

What do we know about the diagnosis of feline prediabetes? A review of current perspectives

O que sabemos sobre o diagnóstico da pré-diabetes felina? Uma revisão das perspectivas actuais

Nuno Oliveira Rosa^{1,2} , Miguel Ángel Ortega^{3,4} , & Luís Monteiro Rodrigues²  

Keywords: Feline diabetes, feline prediabetes, current markers, early diagnosis

Palavras-chave: diabetes felina, pré-diabetes felina, marcadores atuais, diagnóstico precoce

To Cite:

Rosa, N. O., Ortega M. Á., & Rodrigues, L. M. (2025) What do we know about the diagnosis of feline prediabetes? A review of current perspectives. *Biomedical and Biopharmaceutical Research*, 22(1), 170-180.  <https://doi.org/10.19277/bbr.22.1.358>

1 - Universidad de Alcalá, Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud, Madrid, España

2 - Universidade Lusófona - CBIOS Centro de Investigação em Biociências e Tecnologias da Saúde, Lisboa, Portugal

3 - Universidad de Alcalá, Departamento de Medicina e Especialidades Médicas, Facultad de Medicina e Ciencias de la Salud, 28801 Alcalá de Henares, España

4 - Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), 28034 Madrid, España

Correspondence to / Correspondência a: monteiro.rodrigues@ulusofona.pt

Received / Recebido: 15/5/2024
Accepted / Aceite: 13/6/2025

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is the second most common endocrine disease reported for the domestic cat, following hyperthyroidism. DM has a significant impact on the welfare of affected animals and their domestic environment. It is estimated that 30% of affected cats are euthanized within the first year after diagnosis, which reveals the profound impact of this disease on the quality of life and well-being of animals and owners. Hence, the search for early biomarkers of prediabetes or subclinical diabetes, although needed, has not been fully achieved. This scoping review was assembled from an online search in major scientific databases, from which a total of 681 articles were chosen. From this pool, twenty-three articles aligned with the study objectives and were included in the review. Levels of fasting blood glucose, fructosamine, triglycerides, albumin, and insulin have been identified in the literature as parameters reflecting an altered glucose metabolism, while predispositional risk factors for cats also exist. However, a practical and rigorous early diagnostic tool with markers and methods to enable early detection of prediabetes is not yet available.

Resumo

A *diabetes mellitus* (DM) é a segunda doença endócrina mais comum registada no gato doméstico, a seguir ao hipertiroidismo. A DM tem um impacto significativo no bem-estar dos animais afetados e no seu ambiente familiar. Estima-se que 30% dos gatos afetados são eutanasiados no primeiro ano após o diagnóstico, o que revela o profundo impacto desta doença na qualidade de vida e no bem-estar dos animais e dos donos. Assim, a procura de biomarcadores precoces de pré-diabetes ou diabetes subclínica, embora necessária, não foi totalmente conseguida. Esta revisão foi executada a partir de uma pesquisa online nas principais bases de dados científicas, das quais foi selecionado um total de 681 artigos. Deste conjunto, vinte e três artigos correspondiam aos objectivos do estudo e foram incluídos na revisão. Os níveis de glucose no sangue em jejum, fructosamina, triglicéridos, albumina e insulina foram identificados na literatura como parâmetros que refletem um metabolismo alterado da glucose. Foram identificados também fatores de risco predisponentes para os gatos. No entanto, ainda não está disponível uma ferramenta de diagnóstico precoce prática e rigorosa com marcadores e métodos que permitam a deteção precoce da pré-diabetes.

Introduction

Diabetes mellitus (DM) has been consistently reported in the United Kingdom, the United States of America, and Australia as the second most prevalent endocrine disease found in domestic cats following hyperthyroidism (1). A similar reality is expected in most of the western countries.

The current classification of diabetes adopted for veterinary practice is based on human diabetes and recognizes four types of disease (2): 1) type 1, characterized by immune-mediated destruction of β cells leading to an absolute insulin deficiency, which is rare in cats, 2) type 2 the most common form seen in cats, accounting for 90% of cases, 3) gestational, not reported in cats although reported in dogs, and 4) other types.

Feline type 2 *diabetes mellitus* (fDM2) resembles human type 2 diabetes in many aspects, from pathophysiology to clinical manifestations. These include common risk factors such as age, association with obesity, residual insulin secretion, development of amyloid deposits in the pancreatic islets, significant loss of pancreatic cell mass, and development of multiple microvascular complications with impact on typical target organs, which include peripheral polyneuropathy and retinopathy (3). Therefore, fDM2 has also been regarded as an interesting model for studying the pathogenesis of the disease in humans (3,4).

The clinical diagnosis of fDM2 is based on anamnesis, through the identification of classic clinical signs such as polyuria, polydipsia, polyphagia, and weight loss, confirmed by persistent fasting hyperglycemia and glycosuria. A recurrent complication is the stress-induced hyperglycemia triggered by the clinical environment, which, although transitory, affects glucose quantification, impairing diagnosis. To overcome these difficulties, the evaluation of fructosamine might be used as an indirect method to differentiate between diabetic and stress-induced hyperglycemia (5).

Abbreviations

The following abbreviations are used in this manuscript:

DM	<i>diabetes mellitus</i>
fDM2	Feline type 2 <i>diabetes mellitus</i>
ESVE	European Society for Veterinary Endocrinology
BCS	Body Condition Score
MCO	Maine Coon

Introdução

A *diabetes mellitus* (DM) tem sido consistentemente relatada no Reino Unido, nos Estados Unidos da América e na Austrália como a segunda doença endócrina mais prevalente encontrada em gatos domésticos, a seguir ao hipertireoidismo (1). Espera-se uma realidade semelhante na maioria dos países ocidentais.

