



**UNIVERSIDAD MICHOCANA DE
SAN NICOLÁS DE HIGALGO**



**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y
ZOOCTENIA**

**DIABETES MELLITUS EN PERROS “Revisión
Bibliográfica”**

**SERVICIO PROFESIONAL QUE PRESENTA
PMVZ. ALEJANDRA MENDOZA GARCILAZO**

**PARA OBTENER EL TITULO
MEDICA VETERINARIA ZOOCTENISTA**

**ASESORA
MVZ Esp. Norma Avilés Torres**

Morelia, Michoacán, Febrero de 2016

Agradecimientos.

A Dios

Gracias por la oportunidad de darme vida para terminar este gran logro para mí y comienzan de otros retos y dificultades más grandes en el camino. Gracias por escucharme y llenarme de bendiciones que me protegen a diario en mi camino.

A mis familiares

Gracias por siempre creer y confiar en mí, por su apoyo incondicional, por sus consejos, por siempre estar a mí lado en las buenas y las malas mil gracias por todo lo que me han dado.

A mis hermanos

Gracias por siempre apoyarme con sus consejos desde lejos animándome y dándome fuerza para seguir adelante día a día con sus palabras una pequeña sonrisa que para mí fue más que suficiente para sacar este trabajo adelante los amo hermanos.

A mis amigos

Gracias por su gran apoyo incondicional estar a mi lado cunado más los necesite ayudándome en las en tantas cosas que yo no pude resolver y ustedes estuvieron para ayudarme Marco Tulio Ramírez, Marcela Guzmán Tamayo, Marco Antonio Medina, Hospital Veterinario Ted&Vet gracias por apoyarme.

A mis maestros

Gracias por todo el tiempo que estuvieron para transmitir sus conocimientos y habilidades. Gracias a ustedes hoy soy un médico veterinario zootecnista, que me servirá en mí vida profesional y social.

A mi asesora

Gracias a mi asesora Norma Avilés Torres por su apoyo incondicional en mi tesina que gracias a sus conocimientos, dedicación, consejos y tiempo sin todo; esto no hubiera podido aprender cosas nuevas que usted, me enseñó y me servirán profesional y laboralmente a diario y sin mi asesora no hubiera logrado todo esto mil gracias.

A mis colegas

Gracias a todos mis colegas por ayudarme a resolver todas las dudas que tuve y ustedes con su conocimiento me las resolvieron, gracias por su valiosa amistad porque siempre me han apoyado en todo lo que ocupe.

Dedicatorias

A mis papas

Por estar a mí lado dándome toda la ayuda e incondicional que me brindaron al creer y confiar en mí, apoyándome en la buenas y las malas con una frase que siempre me impulsaron diciendo “échale ganas” gracias mis viejitos hermosos, por darme la vida y sobre todo por darme ánimos para salir adelante los amo mis viejitos hermosos son lo mejor que ha pasado tener unos papas como ustedes, sin su apoyo no hubiera logrado todo esto Maximino Mendoza Coria, Bernarda Garcilazo Garcilazo.

A mis hermanos

A ustedes Norma Mendoza Garcilazo y Emmanuel Mendoza Garcilazo que siempre me han apoyado en todo lo que ocupe aunque están lejos siempre se han preocupado por mí, lo más importante es que siempre estemos unidos que nunca peleamos y que son la mejor familia que tengo y por nada los cambiaria los amo hermanos.

A mi amigo

A ti Marco Tulio Ramírez gracias por ser mi amigo desde de la facultad y todo este tiempo que llevamos en el camino transcurrido juntos; tu apoyo siempre a sido incondicional y siempre me has hecho dar más de mí.

Gracias por apoyarme, sin límites compartiendo sin recelo todos tus conocimientos y ayudándome aprender contigo, así como tantas horas de arduo trabajo que regalaste mucho de tu tiempo para culminar esta tesina que en mucho es gracias a ti.

A mi gran inspiración

Porque siempre me has impulsado para que siga adelante dándome consejos e inspirándome a tener sueños que jamás pensé lograr pero que tú me has ayudado a lograrlos poco a poco impulsándome día a día a que siga.

Eres una gran persona que me ha dado alegría, cariño y siempre estarás a mí lado para apoyarme en las buenas y las malas amor gracias Jorge Alberto Mendoza Cerda te quiero mucho.

Índice

1. INTRODUCCIÓN.	13
2. ANATOMÍA DEL PÁNCREAS.	15
2.1 Vascularización inervación y sistema linfático del páncreas.	16
3. FISIOLÓGÍA DEL PÁNCREAS.	16
3.1 La insulina.	20
4. DIABETES MELLITUS EN PERROS.	21
4.1 Diabetes mellitus de tipo I.	24
4.2 Diabetes mellitus de tipo II.	26
4.3 Asociación entre la diabetes y pancreatitis en perros.	28
5. PATOFISIOLOGÍA.	31
6. SIGNOS CLÍNICOS.	33
7. EPIDEMIOLOGÍA	33
8. EXAMEN FÍSICO.	35
9. DIAGNÓSTICO.	36
9.1 Cambios al hemograma	38
9.2 Cambios en bioquímica sanguínea.	39
9.2.1 Medición de glucosa.	39
9.2.2 Lipidemia e hiperlipidemia.	40
9.2.3 Enzimas hepáticos.	41
9.2.4 Colesterol.	42
9.2.5 Triglicéridos.	42
9.2.6 Urea y creatinina.	43
9.2.7 Concentración serológica de fructosamina.	43
9.2.8 Análisis de orina.	44
9.3 Prueba de tolerancia a la glucosa.	47
9.4 Medición de cuerpos cetónicos en sangre.	47
9.5 Hemoglobina glicosilada.	48
9.6 Medición de proinsulina.	48
10. CETONURIA.	49
10.1 Cetoacidosis.	50
11. DIABÉTICO CON CETOACIDOSIS.	52

11.1 Diabetes mellitus sin cetosis.....	55
11.2 Diagnóstico de diabetes mellitus insulino dependientes frente a no insulino dependientes.....	56
12. BASES FARMACOCINÉTICAS DE LA ADMINISTRACIÓN DE LA INSULINA.....	56
12.1 Tratamiento del paciente diabético cetoadicidosis sintomática.....	57
12.1.1 Sueroterapia.....	58
12.1.2 Complementos de potasio.....	60
12.1.3 Complementos de fosfato.....	60
12.1.4 Complementos de magnesio.....	61
12.1.5 Tratamiento con bicarbonato.....	61
13 TRATAMIENTO	62
13.1 Tratamiento con insulina.....	62
13.2 Técnicas de la insulina intramuscular cada hora.....	64
13.2.1 Técnica intramuscular subcutánea intramuscular.....	64
13.2.2. Inicio de la administración de la insulina de acción más prolongada.	65
13.2.3 Distintos tipos de insulina.....	65
13.2.4 Instauración del tratamiento con insulina.....	68
13.2.5 Continuación del tratamiento con insulina.....	69
13.2.6 Complicaciones del tratamiento con insulina.....	70
14. HIPOGLUCEMIA PRODUCIDA POR LA INSULINA.....	71
14.1 Hipoglucemia por sobredosis de insulina o efecto somogyi.....	72
14.2 Hiperglucemia.....	74
15. METABÓLISMO RAPIDO DE LA INSULINA.....	76
15.1 Resistencia a la insulina.....	77
16. TRATAMIENTO PARA DIABETES MELLITUS NO INSULINO DEPENDIENTE.....	78
16.1 Acarbose.....	78
16.2 Cromo.....	78
16.3 Hierbas, suplementos y vitaminas.....	79
17. Alimentación del animal diabético.....	80
17.1 Fibra y carbohidratos complejos en la dieta.....	82
17.2 Proteínas en la dieta.....	83
17.3 Grasa en la dieta.....	84
17.4 Ingestión de calorías y obesidad.....	84

17.5 La prevención de las deficiencias vitamínicas.	85
17.6 Horarios de alimentación.	86
17.7 Modificaciones del tratamiento con la dieta.	87
17.8 Ejercicio.	87
18 CURVA DE GLUCOSA EN SANGRE.	88
18.1 Técnica de la obtención de la sangre con el glucómetro.	90
19. COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES MELLITUS.	90
19.1 Cataratas.	91
19.2 Uveítis inducida por el cristalino.	93
19.3 Retinopatía diabética.	94
19.4 Neuropatía diabética.	94
19.5 Nefropatía diabética.	95
19.6 Hipertensión sistemática.	96
19.7 Enfermedad concurrente.	96
20. CONCLUSIONES	99
21. BIBLIOGRAFIA	100

RESUMEN

Diabetes mellitus es una enfermedad endocrina se caracteriza como resultado de una deficiencia absoluta o relativa de insulina, por una falla total o parcial de la células betas. Es una enfermedad con trastornos endocrinos común en perros de manera distinta a los gatos, todos los perros son insulino dependientes. Como factores desencadenantes esta la predisposición genética, las infecciones, las enfermedades o medicamentos que produzcan resistencia a la insulina, la insulinitis inmunomediada, dieta inapropiada y la pancreatitis.

Los signos clínicos pueden pasar desapercibidos si la enfermedad no se detecta sigue su curso la cual se desarrollara irremediablemente una diabetes mellitus. El tratamiento con insulina debe ser realizado después de la curva de glucosa para determinar la cantidad exacta así como el tipo de insulina, se debe hacer diferentes pruebas que nos confirmen el diagnóstico de diabetes mellitus. La alimentación debe estar enfocada en mantener bajos los niveles de glucosa y grasa en la dieta. La actividad física debe ser moderada para evitar una descompensación y la obesidad.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is an endocrine disease characterized by partial or absolute deficiency of insulin production as a result of partial or total absence of beta cells. It is a disease with common endocrine disorders in dogs and differently in cats, all dogs are insulin dependent. As triggers this genetic predisposition, infections, diseases or drugs that produce insulin resistance, immune-mediated insulinitis, inappropriate diet and pancreatitis. Clinical signs may go unnoticed if the disease is not detected it is ongoing which will inevitably develop diabetes mellitus. Insulin treatment should be performed after the glucose curve to determine the exact amount and the type of insulin, you should make us different evidence confirming the diagnosis of diabetes mellitus.

Feeding should be focused on maintaining low levels of glucose and fat in the diet.
Physical activity should be moderate to avoid an imbalance and obesity.

PALABRAS CLAVE: *Diabetes mellitus, Islotes de Langerhans, Insulina, Pancreatitis, Obesidad*

1. INTRODUCCIÓN.

La diabetes mellitus es una enfermedad endocrina que es el resultado de una deficiencia absoluta o relativa de insulina debida a secreción deficiente de ésta por parte de las células beta. Se han identificado como factores desencadenantes la predisposición genética, las infecciones, las enfermedades o medicamentos que produzcan resistencia a la insulina, la obesidad, la insulitis inmunomediada y la pancreatitis (Lovera, Phillips, & Cabezón, 2002).

La diabetes mellitus es un trastorno endocrino común en perros. De manera distinta a los gatos, todos los perros son insulino dependientes en el momento en que se hace un diagnóstico. La etiología de la diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) está poco caracterizada en perros pero indudablemente es multifactorial. Predisposiciones genéticas; destrucción inmunomediada de las células beta; factores medioambientales, como agentes infecciosos; trastorno antagonista de la insulina y fármacos; resistencia a la insulina inducida por obesidad y destrucción de células beta, secundaria a la pancreatitis; todos son factores que predisponen de manera potencial. Las lesiones patológicas más frecuentes en perros con diabetes mellitus son una reducción del número de células beta dentro de los islotes y una degeneración hidrópica aumentada de las células beta.

