UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE VETERINÁRIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO E AVALIAÇÃO DA BIOQUÍMICA CLÍNICA DE CÃES DIABÉTICOS UM ANO APÓS O DIAGNÓSTICO E INÍCIO DE TRATAMENTO INSULÍNICO

Juliana Pereira Matheus

PORTO ALEGRE

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE VETERINÁRIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO E AVALIAÇÃO DA BIOQUÍMICA CLÍNICA DE CÃES DIABÉTICOS UM ANO APÓS O DIAGNÓSTICO E INÍCIO DE TRATAMENTO INSULÍNICO

Autor: Juliana Pereira Matheus

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias – UFRGS como requisito parcial da obtenção do título de Mestre

Orientador: Félix González

Porto Alegre, 2017

CIP - Catalogação na Publicação

Matheus, Juliana Pereira
ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO E AVALIAÇÃO DA BIOQUÍMICA CLÍNICA DE CÃES DIABÉTICOS UM ANO APÓS O DIAGNÓSTICO E INÍCIO DE TRATAMENTO INSULÍNICO / Juliana Pereira Matheus. -- 2017.
31 f.

Orientador: Félix Hilário Díaz González.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Diabetes mellitus. 2. Insulinoterapia. 3. Parâmetros bioquímicos. 4. Comorbidades. I. González, Félix Hilário Díaz, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Juliana Pereira Matheus

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO E AVALIAÇÃO DA BIOQUÍMICA CLÍNICA DE CÃES DIABÉTICOS UM ANO APÓS O DIAGNÓSTICO E INÍCIO DE TRATAMENTO INSULÍNICO

Aprovado em 28 de julho de 2017.

_____

Prof. Dr. Félix Hilário Diaz González - UFRGS

Orientador e Coordenador da Comissão Avaliadora

_____

Profª. Drª. Angela Medeiros Veiga– UFSC

Membro da Comissão Avaliadora

_____

Prof. Dr. Daniel Guimarães Gerardi –UFRGS

Membro da Comissão Avaliadora

_____

Profª. Drª. Stella de Faria Valle – UFRGS

Membro da Comissão Avaliadora

ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO E AVALIAÇÃO DA BIOQUÍMICA CLÍNICA DE CÃES DIABÉTICOS UM ANO APÓS O DIAGNÓSTICO E INÍCIO DE TRATAMENTO INSULÍNICO

Autor: Juliana Pereira Matheus

Orientador: Félix González

RESUMO

A diabetes mellitus (DM) é uma das endocrinopatias mais comuns nos cães, apresentando grande complexidade, caracterizada por hiperglicemia crônica devido à incapacidade total ou relativa de produção e secreção de insulina por parte das células βpancreáticas, ou ainda, não responsividade celular ao hormônio. Existem importantes fatores predisponentes a esta doença em cães, como ação de progestágenos e glicocorticoides e fatores genéticos. A partir do seu diagnóstico, se faz necessário atento e permanente cuidado por parte dos tutores para com o paciente, devido a inúmeras possíveis complicações e consequências causadas pela doença que vão ser expressas em importantes alterações metabólicas. Este estudo objetivou avaliar os aspectos epidemiológicos e clínico-patológicos de pacientes caninos diabéticos, sob tratamento insulínico, entre os anos de 2006 e 2015, atendidos e acompanhados em um hospital veterinário universitário, desde o diagnóstico, incluindo a evolução da doença e tratamento. A partir dessa população, ficou evidenciado que a DM acometeu, em maioria, cães adultos, de meia-idade a geriátricos, sobretudo fêmeas e teve maior incidência nos exemplares da raça Poodle e cães sem raça definida. Como principais alterações laboratoriais observadas, tem maior relevância o aumento da atividade da enzima ALT e parâmetros relacionados a funcionamento renal: creatinina e ureia. Por outro lado, valores de triglicerídeos, colesterol, fructosamina, glicose, albumina e fosfatase alcalina demonstraram diminuição na mensuração desde o início do tratamento insulínico, quando comparados ao exame inicial.

Palavras-chave: bioquímica clínica, comorbidades, diabetes mellitus, tratamento insulínico.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO..... **6**

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... **8**

PATOLOGIA-CLÍNICA DA DIABETES MELLITUS..... **9**

Perfil bioquímico do canino diabético..... **9**

OBJETIVOS..... **12**

ARTIGO CIENTÍFICO..... **13**

CONSIDERAÇÕES FINAIS..... **26**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... **27**

INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) é uma das endocrinopatias mais comuns nos cães, caracterizada pela hiperglicemia crônica por consequência da secreção ou ação defeituosa de insulina. Fator que denota importância à doença é o elevado custo social e impacto na morbidade e mortalidade da população tanto humana, quanto canina (FALL et al., 2007; FELDMAN; NELSON, 2004).

É de origem multifatorial e importantes fatores predisponentes são relatados para esta afecção, como doenças ou fármacos antagônicos à ação da insulina (progestágenos, glicocorticoides) e predisposição genética (RAND et al.,2004).

Na falta de um tratamento e acompanhamento adequado, a DM pode ser fatal. Faz-se necessário, assim, o atento e permanente cuidado por parte dos tutores para com o paciente, já que o tratamento da doença é complexo e exige acentuado acompanhamento e observação, pois ainda assim, inúmeras possíveis complicações e consequências podem ocorrer. Para tanto, as alterações descritas na patologia clínica são importantes em relação ao diagnóstico, manejo clínico e prognóstico dos pacientes caninos diabéticos (HERRERA et al., 2008).