A classificação atual da diabetes adotada para a prática veterinária baseia-se na diabetes humana e reconhece quatro tipos de doença (2): 1) tipo 1, caracterizada pela destruição imunomediada das células β levando a uma deficiência absoluta de insulina, que é rara em gatos, 2) tipo 2 a forma mais comum observada em gatos, representando 90% dos casos, 3) gestacional, não relatada em gatos embora relatada em cães, e 4) outros tipos.

A *diabetes mellitus* felina de tipo 2 (fDM2) assemelha-se à diabetes humana de tipo 2 em muitos aspetos, desde a fisiopatologia às manifestações clínicas. Estes incluem fatores de risco comuns, como a idade, a associação com a obesidade, a secreção residual de insulina, o desenvolvimento de depósitos amilóides nos ilhéus pancreáticos, a perda significativa de massa celular pancreática e o desenvolvimento de múltiplas complicações microvasculares com impacto nos órgãos-alvo típicos, que incluem a polineuropatia periférica e a retinopatia (3). Por conseguinte, a fDM2 também tem sido considerada como um modelo interessante para estudar a patogénese da doença em seres humanos (3,4).

O diagnóstico clínico da fDM2 é baseado na anamnese, através da identificação de sinais clínicos clássicos como poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso, confirmados por hiperglicemia persistente em jejum e glicosúria. Uma complicação recorrente é a hiperglicemia induzida pelo stress desencadeado pelo ambiente clínico que, embora transitória, afeta a quantificação da glicose, prejudicando o diagnóstico. Para ultrapassar estas dificuldades, a avaliação da fructosamina pode ser utilizada como um método indireto para diferenciar a hiperglicemia diabética da hiperglicemia induzida pelo stress (5).

Abreviaturas

As seguintes abreviaturas são utilizadas neste manuscrito:

DM	<i>diabetes mellitus</i>
fDM2	<i>Diabetes mellitus</i> felina tipo 2
ESVE	Sociedade Europeia de Endocrinologia Veterinária
ECC	Escore de Condição Corporal
MCO	Maine Coon

The European Society for Veterinary Endocrinology (ESVE) recently defined prediabetes as hyperglycemia below the threshold for *diabetes mellitus* and/or impaired glucose tolerance, similar to the definition in human medicine (5). This definition, also applicable to dogs with hyperglycemia below the cutoff point for the diagnosis of fDM2, still needs proper validation as there is a need for practical clinical evidence. As an example, validated glucose tolerance tests are still missing for these species (4). The ESVE also considers subclinical *diabetes mellitus* in dogs or cats in their 2022 ALIVE project (5). Animals must fit the fDM2 definition in the absence of classic clinical signs compatible with fDM2, recognizing the difficulties in separating subclinical fDM2 from stress-induced hyperglycemia (5).

fDM2 has a significant impact on the daily lives of affected animals, requiring intensive, often costly, permanent treatment. Complications, such as urinary tract infections, peripheral neuropathy, and diabetic ketoacidosis, occur frequently (6). For many owners, the disease has a profound impact on their own quality of life and well-being, considering the costs and demanded care (7). An estimated 30% of affected cats are euthanized within the first year after diagnosis, according to 2017's The Big Pet Diabetes Survey: Perceived Frequency and Triggers for Euthanasia, which gathered veterinarian surgeon experiences from the USA, the UK and Ireland, Canada, Continental Europe, and Australia (8).

Diabetic remission (euglycemia without insulin therapy or oral hypoglycemic drugs for at least 2 weeks) is not infrequent (7). However, 25–30% of diabetic cats in remission will relapse and require insulin treatment (2). The effective control of hyperglycemia in these feline patients seems to decrease the deleterious effects of glucotoxicity on pancreatic beta-cells, favoring remission (2).

In terms of prognosis, 75% of affected animals do not survive more than three years after diagnosis, likely because most of these diagnoses occur too late in the progression of the disease (6). As in humans, early diagnosis is expected to provide better disease management while reducing the disease burden. However, reliable diagnosis of feline prediabetes has not been achieved, and, for that reason, not common in veterinary clinical practice (2,9).

A Sociedade Europeia de Endocrinologia Veterinária (ESVE) definiu recentemente a pré-diabetes como hiperglicemia abaixo do limiar da *diabetes mellitus* e/ou tolerância à glucose diminuída, à semelhança da definição em medicina humana (5). Esta definição, também aplicável a cães com hiperglicemia abaixo do ponto de corte para o diagnóstico de DM, ainda necessita de uma validação adequada, uma vez que é necessária evidência clínica prática. A título de exemplo, ainda não existem testes de tolerância à glucose validados para estas espécies (4). A ESVE também considera a *diabetes mellitus* subclínica em cães ou gatos no seu projeto 2022 ALIVE (5). Os animais devem corresponder à definição de DM na ausência de sinais clínicos clássicos compatíveis com DM, reconhecendo as dificuldades em separar a DM subclínica da hiperglicemia induzida pelo stress (5).

A fDM2 tem um impacto significativo na vida quotidiana dos animais afetados, exigindo um tratamento intensivo, muitas vezes dispendioso e permanente. As complicações, como infeções do trato urinário, neuropatia periférica e cetoacidose diabética, ocorrem frequentemente (6). Para muitos proprietários, a doença tem um impacto profundo na sua própria qualidade de vida e bem-estar, tendo em conta os custos e os cuidados exigidos (7). Estima-se que 30% dos gatos afetados sejam eutanasiados no primeiro ano após o diagnóstico, de acordo com o The Big Pet Diabetes Survey: Perceived Frequency and Triggers for Euthanasia de 2017, que reúne experiências de cirurgiões veterinários dos EUA, do Reino Unido e da Irlanda, do Canadá, da Europa Continental e da Austrália (8).