La diabetes mellitus secundaria se da en perros con diabetes subclínica tratados con fármacos antagonistas de la insulina (por ejemplo, glucocorticoides o progestágenos) o en fases muy tempranas de un trastorno antagonista de insulina (por ejemplo, el diestro en la perra). Los perros afectados tienen una masa de células beta funcionales reducida pero adecuada para mantener la tolerancia a los carbohidratos cuando la resistencia a la insulina no está presente, pero no son capaces de secretar una cantidad adecuada de insulina para mantener la euglucemia en presencia de un antagonista de la insulina. El reconocimiento

temprano y la corrección del antagonista de la insulina pueden restablecer la euglucemia sin la necesidad de una terapia a largo plazo con insulina.

Existe una serie de patologías asociadas a trastornos en los niveles de glucosa sanguínea en perros, siendo la diabetes mellitus una de la mayor frecuencia de presentación y, que en su mayoría, son detectadas en la etapa media-terminal o terminal de la enfermedad lo que dificulta el éxito de este tratamiento.

Actualmente el diagnóstico diferencial se basa, en primer lugar en los signos clínicos, anamnesis y en la determinación de glicemia, asociada a exámenes de laboratorio complementarios. Entre las pruebas de utilidad para demostrar la presencia de la enfermedad señalada, está la Prueba de Tolerancia a la Glucosa, que facilita la confirmación temprana del diagnóstico de Diabetes Mellitus, haciendo posible el control terapéutico de la enfermedad y el éxito en su tratamiento (Nelson R. W., 2012).

2. ANATOMÍA DEL PÁNCREAS.

El páncreas es una glándula lobulada rosa que comprende los lóbulos derecho izquierdo. Se localiza dentro de la cavidad abdominal entre el píloro y duodeno, dándole a la glándula un aspecto de V, lo anterior hace que la examinación radiográfica se dificulte. (Else, 2012; Getty, 1959).

En el páncreas se distinguen dos grandes tipos de tejidos, los ácinos, que secreta jugo digestivo al duodeno, y los islotes de Langerhans, que secretan insulina y glucagón de forma directa a la sangre. Los islotes contienen tres tipos fundamentales de células, *alfa*, *beta* y *delta*, que se diferencian entre sí por sus características morfológicas y de tinción. (Guyton Arthur C., 2001; K.M. Dyce, 2010; Reece, 2009).

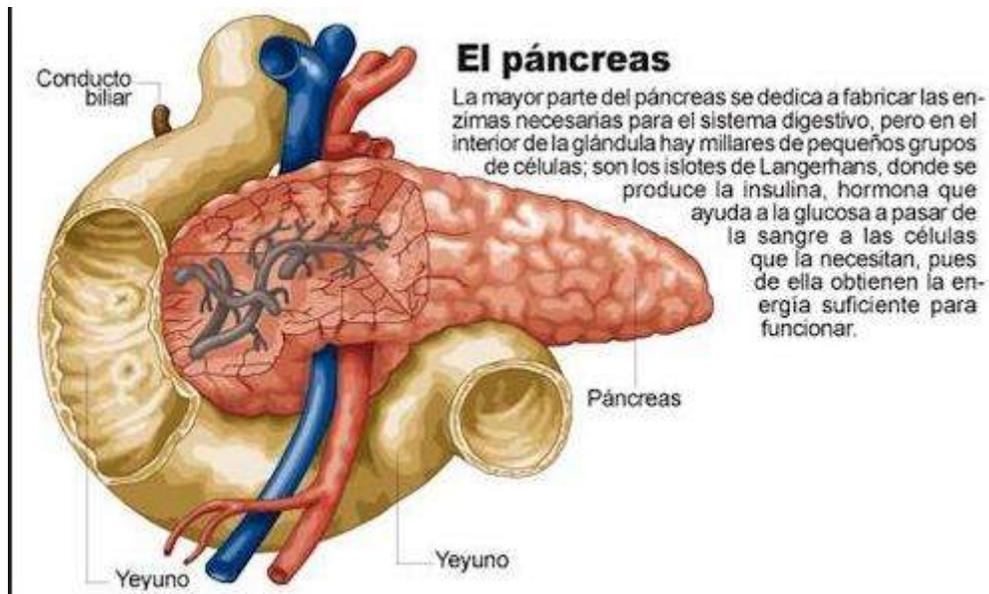


Figura. 1

(OZA, 2010)

2.1 Vascularización inervación y sistema linfático del páncreas.

El páncreas recibe sangre a través de las arterias pancreáticas duodenales. La vena pancreática duodenal así como la vena porta realiza la función de drenado. La glándula es inervada por nervios simpáticos y parasimpáticos, la mayoría de los axones simpáticos vienen del plexo celiaco y alcanzan el órgano siguiendo las ramas pancreáticas craneales de las arterias celiacas y pancreático duodenales. (Malcolm E. Miller, 2013; Else, 2012).

La vena caudal pancreático duodenal es la vena principal de lóbulo izquierdo pancreático y es la última aributaria que entra a la vena mesentérica craneal y a diferencia de las venas intestinales, ésta drena en la vena mesentérica. El lóbulo izquierdo es drenado por dos venas que terminan en los últimos 2 cm de la vena esplénica. El sistema linfático del páncreas drena hacia el nódulo linfático duodenal y hacia los nódulos linfáticos hepáticos esplénicos y del yeyuno de manera secundaria.

3. FISIOLÓGÍA DEL PÁNCREAS.

El páncreas tiene funciones endocrinas y no endocrinas importantes. Estas últimas se producen en la parte exocrina del páncreas y están relacionadas con la función gastrointestinal. La endocrina se organiza en islotes delimitados (islotes de Langerhans) que contienen cuatro tipos de células, cada uno de los cuales produce una hormona diferente. Las más numerosas son las células beta, que producen insulina; las células alfa producen glucagón, las células D producen somatostatina y las F o PP sintetizan polipéptido pancreático estas hormonas tienen funciones diferentes que participan en el control del metabolismo y, más concretamente, en la homeostasia de la glucosa (Cunningham, 2005).

Las hormonas del páncreas endocrinas modulan todos los demás aspectos de la nutrición celular: absorción, almacenamiento celular y metabolismo de los elementos nutritivos (Leroy J., 1999).

Las principales células de los islotes son las células alfa, beta, delta y un pequeño número de células enteroendocrinas. Las células beta son activadas por hiperglicemia (elevado nivel de glucosa en sangre), la señal para la liberación de insulina. La glucosa es transportada por la GLUT-2 (glucosa) dentro de la célula beta, dentro de la célula la glucosa se utiliza para generar ATP (trifosfato de adenosina) que cierra el canal de potasio, dando como resultado una despolarización de la membrana celular. La despolarización activa los canales de calcio que da como resultado un incremento en el nivel de calcio intracelular liberando insulina extracelularmente. La insulina se une a su receptor, la enzima tirosinquinasa en los hepatocitos, células musculares y adipocitos. El receptor activado se autofosforila e inicia la fosforilación del sustrato del receptor de la insulina IRS1, inicia entonces la actividad de las enzimas proteincinasas y fosfatasas. Estas enzimas promueven el anabolismo y son antagonistas a la hiperglicemia. La deficiente secreción de insulina da como resultado diabetes mellitus, una condición clínica que da como curva con la aparición de signos como la producción de abundante orina con altos niveles de glucosa. (Eurell Joann, 2006).

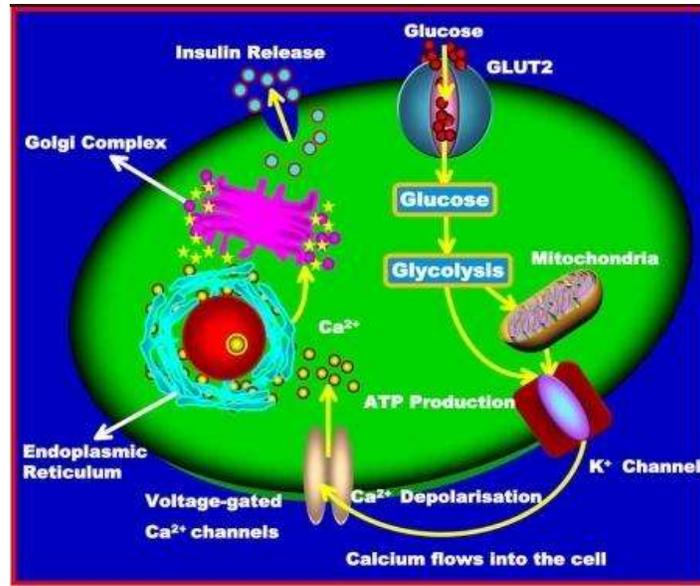


Figura 2. La glucosa provoca la síntesis de la insulina y la señalización. La secreción de insulina en las células beta es provocada por el aumento de los niveles sanguíneos. A partir de la captación de la glucosa por el transportador de GLUT2, la fosforilación de la glucosa glicolítica causa un aumento en la relación ATP: ADP. Este aumento inactiva el canal de K⁺ que despolariza la membrana, que los iones de Ca²⁺ conducen a la liberación de exocitosis de la insulina almacenada. Por último, la insulina se libera de las vesículas de almacenamiento (kumari U, 2010).

Durante la digestión, varios factores como el aumento y la concentración de glucosa y aminoácidos en la sangre, hormonas gastrointestinales, y actividad parasimpática, estimulan las células beta en los islotes de Langerhans para incrementar la secreción de insulina. La insulina es la hormona dominante en sangre durante la digestión. Promueve la captación de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos de la sangre hacia los tejidos, especialmente hacia el músculo y tejido adiposo. La insulina se une a su receptor en la célula objetivo y activa una serie de señales que llevan a la incorporación de moléculas específicas transportadoras que se llaman (GLUT-4) en la membrana de la célula objetivo. Las GLUT-4 permiten a la célula objetivo captar glucosa por el mecanismo de difusión. Sin embargo, en el cerebro y el hígado no se depende de la insulina para estimular la captación de glucosa, en su lugar ambos poseen moléculas transportadoras de glucosa que les permiten captarlas continuamente. El músculo esquelético en el proceso de ejercitación no dependen tampoco de la insulina para captar glucosa sin embargo, el músculo en reposo si requiere de los transportadores GLUT-4 de insulina para ser incorporados

a la membrana, las contracciones del músculo en ejercicio estimulan la captación de insulina independientemente de la incorporación de los GLUT-4 en la membrana (Hill Richard W., 2012).

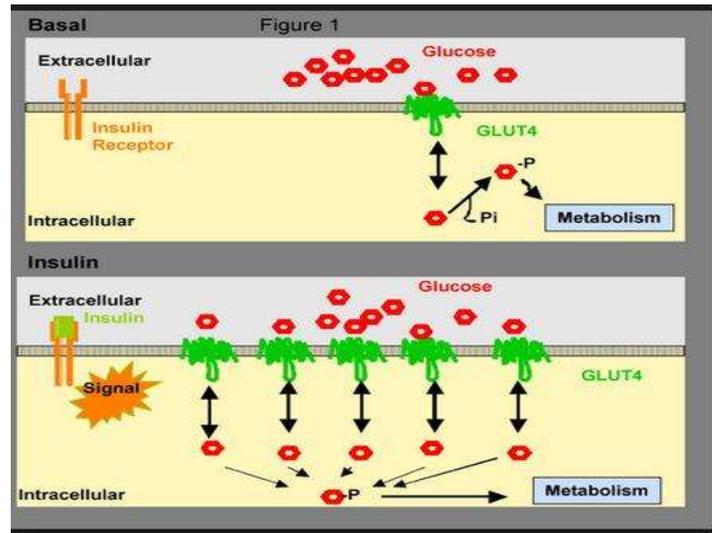


Figura 3. La comprensión de como la insulina regúlate de GLUT4 es clave para entender la diabetes cambios moleculares tipo subyacente II (Lamson, 2001).