As complicações resultantes da DM ou do seu tratamento são bastante comuns em cães, como a cegueira, pancreatite crônica, infecções no trato urinário, trato respiratório e pele (DAVISON, 2012). Outras complicações crônicas, como a nefropatia diabética (ND), definida como uma anormalidade estrutural ou funcional dos rins devido à DM, são mais comuns em humanos, portadores da DM por décadas, não sendo uma complicação comum relatada em medicina veterinária (NELSON, 2004). Todavia, é a principal causa de doença renal terminal em humanos de países ocidentais e acredita-se levar cerca de 10 a 20 anos para se desenvolver (MINKUS et al., 1994). Nesse contexto, este estudo buscou analisar resultados epidemiológicos e dos exames laboratoriais de uma população de caninos diabéticos sob tratamento insulínico, desde seu diagnóstico e tratamento, para descrever alterações pertinentes e averiguar complicações envolvendo nefropatia diabética e anemia consequente.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Historicamente, apenas na segunda metade do século XIX é que a diabetes mellitus (DM) passou a ser considerada uma doença endócrina e não renal. A DM até então, era considerada uma doença do trato urinário, reconhecida pela produção excessiva de urina. Mesmo após a identificação da glicosúria, continuou sendo atribuída doença renal até metade do século XIX (EKNOYAN, 2006). A produção experimental de diabetes mellitus em cães pancreatectomizados em 1889 e, por fim, o isolamento da insulina em 1922 estabeleceu claramente a DM como uma doença endócrina devido à deficiência de insulina, controlada pela instituição de terapia (EKNOYAN, 2006).

Em humanos, a DM é classificada conforme sua etiologia e patogênese, para a identificação e diferenciação das formas da doença e ainda, compreensão do tratamento. Essa adaptação de critérios na medicina veterinária buscou benefício semelhante (REUSCH, 2010). A DM humana é dividida em: DM tipo 1 (destruição das células β, produtoras de insulina, hormônio hipoglicemiante), DM tipo 2 (resistência periférica à ação da insulina), outros tipos específicos de DM e diabetes gestacional (ADA, 2010).

Em cães, autores defendem a classificação da DM de acordo com sua patogênese em: diabetes com deficiência de insulina (IDD, *insulindeficiency diabetes*) e diabetes com resistência à insulina (IRD, *insulinresistance diabetes*), sendo basicamente, a IDD caracterizada por deficiência ou falha na produção insulínica pelas células β e a IRD, caracterizada por diabetes secundária a antagonismo à insulina provocada por outros hormônios (CATCHPOLE et al., 2005).

A etiologia da DM em cães é, sem dúvida, multifatorial. As predisposições genéticas têm sido sugeridas por associações familiares, análise de *pedigree* e estudos genômicos com o objetivo de identificar susceptibilidade (NELSON; REUSCH, 2014; GUPTILL et al., 2003). Vários genes ligados à susceptibilidade da DM em seres humanos estão associados a um risco aumentado de diabetes em cães (CATCHPOLE et al., 2013). Além disso, o comportamento dos caninos domésticos com maior expectativa de vida, tende a ser responsável, muitas vezes, pelo acréscimo da obesidade e estresse, associados à reduzida atividade física, fatores que contribuem com o aumento na incidência de DM (FALL et al. 2007).

Com sua prevalência crescente, a DM instiga a medicina veterinária em sua especialização, para dar acompanhamento técnico mais adequado ao paciente canino diabético, bem como maior informação e assistência a seus tutores (RAND et al., 2004).

PATOLOGIACLÍNICA DA DIABETES MELLITUS

Após algum tempo do diagnóstico e início do tratamento da DM, podem ocorrer complicações no quadro clínico do paciente, que incluem doença hepática, renal, vascular, neuropatia e anemia. Dependendo da gravidade das anormalidades metabólicas, a condição pode ser assintomática ou estar associada a sinais clínicos, podendo progredir para cetoacidose e levando o paciente ao óbito (HERRERA et al., 2007). A presença de uma qualquer doença concomitante, pode contribuir ou exacerbar a resistência à insulina e prejudicar o sucesso do tratamento (GRAVES, 2010; HESS, 2010).

A partir do diagnóstico da DM, o paciente requer um conjunto de exames complementares para investigação de doenças que possam causar ou contribuir para a progressão diabética, que possam se estabelecer a partir da hiperglicemia existente, ou ainda que possam interferir no tratamento e bem-estar do cão (NELSON, 2010).

Está indicado, além de perfil ultrassonográfico, exames laboratoriais completos, como hemograma, perfil bioquímico sérico, com provas de função renal (ureia e creatinina), proteína sérica total, albumina sérica, alanina aminotransferase sérica (ALT) e fosfatase alcalina sérica (FA), além de urinálise, com cultura de bactérias e antibiograma e relação entre proteína e creatinina urinárias (FELDMAN; NELSON, 2004; NELSON, 2010). A determinação da fructosamina também é um recurso diagnóstico importante, utilizado em cães muito estressados, ou agressivos no momento da coleta de sangue para avaliação da glicemia a longo prazo e especialmente, acompanhamento da mesma (KANEKO et al., 2008).

Perfil bioquímico do canino diabético

Nos pacientes sem complicação diabética, o perfil de exames bioquímicos poderia ser considerado normal, exceto pela hiperglicemia. Embora, em pacientes humanos, a exposição prolongada à hiperglicemia se torna a principal causa para o desenvolvimento de complicações diabéticas, em animais de companhia, a retinopatia,

neuropatia e nefropatia diabéticas são pouco relatadas e os achados clínicos e histopatológicos ainda são discutidos (ESCALANTE et al., 2014; MUÑANA, 1995).

Os valores elevados de glicemia associado à DM variam entre autores, porém, há um acordo que considera hiperglicemia persistente em jejum maior que 140 mg/dL ou hiperglicemia pós-prandial maior que 200 mg/dL como sinais frequentes de DM (CHASTAIN, 2004).

Cães diabéticos apresentam alterações na atividade de enzimas hepáticas devido à lipidose hepática e pancreatite associadas, refletindo em aumento da atividade das enzimas FA, ALT, aspartatoaminotransferase (AST) e gama-glutamiltransferase (GGT) (HESS et al., 2000b). Com menor frequência, pode ocorrer aumento sérico de ácidos biliares e bilirrubina (FELDMAN; NELSON, 2004).