A remissão diabética (euglicemia sem terapia com insulina ou medicamentos hipoglicémicos orais durante pelo menos 2 semanas) não é infrequente (7). No entanto, 25-30% dos gatos diabéticos em remissão terão uma recaída e necessitarão de tratamento com insulina (2). O controlo eficaz da hiperglicemia nestes pacientes felinos parece diminuir os efeitos deletérios da glucotoxicidade nas células beta pancreáticas, favorecendo a remissão (2).

Em termos de prognóstico, 75% dos animais afetados não sobrevivem mais de três anos após o diagnóstico, provavelmente porque a maioria destes diagnósticos ocorre demasiado tarde na progressão da doença (6). Tal como nos seres humanos, espera-se que o diagnóstico precoce permita uma melhor gestão da doença. No entanto, o diagnóstico fiável da pré-diabetes felina não foi conseguido e, por essa razão, não é comum na prática clínica veterinária (2,9).

Table 1 - Summary of searched databases, respective keywords, number of selected manuscripts and publication year range per database.

Tabela 1 - Resumo das bases de dados pesquisadas, respectivas palavras-chave, número de manuscritos selecionados e intervalo de ano de publicação por base de dados.

Databases searched / Bases de dados pesquisadas	Keywords / Palavras-chave	Number of articles and publication date range / Número de artigos e intervalo de datas de publicação
PubMed (MeSH)	cat (or feline) diseases; prediabetic (or prediabetes) state	13 (2010-2024)
Scopus	Prediabetes, feline	6 (2015-2023)
SciElo	feline; prediabetes	0
Google scholar	prediabetes; feline	653 (-2025)
Web of Science	feline; prediabetes;	6 (2015-2023)
CAB Abstracts	prediabetes; feline	3 (2015- 2016)

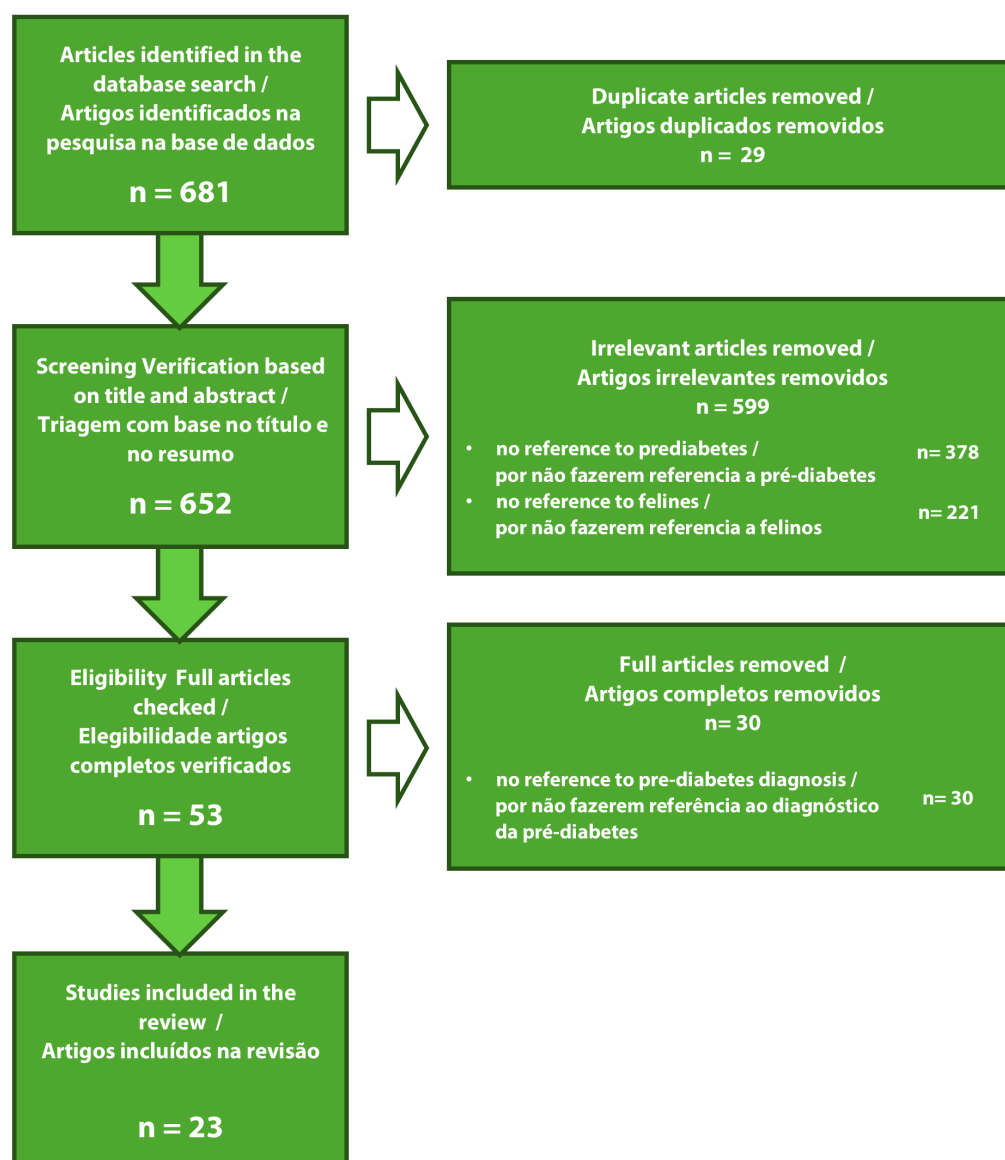


Figure 1 - Scoping review search diagram.

Figura 1 - Diagrama de pesquisa da revisão.

This review was conducted to examine the progress of knowledge in this area and identify possible gaps involving potentially useful biomarkers of altered glucose metabolism before clinical manifestations to contribute to improve the diagnosis of pre- or subclinical diabetes in felines.