Una alteración funcional del páncreas endocrino con llevan la aparición de alteraciones graves de la homeostasia de los elementos nutritivos, la principal de las cuales es la diabetes mellitus (Leroy J., 1999).

El páncreas se compone de dos tipos de tejido de diferente funcionalidad. Una pequeña, pero importante porción, del tejido pancreático está dispuesta en los islotes separados dentro del parénquima de la glándula. Este conjunto celular se conoce como *páncreas endocrino* por secretar hormonas directamente al torrente sanguíneo. La gran mayoría del tejido pancreático está implicado en la elaboración de secreciones digestivas. Esta porción se conoce como *páncreas exocrino*, ya que sus secreciones se liberan en la luz intestinal. El páncreas exocrino es el objetivo de esta sección (Cunningham, 2005).

3.1 La insulina.

La insulina es importante en el metabolismo de los hidratos de carbono. Facilita el uso de la glucosa: principalmente, la glucólisis, que implica su oxidación a piruvato y lactato mediante la acción de enzimas, como la glucocinasa, la fosfofructocinasa y la piruvatocinasa, promueve la producción de glucógeno en el hígado, el tejido adiposo y el músculo esquelético mediante el incremento de la actividad del glucógeno sintetiza la fosforilasa. La gluconeogénesis se reduce mediante la insulina por la estimulación de la síntesis de proteínas en los tejidos periféricos, por lo que desciende aminoácidos disponibles para este proceso. La insulina también disminuye la actividad de las enzimas hepáticas (fructosa, 1,6-bifosfato aldolasa, piruvatodescarboxilasa, fosfoenopirato, carboxilasa y glucosa-6-fosfatasa) que participan en la conversión de los aminoácidos en glucosa. En el tejido adiposo, la insulina promueve la síntesis de triglicéridos. En el metabolismo de las proteínas, la insulina promueve la captación de aminoácidos por parte de la mayoría de los tejidos, incluyendo el músculo esquelético, pero no en el hígado, la síntesis de proteínas e inhibe su degradación y promueve el mantenimiento de un balance positivo de nitrógeno. La deficiencia de insulina, el catabolismo proteico aumenta la cantidad de aminoácidos disponibles para la gluconeogénesis hepática, y por tanto las concentraciones de glucosa en sangre (Cunningham, 2005).

Las concentraciones elevadas de la glucosa sanguínea inician la síntesis y liberación de la insulina por parte de las células Beta de los islotes pancreáticos. (Cunningham, 2005; Reece, 2009).

La glucosa estimula las células beta y delta para la liberación de la insulina y somatostatina respectivamente, ambas inhiben las células alfa. (Kooistra Hans S., 2009).

Debido a que la insulina provoca un descenso en el nivel de glucosa en la sangre, se dice que provoca un efecto hipoglucemiante. La insulina también activa mecanismos que estimulan a las enzimas a sintetizar nutrientes para su

almacenamiento como glicógeno a partir de la glucosa, triglicéridos a partir de los lípidos, ácidos, grasos o glucosa y proteínas a partir de aminoácidos, al mismo tiempo la insulina promueve la formación de células largas que inhiben las enzimas que degradan a la propia insulina.

La secreción de insulina termina cuando la digestión llega a su final y los niveles de insulina bajos en la sangre son frecuentemente el único cambio endocrino necesario para movilizar nutrientes almacenados. Cuando el nivel de glucosa en sangre aumenta, aumenta la liberación de insulina; cuando la glucosa en sangre decae también lo hace la insulina, esto es el mecanismo de retroalimentación negativo. El pico de glucosa en sangre que viene después de una comida muestra que las concentraciones de nutrientes en sangre no son completamente estables sin embargo, las concentraciones permanecen mucho más estables de lo que serían sin el mecanismo de retroalimentación negativo mediado por la insulina. Ninguna otra hormona en el organismo puede bajar los niveles de glucosa en sangre. Después de una comida alta en carbohidratos los organismos con diabetes experimentan por muchas concentraciones más altas de glucosa en la sangre que aquellos que no tienen diabetes. De hecho los niveles de glucosa en sangre de los diabéticos son tan altos que sus riñones son incapaces de filtrar toda la glucosa en proceso de formación de la orina y la glucosa es excretada en la orina como desecho. Niveles crónicos altos de glucosa pueden dañar los ojos, riñones, vasos sanguíneos y sistema nervioso. (Hill Richard W., 2012).

4. DIABETES MELLITUS EN PERROS.

La diabetes es una de las enfermedades más antiguas conocidas de la medicina, existiendo descripciones de ella en el año 200 A de C, atribuidas a Aretaus de Capa Docia de Grecia, uno de los primeros en mencionarla en la historia de nuestros tiempos. En griego diabetes significa “agua que pasa rápidamente por un sifón” y mellitus, “sabor a miel”. En términos generales la diabetes mellitus se puede dividir en tipo I o insulinodependiente que corresponde a un déficit parcial o completo de

insulina por parte del páncreas y la tipo II, que se caracteriza por insulinoresistencia observada en la mayoría de los perros diabéticos en que la secreción de insulina se encuentra alta, pero es insuficiente para superar la insulinoresistencia en los tejidos periféricos. La gravedad de la insulinoresistencia y el estado funcional de las células beta (Lovera, Phillips, & Cabezón, 2002).

La diabetes mellitus es una condición heterogénea en el perro más que una enfermedad típica de una sola causal. La diabetes mellitus se caracteriza por una deficiencia relativa o absoluta de la secreción de insulina por las células beta de los islotes de Langerhans en el páncreas. El metabolismo de los carbohidratos y en particular de la glucosa y su concentración son controlados por un balance de la acción catabólica de las hormonas, por ejemplo. El glucagón, cortisol, catecolaminas y hormona del crecimiento por una parte, y las hormonas anabólicas principales como son insulina y otras. Una deficiencia relativa o absoluta de insulina resulta en una disminución de la utilización de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos por el organismo, particularmente el hígado, músculos y tejido adiposo. La falla en la absorción de glucosa por las células del hígado y los otros tejidos antes mencionados trae como consecuencia una hiperglicemia. Una vez que umbral renal para la reabsorción de glucosa sea excedido sobre viene una diuresis osmótica con pérdida de glucosa, electrolitos y agua en la orina. Polidipsia compensatoria previene que el animal se deshidrate la pérdida de glucosa conlleva a la catabolismo de reserva especial de grasa del cuerpo. El excesivo catabolismo de grasa lleva a la producción y acumulación de cuerpos cetónicos (acetoacético ácido, β -hidroxibutirico ácido y acetona) y el comienzo de la quetoacidosis diabética. En la quetoacidosis diabética, el perro es incapaz de mantener un balance adecuado de fluidos y se torna rápidamente deshidratado debido a la diuresis osmótica incontrolada. La deshidratación y acidosis requieren de cuidados de emergencia para que el animal sobre viva.

La clasificación humana de la diabetes no es muy relevante en la medicina veterinaria ya que casi todos los perros diagnosticados con diabetes mellitus

requieren de terapia con insulina independientemente de la etiología. (Herrtage, 2009; Leroy J., 1999).

La diabetes mellitus canina se define como una alteración crónica del metabolismo de los carbohidratos por una deficiencia absoluta de insulina prácticamente en todos los casos. La mayoría de los perros enfermos requiere la administración de insulina exógena para el tratamiento de la enfermedad (Monroe, 2010).

Se trata de un síndrome caracterizado por el trastorno prolongado del metabolismo carbohidratos, cuya manifestación principal la hiperglucemia y la glucosuria. En la mayor parte de los casos, la causa inmediata es una carencia de insulina. La diabetes mellitus observa muy frecuentemente en perros de mediana edad y en las hembras obesas están más predispuestas que el macho. La causa inmediata enfermedad es a menudo incierta y en muchos casos no es posible encontrar lesiones demostrables en la células beta. Entre las alteraciones algunas veces demostradas pueden citarse la invasión de los islotes por los tejidos fibrosos o por sustancia amiloide, (gatos), y en ocasiones por infiltrados linfocitos. Se ha observado en algunos casos la desaparición de gránulos citoplasmáticos y la vacuolización de células beta. Ciertos casos de diabetes mellitus en el perro son imputables a un anterior episodio de pancreatitis con una gran destrucción del tejido pancreático. En algunos casos raros la diabetes mellitus en el perro esta originada por lesiones hipofisarias, tales como la presencia de un adenoma acidófilo del lóbulo anterior (Macarton, 1990).

La diabetes mellitus está causada por una actividad inadecuada de la insulina. Esto puede ser el resultado de un fallo en la producción o liberación de insulina por parte de las células beta, o puede que esté asociado con la resistencia periférica de la insulina. La ausencia de la actividad apropiada de la insulina causa hiperglicemia persistente (Knottenbelt, 2012).

La diabetes mellitus es un síndrome donde se altera el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas, bien por falta de secreción de insulina o por disminución de la sensibilidad tisular a esta hormona. Se conoce dos grandes tipos de diabetes mellitus:

- a- La diabetes de tipo I, también denominada diabetes mellitus insulino dependientes, se debe a una falta de secreción de insulina.**
- b- La diabetes de tipo II, también denominada diabetes mellitus no insulino dependientes, obedece a una menor sensibilidad de los tejidos efectores a las acciones metabólicas de la insulina. Esta menor sensibilidad a la insulina suele conocerse como resistente a la insulina.**

El metabolismo de todos los principios inmediatos se altera en ambos tipos de diabetes mellitus. El efecto esencial de la falta de insulina o resistencia a la insulina sobre el metabolismo de la glucosa consiste en que la mayoría de la células, con excepción de las del encéfalo, no absorben ni utilizan de modo eficiente la glucosa. El resultado es un aumento de la glucemia, un descenso progresivo de la utilización celular de la glucosa y un aumento de la utilización de las grasas y de las proteínas (Guyton Arthur C., 2001; Fausi, 2010).

4.1 Diabetes mellitus de tipo I.

Las células beta del páncreas o las enfermedades que alteran la producción de insulina pueden ocasionar una diabetes de tipo I. Las infecciones y los trastornos autoinmunitarios pueden contribuir a destruir las células beta de muchos enfermos con diabetes de tipo I, pero la herencia también vulnerabilidad de estas células a su destrucción. En algunos casos, puede existir una tendencia hereditaria a la degeneración de las células beta sin ninguna infección vírica ni enfermedad auto inmunitaria (Guyton Arthur C., 2001).

La diabetes tipo I parece ser la forma más común de diabetes en los perros, y se caracteriza por la destrucción de células beta pancreáticas que conducen a la deficiencia absoluta de insulina. La mayoría de perros diabéticos tiene deficiencia de insulina absoluta. La etiología de la destrucción de las células betas a menudo desconocida, aunque hay evidencia de que en aproximadamente el 50% de los perros diabéticos que es causado por procesos inmunes similares a la diabetes de tipo I humana. Aunque la susceptibilidad genética parece ser un requisito previo,

múltiples factores ambientales que puedan iniciar la autoinmunidad de las células beta (Pibot P. B. V., 2008).

La diabetes mellitus tipo I (IDDM). Se cree que está asociada con la destrucción inmunomediada de las células beta pancreáticas. Prácticamente todos los perros diabéticos y la mayoría de los gatos tienen IDDM. Se cree que los perros padecen destrucción inmune-mediada de los islotes y el 50% de los casos recientemente diagnosticados presentan un aumento de anticuerpos anti-células beta. Parece que existe una susceptibilidad genética, pero se requiere un detonante para provocar la autoinmunidad de las células beta. La pancreatitis crónica también puede causar diabetes mellitus en perros (Knottenbelt, 2012).