A fructosamina é outro parâmetro relevante a ser mensurado em pacientes caninos diabéticos, já que se refere a qualquer proteína glicosilada, constituindo compostos estáveis, não-enzimáticos, resultantes da combinação irreversível de glicose com grupos aminas da albumina e de outras proteínas do sangue (THRALL, 2007), não sendo afetada por hiperglicemias transitórias, tais como as que acontecem em situações de dor ou estresse, podendo ser usada para distinguir cães hiperglicêmicos diabéticos de não diabéticos e útil para efetuar o controle glicêmico a longo prazo (MARCA et al., 2000). Entretanto, este parâmetro não deve ser considerado em casos de hipoproteinemia, hiperlipidemia, azotemia, entre outros fatores que possam afetar sua acurácia (NELSON, 2010).

O aumento das concentrações de triglicerídeos e de colesterol é comum em caninos diabéticos. A alteração do metabolismo energético, mobilização anormal do tecido adiposo, diminuição da degradação hepática do colesterol, aumento da produção hepática de VLDL, inibição de lipase proteica e não inibição da lipase hormônio sensível, são fatores que contribuem para a hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia (CHASTAIN, 2004).

Ureia e creatinina geralmente encontram-se dentro dos valores de referência em cães diabéticos tratados e sem complicações, e aumentos podem indicar desidratação ou ainda, diminuição na taxa de filtração glomerular. A desidratação moderada a grave ocorre geralmente em pacientes com cetoacidose, por desvio do fluido intracelular para o extracelular, em resposta à hiperglicemia, diurese osmótica por glicosúria, acúmulo de

corpos cetônicos e excessiva poliúria (NELSON, 2010). Se a azotemia estiver associada a baixa densidade urinária (<1,030) pode se estabelecer a presença de doença renal. Alguns autores comentam que a uremia, presente nos cães diabéticos, pode ser de origem pré-renal, devido ao aumentado catabolismo proteico (HERRERA et al., 2008, HESS et al., 2000b).

Na urinálise, a alteração mais encontrada é a glicosúria, acompanhada de hiperestenúria (HESS, 2000b). Outras alterações na urina destes animais incluem: cetonúria (diagnóstico inicial), proteinúria e bacteriúria, com ou sem piúria e hematúria. A urocultura é sempre recomendada, já que uma possível infecção urinária está frequentemente presente, além da relação proteína/creatinina urinária como diagnóstico de injúria renal precoce (FELDMAN; NELSON, 2004).

OBJETIVOS

Analisar dados de caninos diabéticos sob tratamento insulínico, atendidos entre os anos de 2006 e 2015, em um hospital veterinário universitário no município de Porto Alegre/RS, em relação às avaliações laboratoriais bioquímicas que ocorrem desde o diagnóstico e ao longo do tratamento insulínico.

ARTIGO CIENTÍFICO

Estudo epidemiológico e avaliação da bioquímica clínica de cães diabéticos um ano após o diagnóstico e início de tratamento insulínico

Epidemiological study and evaluation of clinical biochemistry of diabetic dogs one year after diagnosis and starting insulin treatment

Juliana Pereira Matheus*, Alan Gomes Pöppl, Stella de Faria Valle, Félix González

Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Bento Gonçalves, 9090, Porto Alegre. CEP 91540-000 Porto Alegre, RS, Brazil.

* Correspondingauthor: julianamatheus@gmail.com - Tel.: +55 (55) 99954-0076.

Resumo

Background: A partir do diagnóstico de diabetes mellitus e início do tratamento insulínico em caninos, se faz necessário o monitoramento clínico-laboratorial, uma vez que várias possíveis complicações crônicas podem ocorrer. Este estudo objetivou avaliar aspectos de bioquímica clínica de caninos diabéticos desde seu diagnóstico, acompanhados ao longo de um ano de tratamento insulínico.

Materiais e métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo, entre os anos de 2006 e 2015, baseado em exames laboratoriais de cães diabéticos sob tratamento insulínico, utilizando um banco de dados, contendo histórico e exames laboratoriais de um hospital universitário. No estudo epidemiológico foram incluídos 193 cães e no monitoramento bioquímico 55 cães.

Resultados: A diabetes mellitus atingiu principalmente cães adultos, de meia-idade a geriátricos, predominantemente acometendo fêmeas, com maior incidência em pacientes da raça Poodle e cães sem raça definida (SRD). As observações de bioquímica clínica mostraram que os cães diabéticos tratados ao longo de um ano com insulina tiveram redução na atividade da enzima fosfatase alcalina, redução nas concentrações de albumina, colesterol total e triglicerídeos, e diminuição da fructosamina e da glicose. Em contrapartida, houve discreta elevação nos valores de creatinina e ureia e na atividade da enzima alanina transaminase.

Conclusão: O presente estudo mostrou maior predisposição a sofrer diabetes mellitus em fêmeas da raça Poodle, ocorrendo tipicamente em animais de meia-idade a senis. As principais mudanças laboratoriais observadas após um ano de tratamento mostraram recuperação dos valores de bioquímica clínica frequentemente alterados por esse transtorno.

***Keywords*:** diabetes mellitus canina, metabólitos, epidemiologia.

INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) é uma das doenças endócrinas mais frequentes em cães e gatos e a sua prevalência aumenta constantemente[1].Trata-se de uma desordem

pancreática endócrina onde as células β, produtoras de insulina, hormônio hipoglicemiante, diminuem ou deixam de secretá-la, podendo ainda ocorrer resistência periférica à insulina[2]. A doença tem etiologia heterogênea e alguns dos fatores que contribuem para a perda de função das células β do pâncreas e consequente falha na secreção e/ou ação da insulina, estão relacionadas à obesidade, predisposição genética, pancreatite, doenças e/ou fármacos antagônicos a ação da insulina[4,5].