Methods

The present review follows the recommended PRISMA-ScR guidelines (<https://infoguides.gmu.edu/c.php?g=1179506&p=8638177>).

The inexistence of scoping reviews with a similar purpose was confirmed. Only articles from peer-reviewed scientific publications, in English and addressing the diagnosis of feline prediabetes were considered. There was no limitation on the time range of publication.

To identify potentially relevant articles or documents, the bibliographic databases PubMed, Scopus, SciELO, Google scholar, Web of Science, CAB Abstracts were searched between January and February 2025 using specific keywords detailed in Table 1. All publications were reviewed by the same researcher and exported to the Mendeley Reference Manager software (Elsevier Inc. MO, USA), where duplicate articles were automatically removed.

The first screen was made using the title and abstract. The inclusion criteria was publications that mention prediabetes and felines. On the contrary, publications that did not mention prediabetes and felines were excluded.

The second screen was performed using the publications' full texts. The inclusion criteria was decided by the mention of *diagnosis of feline prediabetes*, while its absence determined exclusion.

Figure 1 shows the sequence of steps taken to identify the articles eligible for inclusion, considering the predisposing factors of feline diabetes, the pathophysiology, the mechanisms of altered insulin sensitivity and the main biomarkers. This selection process resulted in 23 articles.

Esta revisão foi realizada com o objetivo para examinar os conhecimentos existentes nesta área e identificar possíveis lacunas que envolvam biomarcadores potencialmente úteis de alterações do metabolismo da glicose antes das manifestações clínicas, de modo a contribuir para melhorar o diagnóstico da diabetes pré ou subclínica em felinos.

Métodos

A presente revisão segue as diretrizes PRISMA-ScR recomendadas (<https://infoguides.gmu.edu/c.php?g=1179506&p=8638177>).

Foi confirmada a inexistência de revisões com um objetivo semelhante. Foram considerados apenas artigos de publicações científicas com revisão *peer review*, em língua inglesa e que abordassem o diagnóstico de pré-diabetes felina. Não houve limitação quanto ao intervalo de tempo de publicação.

Para identificar artigos ou documentos potencialmente relevantes, foram pesquisadas as bases de dados bibliográficas PubMed, Scopus, SciELO, Google scholar, Web of Science, CAB Abstracts, entre janeiro e fevereiro de 2025, utilizando palavras-chave específicas detalhadas na Tabela 1. Todas as publicações foram revistas pelo mesmo investigador e exportadas para o software Mendeley Reference Manager (Elsevier Inc. MO, EUA), onde os artigos duplicados foram automaticamente removidos.

A primeira triagem foi feita usando o título e o resumo. Os critérios de inclusão foram publicações que mencionassem pré-diabetes e felinos. Por outro lado, foram excluídas as publicações que não mencionavam pré-diabetes e felinos.

A segunda seleção foi realizada utilizando os textos completos das publicações. O critério de inclusão foi decidido pela menção do *diagnosis of feline prediabetes* [PT: *diagnóstico de pré-diabetes felina*], enquanto a sua ausência determinou a exclusão.

A Figura 1 mostra a sequência de etapas realizadas para identificar os artigos elegíveis para inclusão, considerando os fatores predisponentes da diabetes felina, a fisiopatologia, os mecanismos de alteração da sensibilidade à insulina e os principais biomarcadores. Esse processo de seleção resultou em 23 artigos.

Results

Biomarkers

As accepted in veterinary medical practice, the early diagnosis of feline diabetes depends on the rational use of accurate and objective biomarkers that help differentiate between stress hyperglycemia and feline *diabetes mellitus* as early as possible. This is also essential to improve the prognosis associated with the disease.

• Glycemia

Blood glucose has been the most common biomarker studied in relation to prediabetes diagnosis. Studies on glucose intolerance in cats raise two immediate clinically relevant questions:

- assuming that prediabetes can be characterized by glucose intolerance, is this glucose intolerance predictive of DM development?
- is the diagnosis of glucose intolerance a better predictor for DM development than other parameters such as body mass, Body Condition Score (BCS), or Body Mass Index (BMI), which are much easier to assess (6)?

In humans, it is generally recognized that approximately 35 - 50% of individuals with impaired fasting glucose develop diabetes after 10 to 20 years of follow-up. Long-term longitudinal studies are needed to examine which biochemical changes may be useful progression biomarkers in cats. Ideally, veterinary practices should follow their feline patients, even if healthy, until diabetes develops. (9). The early detection of fDM2 should be directly related to the early detection of impaired β cell function. The glucose intolerance identified in some studies may not represent the disease but rather a response to a supraphysiological glucose load (6).

The glucose tolerance test currently used to identify feline prediabetes is not easy to perform. The test duration is long, requiring multiple samples and multiple calculations on non-established variables (e.g., glucose half-life, rate of glucose clearance). Additionally, for many cat owners, the test is too invasive and expensive. Although a simplified version has been proposed, it still requires an overnight stay in the clinic (10). In this test, the recommended cutoff point is 6.5 mmol/L, while a cutoff of 9.8 mmol/L is regarded as impaired (10).

Resultados

Biomarcadores

Tal como é aceite na prática médica veterinária, o diagnóstico precoce da diabetes felina depende da utilização racional de biomarcadores precisos e objetivos que ajudem a diferenciar, o mais cedo possível, a hiperglicemia de stress da *diabetes mellitus* felina. Isto é também essencial para melhorar o prognóstico associado à doença.