La diabetes de tipo I suele empezar de manera muy brusca, en tan solo unos días o semanas, con tres secuelas esenciales: 1) hiperglucemia, 2) aumento de la utilización de las grasas con fines energéticos y de la síntesis de colesterol en el hígado y 3) reducción de las proteínas orgánicas (Guyton Arthur C., 2001).

En el perro, se ha propuesto una predisposición genética por asociación familiar. Entre las alteraciones histológicas comunes en los perros figura reducción del número y del tamaño de los islotes pancreáticos, reducción del número de células beta en el interior de los islotes y vacuolización y degeneración de las células beta. En algunos perros aparece una forma grave de la enfermedad, representada por una deficiencia congénita absoluta de células beta e hipoplasia o aplasia de islotes pancreáticos. Otras alteraciones menos graves de los islotes pancreáticos y células beta pueden predisponer al perro adulto a diabetes mellitus tras su exposición a factores ambientales, tales como enfermedades y fármacos antagonistas de la insulina, obesidad y pancreatitis. Los factores ambientales pueden inducir una degeneración de células beta secundaria a una resistencia crónica a la liberación de proteínas de células beta que induce la destrucción inmunológica de los islotes (Nelson R. W., 2007).

La IDDM se caracteriza por hipoinsulinemia, incremento en esencial nulo de la concentración sérica de insulina endógena después de administrar un secretagogo de insulina (por ejemplo glucosa o glucagón) en cualquier momento luego del

diagnóstico de la enfermedad, incapacidad para establecer control de la glucemia con dieta, hipoglucemiantes orales o con ambos, y una necesidad absoluta de insulina exógena para conservar el control de la glucemia (Feldman Edward C., 2000).

La causa de diabetes mellitus se ha caracterizado de manera escasa en perros y gatos, pero sin duda es multifactorial. La afección de varios perros de una familia y el análisis del árbol pueden sobrevenir una forma extrema de herencia, representada por una deficiencia congénita absoluta de células beta. Los cambios genéticos menos graves en las células beta pueden predisponer a un animal a diabetes mellitus después de que ha quedado expuesto a factores ambientales, como infecciones virales, sustancias químicas tóxicas situaciones que generan tensión crónica o exposición prolongada a antagonistas de la insulina (Feldman Edward C., 2000).

4.2 Diabetes mellitus de tipo II.

La diabetes tipo II está producida por una sensibilidad muy mermada de los tejidos efectores a las acciones metabólicas de la insulina, estado conocido como resistencia a la insulina. Este síndrome, al igual que la diabetes I, se acompañan de numerosas alteraciones metabólicas, pero los cetoácidos no suelen elevarse. La diabetes de tipo II es mucho más común que la de tipo I, y suponen del 80 al 90 % de todos los casos de diabetes (Guyton Arthur C., 2001).

Diabetes mellitus tipo II (NIDDM). En humanos, se cree que está relacionado con la obesidad y la amiloidosis de los islotes. Estos mecanismos son factores potencialmente causantes de diabetes mellitus felina. La obesidad puede provocar la resistencia reversible de la insulina causando una sobre regulación de los receptores de insulina, enlaces impares en receptores y detectores post-receptores. Esto da lugar a un aumento en la producción de insulina y la producción concurrente de amilina, lo cual puede dar lugar a deposición amiloidea en el páncreas.

Inicialmente, la producción de insulina aumenta para compensar los defectos de la obesidad, pero finalmente, los islotes celulares se agotan (toxicidad de la glucosa) y no consiguen producir insulina suficiente. Se ha documentado diabetes asociada con obesidad en perros, aunque es relativamente raro (Knottenbelt, 2012).

Las anomalías histológicas comúnmente encontradas en el perro incluyen una reducción en el número y tamaño de los islotes pancreáticos una disminución de las células betas en los islotes, una degeneración y vacuolación de las células betas. En algunos perros una forma extrema puede ocurrir que consiste en una deficiencia congénita absoluta de células beta y de islotes pancreáticos, hipoplasia aplasia. Los cambios moderados en las células de los islotes pancreáticos puede predisponer aun perro adulto a desarrollar diabetes mellitus después que ha sido expuesto a factores ambientales como enfermedades antagonistas de la insulina, fármacos, obesidad y pancreatitis. Los factores ambientales pueden inducir degeneración de las células beta secundaria a una resistencia crónica a la insulina o causar liberación de las proteínas de las células beta, que causan destrucción inmunomediada de los islotes pancreáticos. Algunos estudios sugieren un componente inmunomediador en el desarrollo de la diabetes en algunos perros. Insulitis inmunomediada sea descrito así como anticuerpos anti células es beta y ácido glutámico descarboxilasa de manera intracelular (GAD) se han identificado en perros diabéticos. Es de resaltar que el desarrollo de autoanticuerpos antiinsulina no es un desarrollo común de la enfermedad en perros. La presencia autoanticuepos circulantes antiinsulina, célula beta y o GAD usualmente precede el desarrollo de hiperglicemia o los signos clínicos de la diabetes tipo I en humanos. Una secuencia similar puede ocurrir en perros. Aparentemente los mecanismos autoinmunes en conjunción con los factores genéticos ambientales, enfermedades antagonistas de la insulina fármacos y obesidad así como pancreatitis todos juegan un rol potencial en el inicio y desarrollo de la diabetes en perros. El resultado es una pérdida de células beta o de su función, hipoinsulinemia, transporte deficiente de la glucosa circulante dentro de la célula y una aceleración de la gluconeogénesis hepática y glicogenolisis. El desarrollo subsecuente de hiperglicemia y glucosuria causa poliuria polidipsia, polifagia y pérdida de peso. Cetoacidosis se desarrolla como resultado de cuerpos cetónicos

que se producen para compensar la poca utilización de glucosa en sangre. La pérdida de la función de la células beta o de las mismas es irreversible en perros con diabetes mellitus insulino dependiente y la terapia de por vida es obligatoria para mantener el control glucémico (Nelson R. W., 2010).

La identificación clínica de diabetes mellitus no insulino dependiente es más frecuente en gatos que en los perros y representa aproximadamente el 30% de los gatos diabéticos, es poco frecuente en los perros y se suele asociar a un trastorno o fármaco antagonista de la insulina coexistente (Nelson, 2007).

Se ha documentado intolerancia a carbohidratos inducida por obesidad en perros y se ha identificado pequeñas cantidades de amiloide en los islotes de algunos perros con diabetes mellitus. A pesar de que estos datos, es muy raro el reconocimiento clínico de NIDDM en perros. La medición de las concentraciones plasmáticas de péptido C durante las pruebas de respuesta a la insulina también sugiere la presencia de algo de función continua de las células beta en un pequeño porcentaje de perros diabéticos. El péptido C es el péptido conectador que se encuentra en la molécula de proinsulina y que se secreta hacia la circulación en concentraciones equimolares como insulina. Las concentraciones plasmáticas aumentadas de péptido C en este último grupo de perros sugiere una forma grave de diabetes mellitus tipo II o función residual de células beta en perros con diabetes mellitus tipo I. por desgracia, las características clínicas de la NIDDM juvenil en perros y la presencia de algunas capacidades secretoras de péptido C semeja a la IDDM en que los perros con los padecimientos se tratan con insulina para corregir la hipoglucemia (Feldman Edward C., 2000).

4.3 Asociación entre la diabetes y pancreatitis en perros.

Daño pancreático extenso, que probablemente es el resultado de la pancreatitis crónica, es responsable del desarrollo de la diabetes en aproximadamente el 28% de los perros diabéticos y por lo tanto es el “otro tipo específico” de la diabetes más

común en los perros. La pérdida de células beta está siendo investigada en perros no diabéticos con pancreatitis crónica y los resultados preliminares indican que algunos han reducido la función de las células beta y parecen ser pre-diabética. Serum inmunoreactividad de la lipasa pancreática canina (cPLI) es un marcador sensible para la inflamación pancreática en perros. El aumento de la concentración sérica cPLI se han reportado en 5 de 30 (17%) de diagnóstico reciente perros diabéticos, aunque ninguno de estos perros tenían concentraciones sérica cPLI por encima del valor de corte diagnóstico para la pancreatitis.

En los perros diabéticos de larga evolución sin evidencia clínica de enfermedad pancreática exocrina, las concentraciones séricas cPLI en el rango diagnóstico para la pancreatitis se encontraron en 2 de 12 (17%) de los perros, con otros 4 (33%) de los perros de grabación aumenta en cPLI que no alcanzo el valor de corte diagnóstico para la pancreatitis, la insuficiencia pancreática exocrina esto indica que la enfermedad pancreática exocrina subclínica es común en perros diabéticos.

La asociación entre la diabetes y la pancreatitis canina garantiza una atención especial debido a la autoinmunidad de las células beta, la inflamación del páncreas, y la regulación de la inmunidad intestinal podría estar vinculada en la patogénesis de la enfermedad. El intestino y el páncreas son probablemente inmunológicamente relacionados, así como anatómicamente ligada, y la influencia de factores ambientales tales como la microflora intestinal, infecciones, y factores dietéticos (Pibot P. B. V., 2008).

FACTORES POTENCIALES QUE ENVUELVEN LA ETIOPATOGENESIS DE LA DIABETES MELLITUS EN EL PERRO
Genéticos
Inmunomediados
Pancreatitis
Obesidad
Enfermedades hormonales
Hiperadrenocorticismismo
Diestro-induce exceso de la hormona de crecimiento

Hipotiroidismo
Fármacos
Glucocorticoides
Progestágenos
Infecciones
Insuficiencia renal
Enfermedad cardíaca
Hiperlipidemia

Figura 4. (Nelson R. W., 2010)

Prácticamente todos los perros con diabetes mellitus tienen una diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM) en el momento del diagnóstico. La IDDM se caracteriza por una hipoinsulinemia, una ausencia de secreción endógena de insulina después de la administración de secretagogos de insulina (por ejemplo glucosa glucagón) en cualquier momento después de diagnosticar la enfermedad, un fallo en el control de la glucemia mediante dieta o medicamentos hipoglucemiantes orales (o ambos) y una necesidad absoluta de insulina exógena para mantener el control de la glucemia. La etiología de la diabetes mellitus en perros no está bien caracterizada pero indudablemente es multifactorial. Se han identificado como factores desencadenantes la predisposición genética, las infecciones, las enfermedades o medicamentos que produzcan resistencia a la insulina, la obesidad, la insulinitis inmunomediada y la pancreatitis. Al final el resultado es una pérdida de glucosa circulante al interior de la mayoría de las células y una gluconeogénesis y glucogenólisis hepática acelerada. La hiperglucemia y la glucosuria consecuentes producen poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso. Se desarrolla cetoacidosis y se produce un incremento en la producción de cuerpos cetónicos para compensar la falta de utilización de la glucosa sanguínea. La pérdida de la funcionalidad de las células beta es irreversible en los perros con IDDM, siendo necesario un tratamiento con insulina de por vida para mantener el control de la glucemia (Nelson R. W., 2010).

5. PATOFISIOLOGÍA.

La diabetes mellitus es el resultado de la deficiencia parcial o absoluta de secreción de insulina por las células beta. La deficiencia de insulina provoca un descenso en la utilización de glucosa de los tejidos así como ácidos grasos y aminoácidos también acelera la glicogenolisis y gluconeogénesis hepática, acumulación de glucosa en la circulación que causa hiperglicemia. A medida que la concentración de glucosa aumenta la capacidad de las células tubulares renales para reabsorber glucosa de la red glomerular es rebasada, resultando en glicosuria. En perros esto ocurre cuando la glucosa excede 180 a 220 mg/dl. La glicosuria causa una diuresis osmótica, poliuria polidipsia; ocurre también una disminución de la utilización de glucosa de los tejidos y de la ingesta causando pérdida de peso a medida que el cuerpo reacciona para prevenir una posible inanición.