O conhecimento dos fatores de risco e alterações associadas à DM são de extrema importância para se investir em um protocolo terapêutico adequado e eficaz, garantindo um melhor controle da endocrinopatia, e prevenindo a ocorrência de complicações clínicas. Na falta de um tratamento e acompanhamento adequado, a DM pode ser fatal. Faz-se necessário, assim, o permanente cuidado para com o paciente, para prevenir possíveis complicações. As alterações descritas na patologia clínica são importantes, não apenas em relação ao diagnóstico, mas no manejo clínico e prognóstico dos pacientes caninos diabéticos[6].Assim, este estudo buscou acompanhar exames de bioquímica clínica de caninos diabéticos sob tratamento insulínico, desde seu diagnóstico até um ano depois.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente é um estudo retrospectivo que abrangeu o período de junho de 2006 a abril de 2015, envolvendo a avaliação de exames laboratoriais de cães com diagnóstico de diabetes mellitus a partir de registros atendidos pelo Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade do Rio Grande do Sul (sul do Brasil). A caracterização epidemiológica foi realizada em todos os pacientes diagnosticados diabéticos, perfazendo um total de 193 caninos. Destes, foram selecionados 55

pacientes, que passaram por consultas de acompanhamento durante um ano após o diagnóstico e o início de tratamento insulínico, sem periodicidade definida, sendo que os mesmos pacientes nem sempre realizaram o mesmo perfil de exames na primeira e na segunda coleta de sangue para avaliação laboratorial, motivo pelo qual difere o número de pacientes que realizaram exames entre consultas. Foram incluídos apenas cães com diagnóstico de diabetes mellitus sem comorbidades associadas.

Todas as variáveis obtidas no estudo foram extraídas de fichas laboratoriais dos pacientes no dia da primeira consulta (consulta 1), onde realizou-se o diagnóstico, e comparadas aos parâmetros dos exames laboratoriais da consulta realizada no prazo médio de 10 meses após o diagnóstico. Os dados obtidos a partir destes exames foram tabelados e analisados estatisticamente, por métodos de estatística descritiva (média, desvio-padrão, valores mínimos e máximos) e Modelo de Equações de Estimação Generalizadas (GEE), utilizando o software estatístico SPSS versão 20.0.

RESULTADOS

Aspectos epidemiológicos

Durante o período de nove anos avaliado, foram diagnosticados com diabetes mellitus 193 caninos, os quais iniciaram tratamento insulínico de controle. A idade dos animais diabéticos no momento do diagnóstico variou de 2 a 17 anos (9,99 $\pm$ 2,54), com pico de prevalência aos 9 anos de idade. Do total dos 193 animais, 136 (70,5%) eram fêmeas, das quais 64 (52,9%) eram castradas. Os machos perfizeram um total de 57 pacientes (29,5%) e os castrados contabilizaram 28 deles (50,9%). As raças estavam distribuídas da seguinte maneira: dois Basset Hound e dois Lhasa Apso (1% cada), três pacientes de cada raça entre Bichón Frisé, Pug, Buldogue Francês, Scotish Terrier,

Cocker Spaniel (1,6% cada), quatro animais de cada raça entre Rotweiller, Shih-Tzu e Yorkshire (2,1% cada), cinco exemplares da raça Beagle (2,6%), sete pacientes de cada uma das raças Maltês e Pinscher (3,6% cada), onze cães Labradores (5,7%), quatorze caninos da raça Schnauzer (7,3%), dezesseis Dachshund (8,3%), sessenta e seis da raça Poodle (34,2%) e trinta e seis cães sem raça definida (18,7%).

Tabela 1. Comorbidades observadas em pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus

Comorbidade	**N**	**%**
Acromegalia	4	2,1
Cardiopatia	6	3,1
Hiperadrenocorticismo	74	38,3
Hiperadrenocorticismo e cardiopatia	1	0,5
Hiperadrenocorticismo e hepatopatia	1	0,5
Hiperadrenocorticismo, hepatopatia e pancreatite	1	0,5
Hiperadrenocorticismo e hipotireoidismo	1	0,5
Hiperadrenocorticismo e nefropatia	4	2,1
Hepatopatia	4	2,1
Hepatopatia e cardiopatia	1	0,5
Hepatopatia e nefropatia	4	2,1
Hepatopatia, nefropatia e pancreatite	1	0,5
Hipotireoidismo	5	2,6
Hipotireoidismo e nefropatia	1	0,5
Linfoma	1	0,5
Nefropatia	7	3,6
Pancreatite	12	6,2
Piometra	1	0,5
Tumor mamário	6	3,1
Tumor testicular	3	1,6

Aspectos do perfil bioquímico

Do total de animais diabéticos, foram excluídos da avaliação de perfil bioquímico aqueles que apresentaram comorbidades, totalizando 138 pacientes (71,7%, Tabela 1), de forma que sobraram 55 cães para acompanhamento laboratorial.

As médias das mensurações bioquímicas e sua evolução em até um ano após diagnóstico e início de tratamento insulínico estão relacionadas na Tabela 2.

Tabela 2. Dados da avaliação bioquímica sanguínea de cães diabéticos mensurados entre o diagnóstico e até um ano após o tratamento insulínico inicial.

Parâmetro	(N) média ± desvio padrão		Valores de referência[30]
	No diagnóstico	Até 1 ano	
Albumina (g/L)	(38) 36, 1 ± 2,7	(44) 32,4 ± 1,1	26-33
ALT (U/L)	(50) 128 ± 18	(52) 160 ± 57	< 102
Colesterol (mg/dL)	(33) 322 ± 35	(14) 303 ± 23	135-270
Creatinina (mg/dL)	(53) 0,86 ± 0,04	(53) 0,92 ±0,09	0,5-1,5
FA (U/L)	(45) 450 ± 98	(50) 397 ± 156	< 156
Fructosamina (µmol/L)	(40) 379 ± 17	(46) 376 ± 24	170-338
Glicose (mg/dL)	(54) 305,8 ± 16,5	(48) 294,1 ± 16,41	65-118
Triglicerídeos (mg/dL)	(30) 399,6 ± 106,5	(14) 225,0 ± 121,3	32-138
Ureia (mg/dL)	(39) 39,3 ± 3,1	(44) 49,3 ± 5,9	21-60

ALT: alanina aminotransferase, FA: fosfatase alcalina

Não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros bioquímicos entre os dois períodos avaliados (p> 0,01). Entretanto, houve diminuição, por vezes discreta, nos valores de atividade da enzima FA, e nas concentrações de triglicerídeos e colesterol total, albumina, fructosamina e glicose. Creatinina, ureia e atividade da enzima ALT tiveram aumento entre o diagnóstico e o controle até um ano.

DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou um maior acometimento de cães adultos a senis da população de pacientes estudada. A idade média dos cães com diagnóstico de DM teve pico de prevalência aos 9 anos. Vários autores se referem a esta faixa etária como a de maior ocorrência de diagnóstico: entre 7 e 11 anos[7]; entre os 7 e 9 anos[1]; com 7 ou mais anos de idade[3,5] e entre os 10 e 15 anos[8]. Por outro lado, Nelson[9] destaca que a DM é uma doença que pode ocorrer em cães de qualquer idade, sendo mais comumente observada no intervalo entre 4 e os 14 anos, dado corroborado por este levantamento que obteve uma variação de idades ao diagnóstico entre 4 e 16 anos. A DM juvenil,

onde os pacientes são diagnosticados com menos de doze meses de idade, é rara[1,7]. Guptill et al.[8] e Catchpole et al.[3] relatam que apenas 2,2% e 1,8% dos cães diagnosticados com DM, respectivamente, tinha idade inferior a 1 ano. Nenhum caso de DM juvenil foi observado no presente estudo.

Fêmeas foram mais acometidas pela doença, corroborando com outros autores que relatam que fêmeas são afetadas duas a três vezes mais que os machos[1]. Porém, outros autores sugerem que o número de machos e fêmeas com DM é semelhante e referem um decréscimo na proporção de fêmeas afetadas, fato explicado pela prática cada vez mais frequente de esterilização das cadelas enquanto jovens[3]. Das 136 fêmeas diagnosticadas com DM no nosso estudo, 64 eram castradas (52,9% do total de fêmeas), sem dados sobre o momento exato da esterilização desses animais. A esterilização reduz a síntese de progesterona, o que pode reduzir o risco de DM em cães castrados[3,8].

Existem raças mais predispostas ao desenvolvimento da DM, o que pode indicar que as raças têm um preditor importante para cães diabéticos. Tais diferenças na susceptibilidade da DM estão associadas a múltiplos genes, que aumentam o risco de desenvolvimento da doença em determinadas raças[10,11]. No presente estudo, 66 dos 193 animais (34,2%) eram exemplares da raça Poodle. Alguns estudos propõem que a raça Poodle possui alto risco para DM apresentando maior probabilidade de desenvolver a doença, e seus cruzamentos seletivos predispõem os Poodle Toy e Poodle miniatura da mesma forma[12], enquanto que cães das raças Shetland Sheepdog e Golden Retriever têm risco reduzido de apresentar DM[8].

Neste estudo, ao exame inicial, no momento do diagnóstico, todos os pacientes apresentaram hiperglicemia. Em comparação, após o período de até um ano de tratamento insulínico, os pacientes hiperglicêmicos perfizeram 89,1% do total de cães

diabéticos, ainda que a média da mensuração da glicemia permanecesse alta (294,1 g/dL) em relação à referência para a espécie. Hess[11] detectou hiperglicemia em 85% de cães sob tratamento insulínico para DM, muito embora tenha observado que podiam ocorrer pacientes hipoglicêmicos ou com glicemia inalterada. Em contrapartida, Cottonet al.[18] descreveram incremento da concentração sérica de glicose em todos os pacientes caninos diabéticos de seu estudo. A normalização da glicemia sustenta a hipótese de controle glicêmico satisfatório através do tratamento[11]. Em senso comum, vários autores[1,3,15] referem-se ao diagnóstico de DM através da observação de sinais clínicos específicos, associados a valores superiores a 118 g/dL de glicose sérica, apresentando glicosúria concomitante e densidade urinária maior do que 1.014.

A avaliação da fructosamina é recomendada por seu auxílio no controle metabólico, monitorização e gestão a médio e longo prazo da DM[17]. No presente estudo, 53,6% dos animais mostraram elevação nas concentrações de fructosamina no momento do diagnóstico, valor que está aquém dos 80% relatados por Poppl& González[15],embora estes autores referem os valores para animais recém diagnosticados com DM e sem tratamento insulínico. Nelson[1] ponderou que a fructosamina aumenta quando o controle glicêmico do diabético piora e diminui quando esse controle melhora. Assim, as concentrações de fructosamina estão relacionadas com a severidade da DM e com a sua cronicidade. Após um ano de tratamento insulínico, a proporção de animais com aumento na fructosamina obteve um incremento nas mensurações, passando de 61% para 68% dos pacientes com este parâmetro avaliado, entre primeira e segunda avaliações.

O aumento da atividade das enzimas hepáticas ALT e FA na DM está associado, em geral, a lipidose hepática[13], mas pode também resultar de uma pancreatite aguda

concomitante[14]. Tais alterações podem ser reversíveis após tratamento dos sinais clínicos e controle da doença. A ALT, enzima que indica a integridade hepática, estava aumentada em 32,7% das observações dos pacientes diabéticos avaliados ao diagnóstico, resultado próximo dos 40% obtidos por Poppl & González[15] e dos 50% de Herrera et al.[6], ao contrário dos 78% relatados por Hess et al.[9]. A FA, com aumento em 61,8% das observações ao diagnóstico, aproxima-se muito da alteração obtida por Poppl& González[15], mas resultou superior aos 52,5% de Herrera et al.[16] e inferior aos 90% de Hess et al.[11]. A literatura associa tal evento a colestase, colangiohepatite, lipidose hepática, hiperadrenocorticismo e pancreatite e sua diminuição está relacionada ao controle glicêmico e lipídico resultantes do tratamento insulínico. Valores muito elevados são relacionados a hiperadrenocorticismo concomitante[15]. Entre a primeira e a segunda avaliação, a proporção de pacientes com ALT acima dos valores de referência caiu de 54,9% para 45,2%, enquanto a FA obteve incremento nos valores mensurados, aumentando de 82,6% para 88,2%.