• Glicémia

A glucose no sangue tem sido o biomarcador mais comum estudado em relação ao diagnóstico de pré-diabetes. Estudos sobre a intolerância à glicose em gatos levantam duas questões imediatas clinicamente relevantes:

- Assumindo que a pré-diabetes pode ser caracterizada por intolerância à glucose, esta intolerância à glucose é preditiva do desenvolvimento de DM?
- O diagnóstico de intolerância à glicose é um melhor preditor para o desenvolvimento de DM do que outros parâmetros como a massa corporal, Escore de Condição Corporal (ECC), ou Índice de Massa Corporal (IMC), que são muito mais fáceis de avaliar (6)?

Nos seres humanos, é geralmente reconhecido que aproximadamente 35 a 50% dos indivíduos com glicemia de jejum alterada desenvolvem diabetes após 10 a 20 anos de acompanhamento. São necessários estudos longitudinais de longo prazo para examinar quais alterações bioquímicas podem ser biomarcadores de progressão úteis em gatos. Idealmente, as clínicas veterinárias devem seguir os seus pacientes felinos, mesmo que saudáveis, até que a diabetes se desenvolva (9). A detecção precoce da fDM2 deve estar diretamente relacionada com a detecção precoce da função prejudicada das células β . A intolerância à glucose identificada em alguns estudos pode não representar a doença, mas sim uma resposta a uma carga suprafisiológica de glucose (6).

O teste de tolerância à glicose atualmente utilizado para identificar a pré-diabetes felina não é fácil de realizar. A duração do teste é longa, requerem várias amostras e vários cálculos sobre variáveis não estabelecidas (por exemplo, semi-vida da glicose, taxa de depuração da glicose). Além disso, para muitos donos de gatos, o teste é demasiado invasivo e dispendioso. Embora tenha sido proposta uma versão simplificada, esta continua a exigir uma estadia noturna na clínica (10). Neste teste, o ponto

As stated, repeated blood glucose measurements are required to confirm impaired fasting glucose and glucose intolerance due to stress-related hyperglycemia. Acute stress can markedly increase serum glucose concentrations within 5 minutes and last for 3 or more hours. Handling felines can increase glucose concentrations by an average of 74 mg/dL (4.1 mmol/L) and up to 195 mg/dL (10.8 mmol/L) in 10 minutes, in addition to increased lactate and norepinephrine concentrations, promoting false positive results (2). A recent study proposed that cats with fasting glucose persistently higher than 6.5 mmol/L could be regarded as prediabetic (2). However, stress-triggered increases in cats up to 10.8 mmol/L have been reported (11).

Several studies report glucose intolerance in cats and identify abnormalities in over-weight and obese cats, although abnormalities were also detected in lean cats (11-15). Using established criteria, 20% of obese cats 8 years and older are glucose intolerant (9). It is recommended that the 2-hour glucose concentration be adjusted downward by 0.1 mmol/L for each BSC unit above 5. Tests should be repeated to confirm abnormal glucose tolerance (10,12). The duration of postprandial glycaemia should also be considered when managing diabetic and prediabetic cats, as it is markedly longer than in dogs or humans (16).

Hyperglycemia as a single factor cannot identify prediabetes in cats because it can be stress induced in this specie, and the glucose intolerance identified in these studies may not represent a pathology, but rather a normal response to a supraphysiological glucose load. This response is often mistakenly considered pathological due to extrapolation of the normal response in other species, particularly humans (6).

• Insulin

A reduction of approximately 80% in insulin secretion is required to confirm a diagnosis of fDM when compared with healthy cats (17). A study involving normal weight, overweight, obese, and diabetic cats has shown that insulin concentrations, not glucose concentrations, were significantly

de corte recomendado é de 6,5 mmol/L, enquanto um ponto de corte de 9,8 mmol/L é considerado como diagnóstico (10).

Como referido, são necessárias medições repetidas da glicemia para confirmar a glicemia de jejum alterada e a intolerância à glicose devido a hiperglicemia relacionada com o stress. O stress agudo pode aumentar acentuadamente as concentrações de glucose sérica em 5 minutos e prolongar-se por 3 ou mais horas. O manuseamento de felinos pode aumentar as concentrações de glicose numa média de 74 mg/dL (4,1 mmol/L) e até 195 mg/dL (10,8 mmol/L) em 10 minutos, para além do aumento das concentrações de lactato e norepinefrina, promovendo resultados falsos positivos (2). Um estudo recente propôs que os gatos com glicemia em jejum persistentemente superior a 6,5 mmol/L poderiam ser considerados pré-diabéticos (2). No entanto, foram relatados aumentos desencadeados pelo stress em gatos até 10,8 mmol/L (11).

Vários estudos relatam a intolerância à glucose em gatos e identificam anomalias em gatos com excesso de peso e obesos, embora também tenham sido detetadas alterações em gatos magros (11-15). Utilizando critérios estabelecidos, 20% dos gatos obesos com 8 anos ou mais são intolerantes à glucose (9). Recomenda-se que a concentração de glicose em 2 horas seja ajustada para baixo em 0,1 mmol/L por cada unidade de BSC acima de 5. Os testes devem ser repetidos para confirmar a tolerância anormal à glucose (10,12). A duração da glicemia pós-prandial também deve ser considerada no tratamento de gatos diabéticos e pré-diabéticos, uma vez que é marcadamente mais longa do que em cães ou humanos (16).

A hiperglicemia como fator único não pode identificar a pré-diabetes nos gatos porque pode ser induzida por stress nesta espécie, e a intolerância à glicose identificada nestes estudos pode não representar uma patologia, mas sim uma resposta normal a uma carga de glicose suprafisiológica. Esta resposta é muitas vezes erroneamente considerada patológica devido à extrapolação da resposta normal noutras espécies, particularmente nos humanos (6).