La interacción del centro de saciedad en la región ventro medial del hipotálamo con la región del centro de sensación de hambre en la región lateral del hipotálamo es responsable de controlar la cantidad de la ingesta. La región del hipotálamo responsable del comportamiento de alimentación, funciona constantemente pero puede ser inhibido transitoriamente por el centro de la saciedad después de la ingesta. El aumento de glucosa que entra a las células en el centro de la saciedad afecta directamente la sensación de hambre; entre más glucosa entra menos sensación de hambre y viceversa. La propiedad de la glucosa para entrar a las células en el centro de la saciedad es mediada por la insulina. En diabéticos con falta relativa o absoluta de insulina la glucosa no entra al centro de la saciedad resultando en la falla para inhibir el reflejo o la sensación de alimentación. Así que estos individuos se vuelven polifágicos a pesar de la hiperglicemia (Nelson R. W., 2010).

La elevada concentración de glucosa en plasma lleva a glicosuria cuando excede el umbral renal de 10 mmol/l. en el perro la diuresis osmótica resultante causa poliuria y pérdida de electrolitos aunque también se puede ver la hipocalcemia y la hipofosfatemia con el tratamiento de la insulina se comienza y la acidosis es

corregida. Cuando la poliuria no es compensada lo suficiente por el consumo de agua, el volumen extracelular puede contraerse y desarrollar una hipotensión con insuficiencia renal, esto limita la excreción de glucosa renal y contribuye al aumento de la glucosa plasmática. La alta osmolaridad plasmática puede causar deshidratación intracelular, la cual será más notable en el cerebro y lleva a coma diabético.

Otra consecuencia de la hiperglicemia es la glicosilación de las proteínas y la formación de sorbitol. La glicosilación es un proceso enzimático es un proceso post-translacional en su mayoría expande el repertorio estructural y funcional de las proteínas. Sin embargo, cuando una proteína es expuesta a grandes concentraciones de glucosa, la glicosilación sin regular puede ocurrir esto puede alterar la estructura y la función de las proteínas, aparte de las proteínas en circulación como la hemoglobina, las membranas de los glóbulos rojos y las inmunoglobulinas, la glicosilación de proteínas incrementadas ha sido encontrada fuera de la circulación, ejemplo cristalin, membrana basal glomerular, paredes arteriales y nervios.

La glucosa se reduce a sorbitol por la acción de la enzima aldosa reductasa, esta enzima se presenta frecuentemente en los tejidos dañados como en la retina, en el riñón y las células de Schwann.

La falta de glucosa intracelular causa en los tejidos periféricos el cambio de la utilización de glucosa y de los ácidos grasos. Sin embargo, la alta proporción glucagón: insulina disminuye la capacidad hepática para la esterificación de los ácidos grasos movilizados a triacilglicerol que son normalmente transportados al plasma. Una vez que la oxidación hepática de los ácidos grasos se activó y estos son utilizados para la producción corporal de cetona, los cuerpos cetónicos liberados no pueden proporcionar mucha energía ya que la entrada a la mayoría de las células a excepción del cerebro es insulino dependiente (Hans S. Kooistra, 2011).

6. SIGNOS CLÍNICOS.

La diabetes mellitus ocurre típicamente en perros de 7 a 9 años de edad. En perros jóvenes menores de 1 año de edad puede ocurrir pero no es común. Las hembras tienen el doble de riesgo que los machos de contraer la enfermedad. La predisposición genética para el desarrollo de la misma está relacionado con antecedentes familiares como causa número uno (Feldman Edward C., 2000; Nelson R. W., 2015; Nelson, 2010).

La disminución en la utilización de tejidos; de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos provocan letargo, pérdida de peso, reducción de la estimulación del centro de la saciedad, la mala capa, y la reducción de la inmunidad que es característico de los perros diabéticos no tratados (Pibot P. B. V., 2008).

Prácticamente todos los perros diabéticos tienen historial de poliuria y polidipsia polifagia y la pérdida de peso. Poliuria y polidipsia aparecen hasta que la hiperglicemia se desarrolla en glicosuria. Los dueños suelen traer a consulta a causa de ceguera repentina por un estado crítico con falla sistémica como resultado de acetonemia y por consecuencia acidosis metabólica (Mooney Carmel T., 2004).

7. EPIDEMIOLOGÍA

Casi todos los perros enfermos tienen entre 4 y 14 años, observándose una incidencia máxima entre los 7 y 9 años. La enfermedad es dos veces más frecuente en las hembras que en los machos.

Se ha propuesto una predisposición genética: en determinadas razas tales como el cairn terrier y el pinscher enano. Otras razas, como el pastor alemán, cocker spaniel, collie o bóxer parecen relativamente resistentes al desarrollo de esta enfermedad (Leroy J., 1999; Pibot P. B. V., 2008; Nelson R. W., 2010).

Las hembras enteras o esterilizadas y los machos castrados están sobrerrepresentados, aunque la predisposición de las hembras parece en declive.

El pico en la edad de presentación se encuentra entre los 7 y los 11 años, con un 70% de los pacientes mayores de 7 años en el momento del diagnóstico. La diabetes en rara ocasión se observa en perros menores de 1 año (Monroe, 2010).

La diabetes juvenil aparece en perros menores de 1 año de edad aunque es un proceso poco común. Las hembras la padecen el doble que los machos. Basada en las asociaciones familiares y el análisis del pedigrí, se ha establecido una predisposición genética de algunas razas para el desarrollar diabetes (Nelson R. W., 2010).

Un estudio epidemiológico que se realizó con 6807 perros diabéticos y 6807 controles en los Estados Unidos y Canadá encontraron lo siguiente: las hembras tenían mayor riesgo comparadas con los machos, los machos esterilizados tuvieron un riesgo mayor comparado con los machos intactos, los perros cruza de distintas razas tuvieron mayor riesgo comparados con perros de razas puras y perros con un peso menor a 22.7kg tuvieron mayor riesgo que los perros con mayor peso. No se encontró ningún patrón de prevalencia estacional. La popularidad de alguna raza por regiones en el mundo puede tener relación con la predisposición por raza por ejemplo, la raza con el más alto riesgo de diabetes el Italia son el Setter Irlandés, Poodle, Yorkshire Terrier y Setter Ingles (Mooney Carmel T., 2004).

Los dueños frecuentemente llegan a consulta a causa de que el perro orine dentro de casa o hace sus necesidades con más frecuencia. Ocasionalmente el perro llega a consulta como consecuencia de una ceguera repentina a causa de cataratas. Los signos clásicos de diabetes mellitus pueden pasar desapercibidos o considerados irrelevantes por el dueño.

Si los signos clínicos asociados con la forma no complicada de diabetes no se observaron por el dueño y no se desarrollaron cataratas, el perro diabético estará en riesgo de desarrollar signos sistémicos de la enfermedad (letargia, anorexia, vómito y debilidad) a medida que progresa la cetoacidosis se desarrolla acidosis metabólica y el tiempo entre los primeros signos y el desarrollo de acidosis no es predecible puede variar de días a semanas. El desarrollo de la enfermedad depende de varios factores como enfermedades concurrentes y de la severidad de esta ya

que pudieran causar en el peor de los casos resistencia a la insulina y la aceleración de la producción de cuerpos cetónicos (Nelson R. W., 2015).

8. EXAMEN FÍSICO.

La realización de un examen físico completo es imperativa en cualquier perro del que se tenga sospecha de diabetes mellitus, debido al alta prevalencia de enfermedades concurrentes que pueden afectar la respuesta al tratamiento. Los hallazgos del examen físico en un perro recién diagnosticado con diabetes mellitus dependen de que el paciente curse con cetoacidosis diabética y su severidad, de la duración de la enfermedad hasta el momento de ser diagnosticada de la naturaleza de algún otro desorden encontrado. Los perros que no cursan con cetoacidosis pueden no tener ningún signo típico al examen físico. Muchos perros diabéticos son obesos pero se encuentran en condiciones por lo general de buena salud. Los perros con una prolongada enfermedad sin tratamiento pueden haber perdido mucho peso pero es raro encontrarlos en estado de emaciación a menos que una enfermedad concurrente está presente por ejemplo enfermedad gastrointestinal o insuficiencia pancreática exocrina. El pelaje los recién diagnosticados o no controlados puede estar sin brillo, hirsuto y se pueden encontrar escamas de hiperqueratosis. La presencia de cataratas es otro hallazgo a la revisión física. Uveítis y queratoconjuntivitis cesa pueden estar presentes (Nelson R.W., 2015; Mooney Carmel T., 2004).

Los hallazgos de la exploración física dependen de la presencia y la gravedad de la cetoacidosis diabética, de la duración de la diabetes antes de ser diagnosticada y de la presencia de enfermedades concurrentes. Los perros diabéticos no cetoacidóticos no presentan los signos típicos durante la exploración física. Muchos no obesos, pero por lo demás tienen una buena condición física. Los perros con diabetes no tratada durante un tiempo prolongado pueden presentar una pérdida de peso, aunque rara vez aparecen emaciados, a no ser que exista una enfermedad asociada (por ejemplo insuficiencia pancreática exocrina). El pelaje puede ser

escaso; el pelo puede estar frágil y poco lustroso; pueden aparecer escamas por la hiperqueratosis. La lipidosis hepática inducida por la diabetes puede causar hepatomegalia. La formación de cataratas es común. Si se desarrolla una CAD, se pueden identificar otras alteraciones (Nelson R. W., 2010).



Figura 5. Perro diabético que muestra la pérdida de peso severa y caquexia.

(Else., 2012)

9. DIAGNÓSTICO.

Es importante comprobar la existencia de hiperglucemia y glucosuria para establecer el diagnóstico de diabetes mellitus ya que la hiperglucemia nos permite diferenciar la diabetes mellitus de la glucosuria renal primaria, mientras que la glucosuria diferencia la diabetes mellitus de otras causas de hiperglucemia, sobre todo de la hiperglucemia inducida por estrés durante la extracción de sangre. La hiperglucemia inducida por estrés es un problema común en gatos; en los perros ocurre sólo de manera ocasional, especialmente en aquellos que son muy nerviosos, hiperactivos o agresivos (Richard W. Nelson, 2010).

El diagnóstico de la diabetes mellitus se fundamenta inicialmente en el conjunto de los signos clínicos, que generalmente incluyen poliuria y polidipsia, pérdida de peso a pesar del buen apetito y detección hiperglucemia persistente con glucosuria. No es necesario repetir los análisis sanguíneos ni urinarios para confirmar la hiperglucemia si se han apreciado signos clínicos como poliuria, polidipsia y polifagia. La cetonuria puede observarse en el 66% de los perros con diabetes mellitus no complicada. También resultado frecuente es el incremento de la fosfatasa alcalina aminotransferasa, además de la hipertrigliceridemia (Monroe, 2010).

Las mediciones de la glucemia mediante un dispositivo portátil de monitorización de glucosa y la comprobación de la glucosuria con tiras reactivas en orina permiten la conformación rápida de un diagnóstico de diabetes mellitus. La determinación simultánea de cetonuria establece un diagnóstico de cetosis o cetoacidosis diabética (Nelson, Tratado de Medicina Interna Veterinaria, 2007). (Hoenig, 2005; Lovera, Phillips, & Cabezón, 2002).