A hiperlipidemia, caracterizada pela elevação das concentrações de triglicerídeos e colesterol, é secundária ao metabolismo alterado dos lipídeos, por consequência da diminuição ou ausência de insulina[19]. A hipertrigliceridemia e a hipercolesterolemia encontradas neste estudo tiveram diminuição entre o diagnóstico e um ano após o início do tratamento insulínico, ainda que não significativas estatisticamente. Valores com aumento significativo destas variáveis em cães com DM foram encontrados em relato anterior[8] e explicados pela elevada mobilização dos lipídeos dos depósitos de gordura, da diminuição da degradação hepática do colesterol e do aumento da produção hepática de VLDL, além de outras causas denominadas contribuintes como a diminuição da atividade da enzima lipoproteína lipase, a obesidade, o elevado consumo de calorias e

um excesso na produção hepática de triglicerídeos, fatores estes reduzidos com a tendência à normalização da glicemia em cães sob tratamento insulínico, com o incremento da atividade da lipoproteína lipase, enzima responsável por remover os quilomícrons e triglicerídeos de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) da circulação, resultando em diminuição dos valores de tais parâmetros[15,16].

As concentrações médias de creatinina e ureia no diagnóstico de DM estavam dentro dos valores de referência e não houve diferença significativa entre eles ($p > 0,05$) durante o tempo acompanhado. Porém, após a segunda avaliação, os caninos diabéticos sob tratamento insulínico, apresentaram valores maiores do que o encontrado ao primeiro exame. Na DM há um aumento significativo do catabolismo de aminoácidos, podendo justificar o incremento nos valores de creatinina e ureia, o qual é mais pronunciado durante alimentação com alta proteína[23]. Para Cook[20], as concentrações séricas de creatinina e ureia se mantêm dentro do intervalo de referência em cães diabéticos controlados em tratamento insulínico e o aumento destes parâmetros deve-se à insuficiência renal primária ou uremia pré-renal devido à desidratação[21]. Complicações renais relacionadas à hiperglicemia podem ser observadas em animais diabéticos. Este efeito pode ser mais comum e evidenciado em humanos do que em caninos, devido à maior longevidade[22]. A proporção de cães diabéticos com aumento dos valores de creatinina obtidos por Herrera et al.[6] e Hess et al.[11], foi de 13% e 27%, respectivamente, que são maiores aos do nosso estudo o qual mostrou elevação em apenas 1,8% dos exames avaliados para creatinina e 12% para a ureia. Este último valor está mais próximo dos 10% obtidos por Poppl& González[15] e inferior aos 22% relatados por Hess et al.[11] e aos 46% obtidos por Herrera et al.[6].

Em suma, a atividade das enzimas hepáticas se manteve acima dos valores de referência, tanto no diagnóstico de DM como um ano após, inclusive com aumento numérico no caso da ALT. Os aumentos são moderados, mas podem estar indicando um grau de lipidose hepática que merece atenção. Os indicadores lipídicos, colesterol e triglicerídeos, também se mantiveram acima dos valores de referência nos dois momentos analisados, embora tenha sido observada uma diminuição que, mesmo não sendo significativa, é importante fisiologicamente pois sugere um efeito favorável do tratamento insulínico sobre o metabolismo lipídico. Por fim, os indicadores de glicemia, glicose e fructosamina, se mantiveram praticamente inalterados, o que sugere que o tratamento insulínico é suscetível de ser modificado no sentido de aumentar a dose.

Este estudo apresenta limitações por se tratar de um estudo retrospectivo, no qual os dados disponíveis dependeram da informação registrada por veterinários e de relatos de tutores, não seguindo uma padronização ideal.

CONCLUSÃO

A análise retrospectiva mostrou uma maior predominância da DM em fêmeas da raça Poodle e animais de meia-idade a geriátricos na população estudada. As principais alterações da bioquímica clínica observadas no momento do diagnóstico foram aumentos nas concentrações sanguíneas de colesterol total, glicose, fructosamina e triglicerídeos, bem como da atividade das enzimas ALT e FA. Ureia e creatinina se mantiveram dentro dos valores de referência. Um ano após tratamento insulínico houve reduções não significativas estatisticamente, mas com evidente significado clínico de colesterol e triglicerídeos e manutenção dos valores de glicose e fructosamina. Por outro lado, a atividade de ALT teve um aumento, embora não significativo após um ano de

tratamento insulínico. Reitera-se a importância do conhecimento de fatores de risco e doenças associadas à DM, para se poder aplicar um protocolo terapêutico adequado de forma a garantir um correto controle desta endocrinopatia e prevenir a ocorrência de complicações clínicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nelson, RW. Canine diabetes mellitus. In EttingerSJ., Feldman EC. *Textbook of veterinary internal medicine.*7th ed., Vol. 2. St. Louis: Saunders Elsevier. 2010:1782-1796.
2. Veiga, A. Obesidade e Diabetes Mellitus em pequenos animais. In: González, FHD, Santos, AP. *Anais do II Simpósio de Patologia Clínica Veterinária da Região Sul do Brasil. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul*; 2005:82-91.
3. Catchpole B, Ristic JM, Fleeman LM and Davison LJ. Canine diabetes mellitus: can old dogs teach us new tricks? *Diabetologia*. 2005; 48:1948-56.
4. Squires, RA. *Diabetes in dogs and cats: an update.* In: *Proceedings of the Annual Conference of the New Zealand Veterinary Nursing Association*, 2007; 263:79-83.
5. Rand, JS, Fleeman, LM, Farrow, HA, Appleton, DJ, Lederer, R. Canine and feline diabetes mellitus: nature or nurture? *The Journal of Nutrition*.2004; 134:2072-2080.
6. Herrera, SGJ, Vargas, RLM, Ortuño, LEG, Bouda, J. Alterations of serum and urine analytes in diabetic dogs: 30 cases report. *Veterinaria México*. 2008: 39:387- 395.
7. Monroe, WE. Canine diabetes mellitus. In J. D. Bonagura, D. C. Twedt (Eds.), *Kirk`s current veterinary therapy XIV.*14th ed. St. Louis: Saunders Elsevier. 2009: 196-199.
8. Guptill L, Glickman L, Glickman N. Time trends and risk factors for diabetes mellitus in dogs: analysis of veterinary medical data base records (1970-1999). *Vet J*. 2003; 165:240-7.
9. Nelson, RW. Distúrbios endócrinos. In Nelson, RW, Couto, CG. *Medicina interna de pequenos animais*. 3rd ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2006:701-736

10. Catchpole B, Adams JP, Holder AL, Short AD, Ollier WE, Kennedy LJ. Genetics of canine diabetes mellitus: are the diabetes susceptibility genes identified in humans involved in breed susceptibility to diabetes mellitus in dogs? *The Veterinary Journal*. 2013; 195:139–47.