• Insulina

É necessária uma redução de aproximadamente 80% na secreção de insulina para confirmar o diagnóstico de fDM2 quando comparado com gatos saudáveis (17). Um estudo que envolveu gatos com peso normal, com excesso de peso, obesos e diabéticos demonstrou que as concentrações de insulina, e não

higher in overweight and obese non-diabetic cats compared with normal weight non-diabetic cats, and significantly lower in non-diabetic cats (17). These findings supported the notion that a marked insulin deficiency is necessary for diabetes progression (9,17). A combination of insulin resistance and insulin deficiency is needed to develop experimental diabetes in cats, since no correlation could be found between insulinemia and insulin response or diabetes control (15,17). A strong association was found between insulin resistance, dyslipidemia, and excessive body weight (11). Serum insulin measurements could be important to stage histopathological changes. Insulin resistance increases insulin and glycemia in cats (18,19). For that reason, increased serum insulin has been suggested as an indicator of insulin resistance. Data suggests that a decrease in the intensity of the insulin response is potentially one of the histopathological features of the prediabetic stage (20). In line with this view, a decrease in the intensity of the insulin response and loss of functional islet mass were identified as potential additional histopathological features of the prediabetic stage in cats (21).

Insulin levels alone are not enough to confirm prediabetes, as other factors can influence insulin production and there are major differences in individual insulin secretion (18).

- Fructosamine

Fructosamine is formed by the non-enzymatic non-insulin-dependent binding of glucose to plasma proteins, primarily albumin, and is regarded as the human equivalent of glycosylated hemoglobin HbA1c. Fructosamine values indicate the mean glycemia over the preceding 2 to 3 weeks, with this prediction time reflecting the shorter half-life of albumin in comparison to hemoglobin (11).

Serum fructosamine measurement is well established as a measure of glycemic control in cats diagnosed with diabetes. It has been considered a useful parameter to distinguish between *diabetes mellitus* and stress-induced hyperglycemia (13), but its use as a screening marker for prediabetes is not clearly established (9). Prospective studies are needed to evaluate this marker as a practical diagnostic instrument.

as concentrações de glucose, eram significativamente mais elevadas nos gatos com excesso de peso e obesos não diabéticos em comparação com os gatos com peso normal não diabéticos, e significativamente mais baixas nos gatos não diabéticos (17). Estes resultados apoiaram a noção de que é necessária uma deficiência acentuada de insulina para a progressão da diabetes (9,17). É necessária uma combinação de resistência à insulina e deficiência de insulina para desenvolver diabetes experimental em gatos, uma vez que não foi encontrada qualquer correlação entre insulinemia e resposta à insulina ou controle da diabetes (15,17). Foi encontrada uma forte associação entre a resistência à insulina, a dislipidemia e o excesso de peso corporal (11). As medições da insulina sérica podem ser importantes para estagiar as alterações histopatológicas. A resistência à insulina aumenta a insulina e a glicemia nos gatos (18,19). Por essa razão, o aumento da insulina sérica tem sido sugerido como um indicador de resistência à insulina. Os dados sugerem que uma diminuição da intensidade da resposta à insulina é potencialmente uma das características histopatológicas da fase pré-diabética (20). De acordo com este ponto de vista, uma diminuição da intensidade da resposta à insulina e a perda de massa funcional das ilhotas foram identificadas como potenciais características histopatológicas adicionais da fase pré-diabética em gatos (21).

Os níveis de insulina nos gatos, por si só, não são suficientes para confirmar a pré-diabetes, uma vez que outros fatores podem influenciar a produção de insulina e existem grandes diferenças na secreção individual de insulina (18).

- Frutosamina

A frutosamina é formada pela ligação não enzimática e não dependente de insulina da glicose às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina, e é considerada o equivalente humano da hemoglobina glicosilada (HbA1c). Os valores de frutosamina indicam a glicemia média durante as 2 a 3 semanas anteriores, sendo que este tempo de previsão reflete a semivida mais curta da albumina em comparação com a hemoglobina (11).

A medição da frutosamina sérica está bem estabelecida como uma medida do controle glicêmico em gatos diagnosticados com diabetes. Foi considerado um parâmetro útil para distinguir entre *diabetes mellitus* e hiperglicemia induzida pelo stress (13), mas a sua utilização como marcador de rastreio da pré-diabetes

Furthermore, there is a lack of standardization in fructosamine measurement methodology, and optimal threshold values to determine a prediabetic state in cats are still to be determined (11).

- Glycosylated hemoglobin

In cats, higher concentrations of glycosylated hemoglobin HbA1c correspond to higher risk of fDM2. However, specific cutoff points for prediabetes in cats are still missing (22).

Metabolomics

Metabolomic profiling is an obvious promising domain, although published studies (to date) are limited. Our search revealed one study comparing the metabolic profile of healthy cats from breeds with known risk of developing fDM2 (23). Chosen breeds were Burmese, Maine Coon (MCO) and Birman, corresponding respectively as high, medium and low risk. The study identified several common metabolites adjusted for body weight and BCS for comparative purposes. Burmese cats revealed higher plasma levels of insulin and 2-hydroxybutyrate relative to MCO and Birman cats, along with increased 2-oxoisocaproic acid and tyrosine, and lower concentrations of dimethylglycine and adiponectin relative to MCO cats. Furthermore, this study indicates that regarding insulin resistance, Burmese cats have a metabolic fingerprint similar to humans with insulin resistance (23).

This results are presented in a single study and conclusions cannot yet be drawn on the capacity of diagnosing prediabetes in cats based on metabolomic profiling.

não está claramente estabelecida (9). São necessários estudos prospectivos para avaliar este marcador como um instrumento de diagnóstico prático.

Além disso, existe uma falta de normalização na metodologia de medição da frutossamina, e os valores limites ideais para determinar um estado pré-diabético em gatos ainda não foram determinados (11).

