clinical medicine and management*. 1 ed, *The Cat: Clinical Medicine and Management*. 1 ed. Edited by ELSEVIER. Ottawa, Ontario, Canada: Linda Duncan. doi: 10.1016/C2009-0-40456-2.

Lopes-Pinto, M. *et al.* (2024) 'Acromegaly in humans and cats: Pathophysiological, clinical and management resemblances and differences', *Growth Hormone and IGF Research*, 76(April), p. 101595. doi: 10.1016/j.ghir.2024.101595.

Lutz, T. A. and Rand, J. S. (1995) 'Pathogenesis of feline diabetes mellitus.', *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 25(3), pp. 527–552. doi: 10.1016/S0195-5616(95)50051-8.

Manhães, L. F. de O. *et al.* (2022) 'Diabetes Mellitus Em Felino – Relato De Caso', *Revista de medicina veterinária do UNIFESO*, pp. 29–33.

Marshall, R. D., Rand, J. S. and Morton, J. M. (2009) 'Treatment of newly diagnosed diabetic cats with glargine insulin improves glycaemic control and results in higher probability of remission than protamine zinc and lente insulins', *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(8), pp. 683–691. doi:

10.1016/j.jfms.2009.05.016.

Massitel, I. *et al.* (2020) 'A terapêutica do felino diabético: revisão', *Pubvet*, 14(03), pp. 1–7. doi: 10.31533/pubvet.v14n3a530.1-7.

McCann, T. M. *et al.* (2007) 'Feline diabetes mellitus in the UK: the prevalence within an insured cat population and a questionnaire-based putative risk factor analysis', *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 9(4), pp. 289–299. doi: 10.1016/j.jfms.2007.02.001.

Miller, E. (1995) 'Long-term monitoring of the diabetic dog and cat. Clinical signs, serial blood glucose determinations, urine glucose, and glycated blood proteins.', *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 25(3), pp. 571–584. doi: 10.1016/S0195-5616(95)50054-3.

Mueckler, M. (1994) 'Facilitative glucose transporters', *European Journal of Biochemistry*, 219(3), pp. 713–725. doi: 10.1111/j.1432-1033.1994.tb18550.x.

Nelson, R. W. and Maggiore, A.-M. Della (2020) 'Chapter 49: endocrine disorders', in Nelson, R. W. . and Couto, C. G. (eds) *Small Animal Internal Medicine*. 6th editio. St. Louis, MO: Elsevier, pp. 806–860.

Nelson, R. W. and Reusch, C. E. (2014) 'Animal models of disease: classification and etiology of diabetes in dogs and cats.', *The Journal of endocrinology*, 222(3). doi: 10.1530/JOE-14-0202.

Niessen, S. J. M. *et al.* (2007) 'Feline Acromegaly: An Underdiagnosed Endocrinopathy?', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, pp. 899–905. doi: doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb03041.x.

Niessen, S. J. M. *et al.* (2017) 'The big pet diabetes survey: Perceived frequency and triggers for euthanasia', *Veterinary Sciences*, 4(2). doi: 10.3390/vetsci4020027.

Niessen, S. J. M. *et al.* (2022) 'Agreeing Language in Veterinary Endocrinology (ALIVE): Diabetes mellitus - a modified Delphi-method-based system to create consensus disease definitions', *Veterinary Journal*, 289(November 2021). doi: 10.1016/j.tvjl.2022.105910.

Niessen, S. J. M. *et al.* (2024) 'Efficacy and safety of once daily oral administration of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor velagliflozin compared with twice daily insulin injection in diabetic cats', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 38(4), pp. 2099–2119. doi: 10.1111/jvim.17124.

Niessen S *et al.* (2010) 'Evaluation of a Q quality-of-Life Tool f or C ats with Diabetes Mell itus', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, (Dm), pp. 1098–1105. doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0579.x.

Panai Song ; Akira Onishi ; Hermann Koepsell ; Volker Vallon (2017) 'Sodium glucose cotransporter SGLT1 as a therapeutic target in diabetes mellitus', *Physiology & behavior*, 176(1), pp. 139–148. doi: 10.1517/14728222.2016.1168808.Sodium.

Patti, M. E. and Kahn, C. R. (1998) 'The insulin receptor - A critical link in glucose homeostasis and insulin action', *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 9(2–4), pp. 89–109. doi: 10.1515/jbcpp.1998.9.2-4.89.

Perry, R. J. *et al.* (2019) 'Dehydration and insulinopenia are necessary and sufficient for euglycemic ketoacidosis in SGLT2 inhibitor-treated rats', *Nature Communications*, (2019). doi: 10.1038/s41467-019-08466-w.