Es importante confirmar ambos, tanto hiperglicemia como glucosuria para establecer el correcto diagnóstico de diabetes mellitus, debido a que la hiperglicemia nos permite diferenciar la diabetes mellitus de glicosuria renal primaria mientras que la glucosuria diferencia la diabetes mellitus de otras causas de hiperglucemia. Sobre todo de la hiperglucemia inducida por estrés durante la extracción de sangre. La hiperglucemia inducida por estrés es un problema común en los gatos y en los perro solo ocurre de manera ocasional, especialmente en perros nerviosos hiperactivos y agresivos.

Se ha documentado un incremento serológico de fructosamina que produce una persistencia de hiperglicemia sin embargo la concentración de fructosamina en el rango más alto de lo permitido puede ocurrir en perros sin signos de diabetes, y ésta desarrollarse poco después (Nelson, 2010; Nelson R. W., 2015).

La Hiperglucemia subclínica sin signos de enfermedad que al análisis de laboratorio reporta un valor de 130 a 180 mg/dl es silenciosa y un hallazgo inesperado, los perros con este cuadro deben ser cuidadosamente revisados en busca de otros

signos, los resultados antes descritos pueden ocurrir tras consumir grandes cantidades de carbohidratos de fácil digestión y muy raramente en perros estrazados, hiperactivos y nerviosos en las etapas tempranas de diabetes mellitus.

Así como perros con hiperadrenocortisismo, terapia con glucocorticoides y durante el diestro en la perra. Una evaluación para buscar desordenes que pudieran causar resistencia a la insulina se indica si lo valores de hipoglicemia ante descritos sobre todo en perros en ayuno y sin signos de estrés. La terapia con insulina no es la indicada en estos pacientes debido a que la diabetes mellitus no se ha establecido de forma clínica (Nelson, 2010; W., 2015).

Las siguientes herramientas de diagnóstico están disponibles para probar si un animal tiene diabetes y para controlar un paciente diabético.

9.1 Cambios al hemograma

Los resultados de un recuento celular completo en sangre, normalmente no son remarcables en un perro diabético no complicado. Puede existir una policitemia leve si el perro está deshidratado. Una elevación del recuento de células blancas en sangre puede estar causado por un proceso infeccioso o una inflamación grave, especialmente si existe pancreatitis subyacente. La presencia de neutrófilos tóxicos o degenerativos o un cambio importante hacia la inmadurez de las células apoya la presencia de un proceso infeccioso como la causa de la leucocitosis (Nelson R. W., 2012).

En la diabetes no complicada, estos parámetros sanguíneos suelen ser normales, pero permiten el clínico proseguir su investigación si ponen de manifiesto una inflamación, en cuyo diagnóstico diferencial hay que considerar la pancreatitis, que es una infección importante. La presencia de neutrófilos "tóxicos" y degenerados en gran número indica la existencia de un proceso infeccioso que hay que buscar activamente. En el hemograma para detectar una hiperglicemia provocada por stres

en donde encontramos neutrofilia, eosinopenia y linfopenia (Leroy J., 1999; Villiers, 2012).

9.2 Cambios en bioquímica sanguínea.

9.2.1 Medición de glucosa.

La medición de la glucosa en sangre se indica en pacientes con poliuria, polidipsia, debilidad, coma, alteraciones del comportamiento o convulsiones (parciales o complejas). También se debe determinar en animales con insuficiencia hepática o suprarrenal conocidas, sepsis grave, neoplasia pancreática o glucosuria y en pacientes que reciben insulina o nutrición parental total. La prueba no es sensible puede no detectar trastornos que producen hipoglucemia con importancia clínica en algunos pacientes. Además, el suero se debe separar con rapidez de los glóbulos rojos (GR) para evitar artefactos de técnica.

La glucosa se puede determinar en sangre total, suero o plasma (heparina de litio, fluoruro sódico o EDTA). La glucosa en sangre se mide dos maneras principales: 1) tiras reactivas (con un reflectómetro) y 2) métodos convencionales de laboratorio. La correlación de los resultados obtenidos con las tiras reactivas y los reflectómetros con respecto a los métodos convencionales de laboratorio es muy variable.

La mayoría de los laboratorios muestran concentraciones de glucosa en rango de 60 a 120 mg/dl. o 3.35 – 6.64 mmol/L En un diabético bien controlado la glucosa debe variar en su valor alto normal aproximadamente 250 mg/dl (Hoenig, 2005).

Las determinaciones sanguíneas que permiten sospechar de diabetes y hacer un diagnóstico diferencial de hiperglicemia son:

- Determinación de la concentración de glucosa.
- Determinación de la concentración de insulina.
- Cuerpos cetónicos, los que se producen por aumento de la lipólisis.

- Sodio y potasio dado que en la hiperglicemia se produce el catabolismo de grasas, dado como producto final cuerpos cetónicos los cuales se excretan como sales, con pérdida de sodio y potasio por el organismo.
- Nitrógeno ureico sanguíneo (urea), por diseminación de aminoácidos en el catabolismo proteico.
- Hemograma. Para detectar una hiperglicemia provocada por stres en donde encontramos neutrofilia, eosinopenia y linfopenia.
- Proteínas plasmáticas. Como consecuencia en la degradación de proteínas y la hemoconcentración.
- Cortisol, para diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing.
- Alanina aminotransferasa (ALT) producto del daño hepático (hepatomegalia), producida por la degradación de ácidos grasos (lipidosis hepática) y proteínas.
- Pruebas de tolerancia a la glucosa, para la evaluación de la respuesta insulínica y la detección temprana de diabetes.
- Las pruebas más utilizadas para analizar la respuesta secretora de insulina son:

Prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral y por vía intravenosa.

Prueba de tolerancia al glucagón por vía intravenosa (Lovera, Phillips, & Cabezón, 2002).

9.2.2 Lipidemia e hiperlipidemia.

La hiperlipidemia y la lipemia obvia son comunes en pacientes diabéticos no tratados. La diabetes mellitus no controlada se acompaña por un aumento de la concentración en sangre de triglicéridos, colesterol, varias fracciones de lipoproteínas y ácidos grasos libres. La hiperlipidemia es responsable de la lipemia que puede observarse en una muestra de sangre periférica. La hipertrigliceridemia que aparece del aumento de quilomicrones y de concentraciones de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) es consecuencia de una deficiencia de insulina y del

cese asociado de la de lipoproteinlipasa (LpL). Las concentraciones de lipoproteínas de muy baja densidad aumentadas también son consecuencia de una producción hepática excesiva (inducida por un aumento de los ácidos grasos libres circulantes), obesidad y una elevada ingesta de calorías. Las concentraciones de colesterol circulante aumentan en diabéticos, pero la subida no es tan remarcada como en las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (LDL) aumentan y las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL) a menudo son bajas. Esta combinación puede jugar un papel en el desarrollo acelerado de un trastorno vascular arterioesclerótico y un trastorno de corazón a nivel coronario, lo cual es una complicación a largo plazo principal de la diabetes mellitus en humanos. Complicaciones vasculares similares se han documentado escasamente en perros diabéticos. Afortunadamente, la mayoría de los trastornos de lípidos pueden mejorar con insulina y terapia alimentaria (Nelson R. W., 2012).

9.2.3 Enzimas hepáticos.

La actividad de la fosfatasa alcalina, la alaninaaminotrasferasa (ALT) y la aspartatoaminotrasferasa (AST) suele estar elevado, incluso en la diabetes no complicada. Estas alteraciones se deben a la acumulación hepática de lípidos que producen colestasis intrahepática necrosis hepatocelular. La colestasis puede agravarse por un componente extra hepático debido al estrechamiento del colédoco por el páncreas inflamado. Debido a estas alteraciones sistemáticas de las pruebas hepáticas que evolucionan al mismo tiempo que la diabetes. En estos casos, sólo biopsia hepática permitirá establecer el diagnóstico (Hall Edgard J., 2012; Leroy J., 1999).

9.2.4 Colesterol.

El colesterol se deriva de la dieta y de la síntesis hepática, y sufre una recirculación entero hepática. En casos de oclusión del conductor biliar mayor se puede desarrollar hipercolesterolemia en gatos y perros; también se puede ver en enfermedades que afectan al hígado de forma secundaria, por ejemplo roidismo, hiperlipidemia, pancreatitis y síndrome nefrótico, mientras que en casos de PPS, cirrosis y fallo renal puede encontrarse hipercolesterolemia (Hall Edgard J., 2012).

Pocas enfermedades influyen tanto en metabolismo de los lípidos para provocar modificaciones de la concentración sanguínea de colesterol. (Tvedten, 2004). El enfoque diagnóstico para la hipercolesterolemia persiste en animales en ayuno es similar al descrito para la hiperlipidemia. Los diagnósticos diferenciales principales son diabetes mellitus, hipotiroidismo, hiperadrenocortisismo y trastornos perdedores de proteínas en especial los que comprometen a los riñones (Tvedten, 2004).

9.2.5 Triglicéridos.

Las anormalidades en el metabolismo de los lípidos cuando hay enfermedad hepática, no está bien caracterizada. La hipertrigliceridemia se puede encontrar en casos de obstrucción biliar, y las concentraciones pueden reducirse con hepatitis crónica. La lipemia se puede ver en un número de enfermedades metabólicas que afectan de forma secundaria al hígado; la diabetes mellitus, el hiperadrenocortisismo y el hipotiroidismo son algunos ejemplos (Hall Edgard J., 2012).

9.2.6 Urea y creatinina.

La azotemia (concentraciones de urea y creatinina séricas aumentadas) indica una disminución de la filtración glomerular (Hall Edgard J., 2012). Las concentraciones de urea y creatinina en el suero normalmente están dentro del rango de referencia en la diabetes no complicada. Una subida en parámetros de urea y creatinina puede ser debido a un trastorno renal primario o una uremia prerrenal, secundaria a la deshidratación. El primero, como consecuencia de una glomeruloesclerosis –daño específicamente relacionado con la hiperglucemia- es una complicación bien reconocida en humanos pero es poco frecuente en perros diabéticos. La evaluación de la densidad específica de orina debería ayudar a diferenciar el trastorno renal primario de la uremia prerrenal (Squires, 2012; Leroy J., 1999).

9.2.7 Concentración serológica de fructosamina.

La fructosamina consiste en proteína glicociladas que son sintetizadas por un proceso irreversible no enzimático independiente de la insulina para ligar glucosa a las proteínas séricas. Las concentraciones de fructosamina sérica son un marcador importante para determinar la vida media de las proteínas en el suero. Dependiendo de la proteína, la vida media varía de 1 a 3 semanas. La ausencia de proteínas glicociladas en el suero está directamente relacionada con las concentraciones de glucosa en sangre, entre más alta la concentración de fructosamina más alta la concentración de glucosa, de igual manera en el sentido opuesto. La concentración de fructosamina no se ve afectada por un dramático aumento de la glucosa en sangre como ocurre con el estrés o la excitación, pero puede verse afectada por hipoalbuminemia ($\leq 2.5\text{g/dl}$), hiperlipidemia (triglicéridos $\geq 150\text{mg/dl}$). El análisis de la concentración serológica de fructosamina es parte de la serie de evaluaciones del paciente diabético. La medición de fructosamina de 3 a 4 semanas antes del cambio en la terapia de insulina es útil para evaluar un posible cambio en la terapia de insulina.

La fructosamina se mide en el suero, este debe ser congelado y enviado en recipientes herméticos fríos al laboratorio. El valor de referencia de fructosamina en el perro es de 225 a 365 $\mu\text{mol/l}$. La interpretación de los valores de fructosamina en suero en un perro diabético debe tener en consideración el hecho que la hiperglicemia es común, incluso en los perros bien controlados. La mejoría en pacientes es evidente si la concentración de fructosamina se mantiene en un rango de 350 a 450 $\mu\text{mol/l}$, los valores por encima de 500 $\mu\text{mol/l}$ sugieren un inadecuado control del estado diabético y los valores por 600 $\mu\text{mol/l}$ indican una falta total por control glicémico. Los valores por debajo de 300 $\mu\text{mol/l}$ pueden indicar episodios de hipoglucemia (Nelson R. W., 2015).