- Hemoglobina glicosilada

Nos gatos, concentrações mais elevadas de hemoglobina glicosilada HbA1c correspondem a um risco mais elevado de fDM2. No entanto, ainda não existem pontos de corte específicos para a pré-diabetes em gatos (22).

Metabólica

O perfil metabólico é um domínio obviamente promissor, embora os estudos publicados até à data sejam limitados. Esta revisão identificou um estudo comparando o perfil metabólico de gatos saudáveis de raças com risco conhecido de desenvolver fDM2 (23). As raças escolhidas foram Burmese, Maine Coon (MCO) e Birman, correspondendo respetivamente a alto, médio e baixo risco de desenvolver fDM2. O estudo identificou vários metabolitos comuns ajustados ao peso corporal e ao ECC para efeitos comparativos. Os gatos Burmese revelaram níveis plasmáticos mais elevados de insulina e 2-hidroxibutirato relativamente aos gatos MCO e Birman, juntamente com um aumento do ácido 2-oxoisocapróico e da tirosina, e concentrações mais baixas de dimetilglicina e adiponectina relativamente aos gatos MCO. Além disso, este estudo indica que, no que respeita à resistência à insulina, os gatos Burmese têm uma impressão digital metabólica semelhante à dos humanos com resistência à insulina (23).

Estes resultados são apresentados num único estudo e ainda não é possível tirar conclusões sobre a capacidade de diagnosticar pré-diabetes em gatos com base no perfil metabólico.

Conclusions

Veterinary practitioners are very aware of the multiple difficulties posed by fDM2 in daily practice. Although long known and generally characterized regarding similarities with the human form of the disease, a few advances have been registered only in the last ten years. Early diagnostic routines and biomarkers are still not available, however, meaning that more clinical and fundamental research are required for the development of improved and effective diagnostic approaches. More collective review of science-based knowledge can also direct research directions and accelerate progress in these areas. Also noteworthy, increased awareness and promotion of (animal) health literacy in the society can have direct implications/impact on the pet environment. Clinical evidence suggests that, as in human, many non-pharmacological measures might act as determinants of the disease progression and management. Obvious examples focus dietary improvement and physical activity. This awareness and progression towards the one-health concept might eventually act as a crucial determinant for this binomial proprietary-pet association in the near future.

Authors Contributions Statement

Data acquisition, analysis, and interpretation - NOR; Manuscript preparation (writing, editing, etc.) - NOR; Critical review of content - MÁO, LMR; Approval of the final version of the work - MÁO, LMR

Conflict of Interests

The authors declare no conflicts of interest. The editors involved in this manuscript's authorship had no participation in the review or decision process.

Conclusões

Os médicos veterinários estão bem conscientes das múltiplas dificuldades colocadas pela fDM2 na prática quotidiana. Embora há muito conhecida e geralmente caracterizada por semelhanças com a forma humana da doença, só nos últimos dez anos se registaram alguns avanços. No entanto, as rotinas de diagnóstico precoce e os biomarcadores ainda não estão disponíveis, o que significa que é necessária mais investigação clínica e fundamental para o desenvolvimento de abordagens de diagnóstico comprovadas e eficazes. Uma análise mais abrangente dos conhecimentos científicos pode também orientar as direções da investigação e acelerar os progressos nestas áreas. É também de salientar que uma maior sensibilização e promoção da literacia em saúde (animal) na sociedade pode ter implicações/impacto direto no ambiente dos animais de companhia. Os dados clínicos sugerem que, tal como nos seres humanos, muitas medidas não farmacológicas podem atuar como determinantes da progressão e da gestão da doença. Exemplos óbvios são a melhoria da dieta e a atividade física. Esta consciencialização e progressão para o conceito de "uma só saúde" poderá eventualmente funcionar como um determinante crucial para esta associação binomial proprietário-animal de companhia num futuro próximo.

Declaração sobre as contribuições do autor

Conceção e desenho do estudo - NOR; Aquisição, análise e interpretação dos dados - NOR; Elaboração do manuscrito (redação, revisão, etc.) - NOR; Revisão crítica do conteúdo - MÁO, LMR; Aprovação da versão final do trabalho - MÁO, LMR

Conflitos de Interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse. Os editores envolvidos na autoria desses manuscritos não tiveram participação no processo de revisão ou decisão.