11. Hess RB, Kass PH, Ward CR. Breed distribution of dogs with diabetes mellitus admitted to a tertiary care facility. *Journal of American Veterinary Medical Association*. 2000: 216:1414-1417.

12. Hoenig M. Comparative aspects of diabetes mellitus in dogs and cats. *Molecular and Cellular Endocrinology*.2002; 197:221-229.

13. Feldman, EC, Nelson, RW. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3th ed. St. Louis: Saunders Elsevier. 2004:1089.

14. Willard, MD, Tvedten, H. *Small animal clinical diagnosis by laboratory methods*.4th ed. St. Louis: Saunders Elsevier.2004:99-236

15. Poppl, AG, González, FHD. Aspectos epidemiológicos e clínico laboratoriais da diabetes mellitus em cães. *Acta ScientiaeVeterinariae*. 2005, 33:33-40.

16. Herrera, SGJ, Vargas, RLM, Ortuño, LEG, Bouda, J. Alteracionesenel hemograma y analitos bioquímicos selectosen perros diabéticos: estudio retrospectivo en 40 perros. *Veterinaria México*. 2007; 38:55-62.

17. Reusch, CE. Feline diabetes mellitus. In Ettinger SJ, Feldman, EC. *Textbook of veterinary internal medicine.* 7th ed., Vol. 2. St Louis: Saunders Elsevier. 2010:1796-1816

18. Cotton RB, Cornelius LM, Theran P. Diabetes mellitus in the dog: a clinic pathologic study. J Am Vet Med Assoc 1971:863-870.

19. Greco, DS, Stabenfeldt, GH. Endocrinology. In J. G Cunningham, B. G. Klein (Eds.), *Textbook of veterinary physiology*.4th ed. Louis: Saunders Elsevier. 2004:428-464

20. Cook, AK. The latest management recommendations for cats and dogs with non-ketotic diabetes mellitus. *Journal of Veterinary Medicine*, Berlin. 2007; 9:600-614.

21. Chandler EA. *Medicina y Terapéutica Canina*. Zaragoza:Acribia. 1979:589

22. Nelson, RW. Disorders of the endocrine pancreas. In: Nelson, RW, Couto, CG. *Small animal internal medicine*. 3th ed. Missouri: Mosby; 2003: 729-777.

23. Freyse EJ, Rebrin K, Petrzika M, Fischer U. Increased urea synthesis in insulin-dependent diabetic dogs maintained normoglycemic: effect of portal insulin administration and food protein content. *Diabetes*. 1996; 45:667-673.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É de grande valoro conhecimento de fatores de risco e doenças associadas à DM, de forma a garantir um correto controle desta endocrinopatia e prevenir a ocorrência de complicações clínicas. Diante desse fator, o presente estudo relata informações sobre o perfil epidemiológico e bioquímico destes pacientes, como a maior predisposição à DM por fêmeas da raça Poodle e animais de meia-idade a geriátricos e as principais alterações clínico-laboratoriais: um ano após tratamento insulínico houve reduções não significativas estatisticamente, mas com evidente significado clínico de colesterol e triglicerídeos e manutenção dos valores de glicose e fructosamina. Por outro lado, a atividade de ALT teve um aumento, embora não significativo após um ano de tratamento insulínico.

Este estudo apresenta limitações por se tratar de uma análise retrospectiva. Os dados epidemiológicos e laboratoriais disponíveis não seguiram uma ideal padronização, aproveitam-se deste levantamento, apenas observações pertinentes para um estudo prospectivo, uniformizado e diminuindo vieses.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGHADAVOD, E.; KHODADADI, S.; BARADARAN, A.; NASRI, P.; BAHMANI, M.; RAFIEIAN-KOPAEI, M. Role of oxidative stress and inflammatory factors in diabetic kidney disease. ***Iran J Kidney Dis***.2016:337-343.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2010. 33:562–9.

BLOOM, C. A.; RAND, J. S. Diabetes and the kidney in human and veterinary medicine. ***Vet Clin North Am Small AnimPract.***2013. 43(2):351-365.

BOSMAN DR, WINKLER AS, MARSDEN JT, MACDOUGALL IC, Watkins PJ. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. ***Diabetes Care.*** 2001; 24:495–499.

CATCHPOLE B, RISTIC JM, FLEEMAN LM AND DAVISON LJ. Canine diabetes mellitus: can old dogs teach us new tricks? ***Diabetologia***. 2005; 48:1948-56.

CATCHPOLE B.; ADAMS J.P.; HOLDER A.L.; SHORT A.D., OLLIER W.E., KENNEDY L.J. Geneticsofcanine diabetes mellitus: are the diabetes susceptibility genes identified in humans involved in breed susceptibility to diabetes mellitus in dogs? ***The Veterinary Journal.***2013; 195:139–47.

CHASTAIN, C. B. Intensive care of dogs and cats with diabetic ketoacidosis. ***Journal of the American Veterinary Medical Association***, 1984; 179(10):972-978.

CHRISTOPHER MM. Hematologic complications of diabetes mellitus. ***Vet Clin North Am Small AnimPrac.***1995;25:625-637.

COLES EH. ***Veterinary clinical pathology***. 4th ed. Philadelphia:Saunders, 1986

COMAZZI, S.; PALTRINIERI, S.; SPAGNOLO, V.; SARTORELLI, P. Some aspects of erythrocyte metabolism in insulin-treated diabetic dog. ***Research in Veterinary Science***, 2002; 72:23-27.

COMAZZI, S.; SPAGNOLO, V.; BONFANTI, U. Erythrocyte changes in canine diabetes mellitus: in vitro effects of hyperglycaemia and ketoacidosis. ***Comparative Clinical Pathology.***2004; 12:199-205.