9.2.8 Análisis de orina.

El análisis de orina es una prueba de laboratorio simple, no invasiva y económica que proporciona información valiosa sobre el tracto urinario y otros sistemas corporales. El análisis de orina debería ser completo, (incluyendo la tira de orina, la densidad y el examen del sedimento) incluso cuando una de las partes del mismo no muestre anomalías. Para obtener el máximo beneficio del análisis de orina también debería realizarse forma simultánea el análisis bioquímico del suero o del plasma (Archer, 2012).

Las anomalías identificadas en el análisis de orina que son consecuencia de la diabetes mellitus incluyen:

- Glucosuria.
- Cetonuria.
- Proteinuria.
- Bacteriuria, con sin piuria y hematuria asociada.

La glucosa en orina puede medirse con tiras reactivas que hay disponibles de diferentes empresas. Las tiras cambian de color basándose en la cantidad de glucosa presente. La recolección de orina para la medición de glucosa es

relativamente fácil en el perro, se puede utilizar la recolección directa, por sondeo uretral o cistocentesis. El examen de orina tiene que realizarse por un periodo prolongado. En un animal sano el resultado es negativo para glucosa. Varios fármacos interfieren con el resultado entre ellos salicilatos, penicilinas, cefalosporinas y ácido ascórbico (Hoenig, 2005).

El perro con diabetes mellitus no complicada, normalmente, tiene glucosuria sin cetonuria. Sin embargo, un diabético relativamente sano también puede tener rastros o pequeñas cantidades de cuerpos cetónicos en la orina. Si se presentan grandes cantidades de cuerpos cetónicos en la orina, especialmente en un animal con signos sistemáticos de enfermedad (por ejemplo, letargia vómitos, diarrea o deshidratación) debería hacerse un diagnóstico de DKA (Diabetic ketoacidosis) y tratar el animal apropiadamente.

La presencia y gravedad de la glucosuria debería combinarse cuando se interpreta la densidad específica de la orina. La densidad específica de la orina típicamente está entre 1.025-1.035 en perros diabéticos no tratados, en parte por la gran cantidad de glucosa en la orina. La proteinuria puede ser consecuencia de una infección del tracto o de un daño glomerular secundario a la interrupción de la membrana basal. Debido a la alta incidencia de infección, los sedimentos de la orina deberían inspeccionarse en busca de cambios consecuentes a la infección, incluyendo la presencia de células de sangre blancas, células de sangre roja, proteínas y bacterias. No identificar piuria y hematuria no descarta una infección en el tracto urinario. Debido a la alta prevalencia de infecciones de tracto urinario concurrentes en perros diabéticos, la orina obtenida por cistocentesis, usando una técnica aséptica, debería someterse a un cultivo bacteriano y a un antibiograma en todos los perros con una diabetes mellitus recientemente diagnosticada, independientemente de los hallazgos en el análisis de orina (Nelson R. W., 2012).

La glucosuria es sistemática. Recuérdese que los signos clínicos sólo aparecen después haber detectado la glucosuria. El análisis de orina no debe limitarse a la detección de glucosuria, ya que hay otros parámetros importantes a considerar como sucede con la densidad urinaria. Debido a la diuresis osmótica y a la

glucosuria, a menudo la densidad de la orina supera la cifra de la isostenuria (superior a 1.012- 1.015), aunque sin llegar a la de un animal no diabético deshidratado que conserve su función renal (en estos casos, la densidad es superior a bajo 1 .035-1 .040). Cuando la densidad es baja o hay hipostenuria (inferior a 1.008), debe buscarse una alteración que produzca entre sus efectos la dilución de la orina. La más frecuente es el síndrome de Cushing, que produce en el 85% de los casos un cuadro de poliuria-polidipsia (PUPD) a veces muy intenso, con densidades urinarias muy bajas. Es importante considerar este síndrome porque produce resistencia a la insulina, debido al agotamiento de las células beta del páncreas. Por lo tanto, el diagnóstico de síndrome de Cushing es esencial, ya que su tratamiento facilita la insulino terapia (Leroy J., 1999).

La hipostenuria persistente sugiere falta de ADH (diabetes insípida central), consumo de agua excesivo (polidipsia primaria), resistencia a la ADH (diabetes insípida nefrótica) o pérdida de la tonicidad medular. La polidipsia primaria puede deberse a hipertiroidismo, hipercalcemia, hipopotasemia o insuficiencia hepática o puede ser “psicógena”. La resistencia a la ADH puede deberse a diabetes insípida nefrótica secundaria (por ejemplo hiperadrenocortisismo, hipercalcemia, hipopotasemia, poilonefritis, piometra, septicemia por *Escherichia coli*, hipoadrenocortisismo). La diabetes insípida nefrótica primaria es una enfermedad rara causada por falta de respuesta congénita de los receptores de ADH. La densidad de 1,013 a 1,029 en perros (Tvedten, 2004).

En la orina también puede detectarse cuerpos cetónicos. Si van acompañados de signos clínicos preocupantes tales como vómito y deshidratación, su detección obligará a instaurar, de inmediato un tratamiento agresivo con inyecciones de insulina acción rápida y perfusión intravenosa. Desgraciadamente, las tiras urinarias no detectan bien uno de estos cuerpos cetónicos, el ácido beta- hidroxibutírico, que constituye la mayor parte de cuerpos cetónicos en algunos perros. Por tanto, en presencia de síntomas como vómito, abatimiento y deshidratación, bajo estos cuerpos (indicios en las tiras) no basta descartar la sospecha cetoacidosis diabética (Leroy J., 1999; Guyton Arthur C., 2001).

9.3 Prueba de tolerancia a la glucosa.

Para la estimulación de la sensibilidad a la insulina se utilizan diversos procedimientos experimentales, como la prueba de tolerancia a la glucosa oral y endovenosa, se prefiere esta última por su exactitud en las dosis administradas y por cuanto la administración oral podría provocar alteraciones metabólicas, al margen de las posibles diferencias ocasionadas por variaciones en la absorción o alteraciones gastrointestinales propias de cada paciente.

Se ha comprobado que la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa en dosis de 0,5g por kilo de peso y con concentraciones entre 25 y 50% estimula en forma óptima la secreción de insulina (Lovera, Phillips, & Cabezón, 2002).

9.4 Medición de cuerpos cetónicos en sangre.

Los cuerpos cetónicos se forman en pacientes no controlados, con deficiencia de insulina. Los cuerpos cetónicos son un signo de mayor descomposición de las grasas. Alta concentración de cuerpos cetónicos y de glucosa son valores diagnósticos que determinan la presencia de diabetes mellitus. La cetona usualmente se mide utilizando tiras reactivas. Acetona y acetoacetato son verdaderos cuerpos cetónicos porque poseen un grupo cetona; betahidroxibutirato, el tercer cuerpo cetónico no tiene un grupo cetona, sin embargo, se producen en el más severo de los estados cetoacidóticos debido a que su producción incrementa con el grado de acidosis. Esto es importante ya que las tiras reactivas para cuerpos cetónicos usualmente miden sustancias con grupo cetona, por ejemplo acetona y acetoacetato. Los cuerpos cetónicos incrementan cuando existe un estado de acidosis diabética ya que el betahidroxibutirato que no es medido, se convierte a acetoacetato. Los cuerpos cetónicos se pueden medir en sangre con Acetest® (Bayer, Elkhart industries) y Presicion Xtra® (Abbott Diabetes Care) tiras reactivas,

existen tiras reactivas de otras marcas. También existen tiras para medir el betahidroxibutirato (Hoenig, 2005).

9.5 Hemoglobina glicosilada.

La hemoglobina glicosilada es producida por una razón entre la glucosa y La hemoglobina. La glicosilación de la hemoglobina es la concentración en sangre. La reacción no es reversible y por lo tanto la vida media de la hemoglobina glicosilada es relativa a la vida media del eritrocito que es aproximadamente de 8 a 10 semanas en perro. Un incremento en la hemoglobina glicosilada indica una alta concentración en glucosa desde hace meses y es un indicador de un control de la glucosa a largo plazo. Este examen no está influenciado por estrés de manipulación o excitación y los animales no tienen que ayunar. La concentración de hemoglobina glicosilada está en un rango de 1.8-4.9% en perros sanos. La hemoglobina glicosilada se mide utilizando ensayo de cromatografía de afinidad (Glyc-Affin® Isolab inc.). Resultados negativos falsos pueden ocurrir concentraciones bajas de hemoglobina. Para medir la hemoglobina glicosilada se requiere de una muestra de sangre completa la recolección debe realizarse en tubos que contengan EDTA o heparina la muestra debe ser refrigerada y realizar el examen en menos de una semana (Hoenig, 2005).

9.6 Medición de proinsulina.

La insulina se produce a través de la división de su precursor que es la proinsulina la división de proinsulina da como resultado insulina y péptido pancreático por una reacción equivalente. Es conocido que en el desarrollo temprano de diabetes en roedores y humanos, esta conversión de proinsulina a insulina incrementa de manera anormal. Por lo tanto la proinsulina es un marcador de algún estadio temprano de disfunción de las células beta (Hoenig, 2005).

10. CETONURIA.

La lipólisis produce cetonas. El ayuno, la emaciación y la cetoacidosis diabética son las causas más comunes. Si la cetonuria y glucosuria están presentes, la diabetes mellitus es la causa más probable y se debe confirmar mediante la medición de la glucemia. Si el paciente se encuentra cetonúrico, glucosúrico e hiperglucémico se establece el diagnóstico de la diabetes mellitus y se deben indicar determinaciones séricas de sodio, potasio, fósforo y $[Tco^2]$ (determinación de dióxido o de carbono total o gases en sangre). La cetonuria sin glucosuria sugiere un catabolismo de lípidos excesivo y en general no se investiga en profundidad en pacientes anoréxicos no diabéticos (Tvedten, 2004).

Estas detectan acetoacetato y acetona pero no beta-hidroxiacetato (que es el responsable de la acidosis).

Valores normales. Los resultados de cetonas en orina deben ser negativos.

Valores peligrosos. La gravedad de la cetoacidosis no siempre se correlaciona con el grado de cetonuria. Las grandes cantidades de cetonas en orina junto con letargia y vómitos sugieren cetoacidosis y justifican la determinación inmediata de la glucemia y la evaluación del estado ácido-base Tco^2 (Tvedten, 2004).

En pequeños animales, normalmente está asociada con la cetoacidosis diabética (DKA), aunque también puede observarse en situaciones de inanición. Es importante recordar que las tiras de orina detectan acetoacetato, y en menor proporción, acetona, pero no detectan betahidroxiacetato (BHB). Durante las etapas iniciales de terapia con insulina para la DKA hay un incremento de la conversión de BHB a acetoacetato y, por tanto, el grado de cetonuria puede parecer que incrementa al principio (Archer, 2012).

10.1 Cetoacidosis.

Desafortunadamente, los dueños de algunos gatos y perros no se dan cuenta de los signos de la enfermedad y estos animales diabéticos sin tratamiento puedan llegar a desarrollar finalmente una cetoacidosis, diabética (CAD). Los cuerpos cetónicos (es decir acetoacetato, betahidroxibutirato y acetona) se originan a partir de la oxidación de ácidos grasos no esterificados o libres (AGL) en el hígado y se utilizan como fuentes de energía en muchos tejidos durante los periodos de deficiencia de glucosa. Los reguladores más importantes de la producción de cuerpos cetónicos son la disponibilidad de AGL y la capacidad cetogénica del hígado. Para que se estimule la síntesis de cuerpos cetónicos se deben producir dos principales en el metabolismo intermedio: 1) estimular la movilización de AGL a partir de los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo 2) produce un viraje en el metabolismo hepático desde la síntesis de la oxidación de AGL. Una deficiencia parcial o total de insulina “permite” que aumente la lipólisis, lo que incrementa la disponibilidad de AGL en el hígado, a la vez que estimula la cetogénesis (Nelson R. W., 2007; Feldman Edward C., 2000).