References / Referências

- Restine, L. M., Norsworthy, G. D., & Kass, P. H. (2019). Loose-control of diabetes mellitus with protamine zinc insulin in cats: 185 cases (2005-2015). *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 60(4), 399–404.
- Gottlieb, S., & Rand, J. (2018). Managing feline diabetes: current perspectives. *Veterinary medicine (Auckland, N.Z.)*, 9, 33–42. <https://doi.org/10.2147/VMRR.S125619>
- Cefalu W. T. (2006). Animal models of type 2 diabetes: clinical presentation and pathophysiological relevance to the human condition. *ILAR journal*, 47(3), 186–198. <https://doi.org/10.1093/ilar.47.3.186>
- O'Leary, C. A., Sedhom, M., Reeve-Johnson, M., Mallyon, J., & Irvine, K. M. (2017). Expression profiling feline peripheral blood monocytes identifies a transcriptional signature associated with type two diabetes mellitus. *Veterinary immunology and immunopathology*, 186, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2016.12.011>
- Niessen, S. J. M., Bjornvad, C., Church, D. B., Davison, L., Esteban-Saltiveri, D., Fleeman, L. M., Forcada, Y., Fracassi, F., Gilor, C., Hanson, J., Herrtage, M., Lathan, P., Leal, R. O., Loste, A., Reusch, C., Schermerhorn, T., Stengel, C., Thoresen, S., Thuroczy, J., & ESVE/SCE membership (2022). Agreeing Language in Veterinary Endocrinology (ALIVE): Diabetes mellitus - a modified Delphi-method-based system to create consensus disease definitions. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 289, 105910. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2022.105910>
- Gilor, C., Niessen, S. J., Furrow, E., & DiBartola, S. P. (2016). What's in a Name? Classification of Diabetes Mellitus in Veterinary Medicine and Why It Matters. *Journal of veterinary internal medicine*, 30(4), 927–940. <https://doi.org/10.1111/jvim.14357>
- Bloom, C. A., & Rand, J. (2014). Feline diabetes mellitus: clinical use of long-acting glargine and detemir. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16(3), 205–215.
- Niessen, S. J. M., Hazuchova, K., Powney, S. L., Guitian, J., Niessen, A. P. M., Pion, P. D., Shaw, J. A., & Church, D. B. (2017). The Big Pet Diabetes Survey: Perceived Frequency and Triggers for Euthanasia. *Veterinary sciences*, 4(2), 27. <https://doi.org/10.3390/vetsci402027>
- Reeve-Johnson, M. K., Rand, J. S., Vankan, D., Anderson, S. T., Marshall, R., & Morton, J. M. (2016). Diagnosis of prediabetes in cats: glucose concentration cut points for impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Domestic animal endocrinology*, 57, 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2016.05.008>
- Reeve-Johnson, M. K., Rand, J. S., Vankan, D., Anderson, S. T., Marshall, R., & Morton, J. M. (2017). Cutpoints for screening blood glucose concentrations in healthy senior cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 19(12), 1181–1191. <https://doi.org/10.1177/1098612X16685675>
- Pérez-López, L., Boronat, M., Melián, C., Brito-Casillas, Y., & Wägner, A. M. (2020). Kidney function and glucose metabolism in overweight and obese cats. *The veterinary quarterly*, 40(1), 132–139. <https://doi.org/10.1080/01652176.2020.1759844>
- Reeve-Johnson, M. K., Rand, J. S., Anderson, S. T., Appleton, D. J., Morton, J. M., & Vankan, D. (2016). Dosing obese cats based on body weight spuriously affects some measures of glucose tolerance. *Domestic animal endocrinology*, 57, 133–142. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2016.05.007>
- Lewitt, M. S. (2019). Feline obesity and diabetes: a One Health perspective. *CABI Reviews*, 14(017), 1–10. <https://www.cabidigital-library.org/doi/pdf/10.1079/PAVSNNR201914017>
- Billa, L. A., Triakoso, N., Rachmawati, K., Yuniarti, W. M., Aksono, E. B., & Yudaniyanti, I. S. (2023). Screening of Blood Glucose Concentration in Domestic Cat (*Felis Catus*) Based on Body Condition Score, Breed, and Sex Using Portable Blood Glucose Meter. *Journal of Basic Medical Veterinary*, 12(1), 8–14. <https://doi.org/10.20473/jbm.v12i1.42246>
- Appleton, D. J., Rand, J. S., & 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), 211–228. <https://doi.org/10.1053/jfms.2001.0138>
- Farrow, H., Rand, J. S., Morton, J. M., & Sunvold, G. (2012). Postprandial glycaemia in cats fed a moderate carbohydrate meal persists for a median of 12 hours—female cats have higher peak glucose concentrations. *Journal of feline medicine and surgery*, 14(10), 706–715. <https://doi.org/10.1177/1098612X12449702>
- Hoenig, M. (2014). Comparative aspects of human, canine, and feline obesity and factors predicting progression to diabetes. *Veterinary Sciences*, 1(2), 121–135. <https://doi.org/10.3390/vetsci1020121>
- Hoelmkjaer, K. M., Wewer Albrechtsen, N. J., Holst, J. J., Cronin, A. M., Nielsen, D. H., Mandrup-Poulsen, T., & Bjornvad, C. R. (2016). A Placebo-Controlled Study on the Effects of the Glucagon-Like Peptide-1 Mimetic, Exenatide, on Insulin Secretion, Body Composition and Adipokines in Obese, Client-Owned Cats. *PloS one*, 11(5), e0154727. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154727>
- Petrescu, S.-I., & Pop, I. M. (2021). Study on obesity, nutrition and metabolic diseases associated with or exacerbated by obesity in cats-a review. *Scientific Papers-Animal Science Series: Lucrări Științifice - Seria Zootehnie*, (76). https://www.uaia.ro/firaa/Pdf/Pdf_Vol_76/Silvia_Petrescu.pdf
- Jotha-Mattos, L., Vieira, A. B., Castelo, M. D. S. M., Queiroz, A. S. M., de Souza, H. J. M., de Alencar, N. X., & Lima, L. M. T. R. (2021). Amyloidogenesis of feline amylin and plasma levels in cats with diabetes mellitus or pancreatitis. *Domestic animal endocrinology*, 74, 106532. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2020.106532>
- Bergomi, V., Beck, S., Dobromylskyj, M., Davison, L. J., Wills, J. W., & Hughes, K. (2022). Insulin expression in β cells is reduced within islets before islet loss in diabetic cats. *The Journal of small animal practice*, 63(11), 809–815. <https://doi.org/10.1111/jsap.13541>
- Gilor, C., Rudinsky, A. J., & Hall, M. J. (2016). New Approaches to Feline Diabetes Mellitus: Glucagon-like peptide-1 analogs. *Journal of feline medicine and surgery*, 18(9), 733–743. <https://doi.org/10.1177/1098612X16660441>
- Öhlund, M., Müllner, E., Moazzami, A., Hermansson, U., Pettersson, A., Anderson, F., Häggström, J., Hansson-Hamlin, H., & Holst, B. S. (2021). Differences in metabolic profiles between the Burmese, the Maine coon and the Birman cat-Three breeds with varying risk for diabetes mellitus. *PloS one*, 16(4), e0249322. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249322>