Pimentel, B. V. *et al.* (2024) 'Inibidor Sgl2 : Um Antidiabético , Cardiopotenciador , Renoprotector ... ou o Elixir do Internista ?', *sociedade portuguesa de medicina interma*, pp. 85–94. doi: doi.org/10.24950/rspmi.2183.

R. Paul Robertson *et al.* (2003) 'Perspectives in diabetes.', *Journal of the National Medical Association*, 54, pp. 476–478.

Rand, J. and Bloom, C. A. (2014) 'Feline Diabetes mellitus: Clinical use of long-acting glargine and detemir', *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16(3), pp. 205–215. doi: 10.1177/1098612X14523187.

Rand, J. S. *et al.* (2004) 'WALTHAM International Science Symposium: Nature, Nurture, and the Case for Nutrition Canine and Feline Diabetes Mellitus: Nature or Nurture? 1', *J. Nutr*, 134(February), pp. 2072–2080. Available at: <https://academic.oup.com/jn/article-abstract/134/8/2072S/4688883>.

Rand, J. S. (2013) 'Pathogenesis of Feline Diabetes', *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 43(2), pp. 221–231. doi: 10.1016/j.cvsm.2013.01.003.

Rand, J. S. (2020) 'Diabetes mellitus in dogs and cats', in *Clinical Small Animal Internal Medicine*, pp. 93–102.

Rand, J. S. and Marshall, R. D. (2005) 'Diabetes mellitus in cats', *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 35(1 SPEC. ISS.), pp. 211–224. doi: 10.1016/j.cvsm.2004.10.001.

Rand, J. S. and Martin, G. J. (2001) 'Management of feline diabetes mellitus', *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 31(5), pp. 881–913. doi: 10.1016/S0195-5616(01)50004-2.

Rehman, H. *et al.* (2020) 'Classification, etiology, similarities and management of diabetes mellitus in canine and feline with respect to humans', *International journal of creative and innovative research in all studies*, 33(2), pp. 10–20.

Reusch, C. E. (2015) 'chapter 7: feline Diabetes Mellitus', in Feldman, E. C. *et al.* (eds) *Canine and feline endocrinology*. 4th editio. St. Louis, MO: Elsevier, pp. 260–300.

Roomp, K. and Rand, J. (2009) 'Intensive blood glucose control is safe and effective in diabetic cats using home monitoring and treatment with glargine', *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(8), pp. 668–682. doi: 10.1016/j.jfms.2009.04.010.

Rudloff, E. (2017) 'Diabetic ketoacidosis in the cat: Recognition and essential treatment', *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(11), pp. 1167–1174. doi: 10.1177/1098612X17735762.

Samaha, G. *et al.* (2019) 'The Burmese cat as a genetic model of type 2 diabetes in humans', *Animal Genetics*, 50(4), pp. 319–325. doi: 10.1111/age.12799.

Sano, R., Shinozaki, Y. and Ohta, T. (2020) 'Sodium–glucose cotransporters: Functional properties and pharmaceutical potential', *Journal of Diabetes Investigation*, 11(4), pp. 770–782. doi: 10.1111/jdi.13255.

Satoh, T. (2014) 'Molecular mechanisms for the regulation of insulin-stimulated glucose uptake by small guanosine triphosphatases in skeletal muscle and adipocytes', *International Journal of Molecular Sciences*, 15(10), pp. 18677–18692. doi: 10.3390/ijms151018677.

Scott-Moncrieff, J. C. (2010) 'Insulin Resistance in Cats', *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 40(2), pp. 241–257. doi: 10.1016/j.cvsm.2009.10.007.

Sparkes, A. H. *et al.* (2015) 'ISFM Consensus Guidelines on the Practical Management of Diabetes Mellitus in Cats', *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(3), pp. 235–250. doi: 10.1177/1098612X15571880.

T.D. O'Brien (2002) 'Pathogenesis of feline diabetes mellitus', *Molecular and Cellular Endocrinology*, 197(1–2), pp. 213–219. doi: 10.1016/S0303-7207(02)00265-4.

Tschuor, F. *et al.* (2011) 'Remission of Diabetes Mellitus in Cats Cannot be Predicted by the Arginine Stimulation Test', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(1), pp. 83–89. doi: 10.1111/j.1939-1676.2010.0649.x.

Vieira, A. B. *et al.* (2025) 'Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: a pleiotropic drug in humans with promising results in cats', *Frontiers in Veterinary Science*, 12(February). doi: 10.3389/fvets.2025.1480977.