COOK, A. K. Monitoring methods for dogs and cats with diabetes mellitus. ***Journal of Diabetes Science Technology.***2012; 6:491 – 495.

DAVISON L. J. Canine diabetes mellitus. In: MOONEY, C. T.; PETERSON, M. E. ***BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology***. 4rd Ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Medical Association, 2012:116-132.

EKNOYAN, G. A history of diabetes mellitus – A disease of the kidneys that became a kidney disease. Journal of Nephrology, Basel, v. 19, Suppl. 10, p. S71-S74, 2006.

ESCALANTE, M., GAGLIARDINO, J. J., GUZMÁN, J. R., TSCHIEDEL, B. Call-to-action: timely and appropriate treatment for people with type 2 diabetes in Latin-America. ***Diabetes Research and Clinical Practice***, 2014; 4:343–352.

FALL, T.; HAMLIN, H.H.; HEDHAMMAR, A.; KÄMPE, O.; EGENVALL, A. Diabetes mellitus in a population of 180,000 insured dogs: Incidence, survival, and breed distribution. ***Journal of Veterinary Internal Medicine.***2007; 21:1209–1216.

FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. ***Canine and Feline Endocrinology and Reproduction***. 3th ed. Missouri: Saunders. 2004.

GUPTILL, L.; GLICKMAN, L.; GLICKMAN, N. Time trends and risk factors for diabetes mellitus in dogs: analysis of veterinary medical data base records (1970-1999). ***Vet J***. 2003; 165(3):240-7.

HERRERA, S. G. J.; VARGAS, R. L. M.; BOUDA, J. Alteraciones en el hemograma y analitos bioquímicos selectos en perros diabéticos: estudio retrospectivo en 40 perros. ***Veterinaria México.*** 200, 38:55-62.

HERRERA, S. G. J.; VARGAS, R. L. M.; BOUDA, J. Alterations of serum and urine analytes in diabetic dogs: 30 cases report. ***Veterinaria México.*** 2008; 39(4):387- 395.

HESS R.B.; KASS P.H.; WARD C.R. Breed distribution of dogs with diabetes mellitus admitted to a tertiary care facility. ***Journal of American Veterinary Medical Association***. 2000; 216:1414-1417.

HESS RS, SAQUNDERS HM, VAN WINKLE TJ, WARD CR. Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus:221 cases (1993-1998). ***J Am Vet Med Assoc***2000b;217:1166-1173.

HESS, R. S. Insulin resistance in dogs. Veterinary Clinics of North America. ***Small Animal Practice***. 2010;40(2):309-316.

HOENIG, M. Comparative aspects of diabetes mellitus in dogs and cats. ***Molecular and Cellular Endocrinology.*** 2010; 197: 221-229

KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. ***Clinical biochemistry of domestic animals***. 6th ed. Academic Press, 2008:916.

KERR, M. G. ***Exames laboratoriais em medicina veterinária – bioquímica clínica e hematologia***. 2. ed., São Paulo: Roca, 2003.

MARCA, M. C.; LOSTE, A.; RAMOS, J. J. Effect of acute hyperglycaemia on the serum fructosamine and blood glycated haemoglobin concentrations in canine samples. ***Veterinary Research Communications.***2000; 24:11-16.

MEHDI U, TOTO RD. Anemia, diabetes, and chronic kidney disease. ***Diabetes Care*** 2009; 32:1320–1326.

MINKUS, G.; REUSCH, C.; HORAUF, A.; BREUER, W.; DARBÈS, J.; KRAFT, W.; HERMANNS, W.; Evaluation of renal biopsies in cats and dogs-histopathology in comparison with clinical data. ***J Small Anim Pract*** 1994; 35:465–72.

MISE, K.; HOSHINO, J.; UENO, T; et al. Impact of tubule interstitial lesions on anemia in patients with biopsy-proven diabetic nephropathy. ***Diabet Med.*** 2015; 32(4):546–555.

MUÑANA, K. R. Long-term complications of diabetes mellitus, Part I: Retinopathy, nephropathy, neuropathy. Veterinary Clinics of North America. ***Small Animal Practice***, 1995; 25(3):715-730.

NELSON RW, REUSCH C. Classification and etiology of diabetes in dogs and cats. ***J. Endocrinology***. 2014: 222(3): T1-T9.

NELSON, R.W. Canine diabetes mellitus. In:Ettinger, S.J.; Feldman. E.C. ***Textbook of veterinary internal medicine***. 7thed. St. Louis: Saunders Elsevier. 2010:1782-1796.

POLZIN, D. J. Chronic kidney disease. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. ***Textbook of veterinary internal medicine.***7th ed. St. Louis: Saunders Elsevier. 2010:1990-2021.

RAND, J. Editorial: Glargine, a New Long-Acting Insulin Analog for Diabetic Cats. ***Journal Veterinary Intern Medicine.***2006; 20:219–220.

RAND, J. S.; FLEEMAN, L. M.; FARROW, H. A.; APPLETON, D. J.; LEDERER, R. Canine and feline diabetes mellitus: nature or nurture? ***The Journal of Nutrition***. 2004; 134:2072S-2080S,

REUSCH, C. E. Feline diabetes mellitus. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. ***Textbook of veterinary internal medicine***. 7thed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2010: 1796-1816.

SQUIRES, R. A. Diabetes in dogs and cats: an update. In: ***Proceedings of the Annual Conference of the New Zealand Veterinary Nursing Association.*** 2007; 263:79-83.

THRALL, M. A.; BAKER, D. C.; CAMPBELL, T. W.; DE NICOLA, D.; FETTMAN, M. J.; LASSEN, E. D.; REBAR, A.; WEISER, G. ***Hematologia e bioquímica clínica veterinária***, São Paulo: Roca. 2007.

VEIGA, A. Obesidade e Diabetes Mellitus em pequenos animais. In: González, F.H.D., Santos, A.P. ***Anais do II Simpósio de Patologia Clínica Veterinária da Região Sul do Brasil.*** Porto Alegre: UFRGS. 2005: 82-91.