Casi todos los perros y gatos con CAD presentan una deficiencia parcial o total de insulina. En la mayoría de los perros y gatos con CAD diagnosticada, las concentraciones plasmáticas de insulina no son detectables. Algunos perros y gatos presentan concentraciones séricas de insulina similares a las observadas en animales no diabéticos sanos en ayunas (es decir 5 a 20 $\mu\text{U/ml}$). Sin embargo, estas concentraciones de insulina son insuficientes (deficiencia de insulina “relativa”) para la gravedad de la hipoglucemia observada. En algunos perros y gatos diabéticos desarrollan una cetoacidosis a pesar de recibir inyecciones diarias de insulina y las concentraciones de insulina circulante incluso pueden estar incrementadas. En este grupo también existe una deficiencia “relativa” de insulina, presumiblemente a causa de una resistencia a la insulina coexistente, causada por un aumento en sangre de hormonas antagonistas de la glucosa (es decir, adrenalina, glucagón, cortisol, hormona del crecimiento), un aumento de las concentraciones de AGL y de aminoácidos en plasma y acidosis metabólica. Con el desarrollo de resistencia a la

insulina, la necesidad de insulina puede superar la dosis diaria de insulina, lo que conlleva una predisposición al desarrollo de CAD. El organismo aumenta su producción de hormonas antagonistas de la glucosa en respuesta a una amplia variedad de enfermedad y de situaciones renal y trastornos hormonales coexistentes. Los trastornos hormonales son una acentuación de la deficiencia de insulina a través de una resistencia a la insulina, la estimulación de la lipólisis que causa cetogenia, y la estimulación de la gluconeogénia, que agrava la hiperglucemia. El diagnóstico y el tratamiento de los trastornos que coexisten con la cetoacidosis diabética son fundamentales para el tratamiento eficaz de la misma. Los trastornos fisiológicos son el resultado de la deficiencia parcial o total de insulina, hipercetonemia e hiperglucemia. Las concentraciones cada vez más elevadas de acetona en la sangre superan finalmente el umbral tubular renal para su reabsorción completa y se vierten en orina, contribuyendo a la diuresis osmótica causada por la glucosuria y aumenta la excreción de solutos (sodio, potasio, y magnesio). La deficiencia de insulina por sí mismo también contribuye al exceso de pérdida renal de agua y electrolitos. El resultado es una excreción excesiva de electrolitos y agua, lo que ocasiona una reducción de volumen, una perfusión insuficiente de los tejidos y una azoemia prerrenal. A medida que las cetonas se siguen acumulando en la sangre, se satura y se produce una acidosis PROGRESIVAMENTE grave. Como resultado de los episodios de vómito y diarrea, junto con la ingestión de líquidos, a medida que se agrava la acidosis metabólica, surge una pérdida aun mayor de agua y electrolitos. La pérdida excesiva conlleva a una mayor disminución del volumen, una perfusión insuficiente de los tejidos y una azoemia prerrenal más grave junto con deshidratación. El resultado de una hiperglucemia y cetonemia cada vez mayor y una acidosis metabólica cada vez más grave. El aumento de la glucemia aumenta la osmolalidad plasmática que produce una pérdida de agua y sodio en exceso, lo que causa deshidratación celular y finalmente el desarrollo de estupor y coma. Las consecuencias metabólicas graves de CAD, que incluyen acidosis intensa, hiperosmolalidad, diuresis, osmótica obligatoria, deshidratación y trastornos de los electrolitos, finalmente llegan a causar la muerte (Nelson R. W., 2007).

11. DIABÉTICO CON CETOACIDOSIS.

Los ácidos grasos libres o no esterificados (*free fatty acids*, FFA) provenientes del tejido adiposo se usan fuera del hígado como combustible oxidativo: también se asimilan por esta glándula a una tasa dependiente de su concentración plasmática. Dentro del hígado, los FFA pueden incorporarse a triglicéridos, fragmentarse por vía del ciclo de los ácidos tricarbóxicos (*tricarboxylic acid*, TCA) a CO² y agua o convertirse en cuerpos cetónicos. El metabolismo de los cuerpos cetónicos está integrado con el de otros sustratos energéticos en tejidos periféricos y el hígado. Sin embargo, la producción excesiva de cuerpos cetónicos, como ocurre en la diabetes no controlada, acusa su acumulación en la circulación y la aparición de cetosis y acidosis de cetoacidosis (Feldman Edward C., 2000).

Los resultados analíticos de perros y gatos aparentemente sanos, aunque con glucosa y cuerpos cetónicos presentes en el análisis de orina, son similares al del paciente sin cetoacidosis. En general, el diabético cetósico asintomáticos son urgencias metabólicas críticas que requieren un plan terapéutico mucho más intensivo. Para ayudar a formular un protocolo de tratamiento adecuado se deben realizar un conjunto de análisis fundamentales, entre ellos análisis de orina, hematocrito, concentración de proteínas plasmáticas totales, glucemia, dióxido de carbono (CO²) venoso total o evaluación ácido básica arterial, nitrógeno ureico en sangre o creatinina sérica y electrolitos séricos (sodio (Na), potasio (K), calcio (Ca) y fosfato (PO₄)). Los resultados de estas pruebas guían a la elección adecuada de la sueroterapia, así como las correcciones que se deben realizar relacionada con las alteraciones electrolíticas, la acidosis y la función renal. Quizá sea necesario otros datos, tales como radiografías, ecografías abdominales u otros datos analíticos, dependiendo de los resultados de la anamnesis y la explotación física, así como la naturaleza de los trastornos coexistentes (Nelson R. W., 2007).

Los reguladores más importantes de la producción de cuerpos cetónicos son la disponibilidad de FFA y el aumento de la capacidad cetónica del hígado. La liberación de FFA desde las reservas de grasa normalmente ocurre en presencia de

concentraciones circulantes bajas de insulina y concentraciones de glucagón elevada. Sin embargo, estos cambios hormonales no son indispensables para el aumento de la cetogénesis. La capacitación por parte del hígado es proporcional a la concentración arterial de FFA; la entrada a las mitocondrias de los derivados acil-CoA activados es mediada por la aciltransferasa de carnitina I (CATI), una enzima localizada en la cara extrema de la membrana mitocondrial interna. A su vez la actividad de esta enzima se ve aumentar por las cifras bajas e inhibir por las cifras altas de malonil- CoA (Feldman Edward C., 2000).

La patogénesis de la cetoacidosis en la diabetes mellitus es compleja y suele verse afectada por trastornos clínicos con cominantes. Algunos de esos trastornos contribuyen a directamente a la aparición de DKA por estimulación de la cetogénesis. Actualmente se reconocen cuatro trastornos en seres humanos que contribuyen al desarrollo de la cetogénesis: deficiencia de insulina, exceso de hormona diabetógenas, ayuno y deshidratación. Se piensa que estos mismos mecanismos son válidos en perros y gatos (Feldman Edward C., 2000).

En animales con diabetes cetósica, un aumento en la descomposición de grasa (lipólisis) da lugar a la formación de cetonas, cetonas, acetoacetato y betahidroxibutirato e hipercetonemia. Estas cetonas exceden el umbral renal y dan lugar a cetonuria. Las cetonas también se conocen como cetonas ácidas, ya que su acumulación supera el mecanismo tampón y da lugar a una disminución del bicarbonato (por ejemplo, acidosis metabólica). La cetosis se confirma mediante cetonuria y la cetoacidosis mediante la documentación de acidosis metabólica. Todavía se desconocen algunos aspectos fisiopatología de la cetoacidosis diabética (DKA) pero parece que se trata de un proceso multifactorial. Es el resultado de un ratio insulina: glucosa baja, debido a una deficiencia absoluta o relativa de insulina y a los efectos de las hormonas diabetogénicas contra reguladoras. Se ha sugerido que la DKA es más común en pacientes con niveles de insulina endógena bajos, pero recientemente se ha demostrado que los perros con DKA tienen concentraciones detectables de insulina. La cetoacidosis da lugar a deshidratación, anorexia y un aumento de las hormonas diabetogénicas, de modo que agrava la

lipólisis y la formación de cetonas dando lugar a cetoacidosis. Los pacientes que reciben dosis bajas constantes de insulina raramente desarrollan cetosis, a no ser que existe alguna causa concurrente que predisponga (Knottenbelt, 2012).

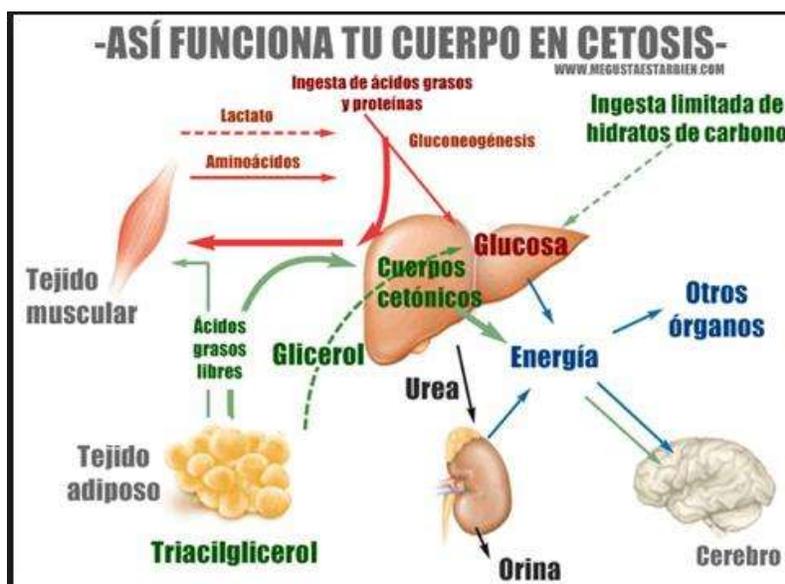


Figura 7. Durante la cetosis el hígado produce cetonas ácido acético, acetoacetato y ácido betahidroxibutirico (β -hidroxibutirato) a partir de los ácidos grasos y aminoácidos que ha extraído de los alimentos (grasas y proteínas). Las cetonas sirven para alimentar a los órganos y al cerebro cuando hay suficiente glucosa disponible (Muñiz, 2014).

Los resultados analíticos de perros y gatos aparentemente sanos, aunque con glucosa y cuerpos cetónicos presentes en el análisis de orina, son similares al del paciente sin cetoacidosis. En general, el diabético cetósico asintomático son urgencias metabólicas críticas que requieren un plan terapéutico mucho más intensivo. Para ayudar a formular un protocolo de tratamiento adecuado se deben realizar un conjunto de análisis fundamentales, entre ellos análisis de orina, hematocrito, concentración de proteínas plasmáticas totales, glucemia, dióxido de carbono (CO_2) venoso total o evaluación acidobásica arterial, nitrógeno ureico en sangre o creatinina sérica y electrolitos séricos (sodio (Na), potasio (K), calcio (Ca) y fosfato (PO_4)). Los resultados de estas pruebas guían a la elección adecuada de la sueroterapia, así como las correcciones que se deben realizar relacionada con las alteraciones electrolíticas, la acidosis y la función renal. Quizá sea necesario

otros datos, tales como radiografías, ecografías abdominales u otros datos analíticos, dependiendo de los resultados de la anamnesis y la explotación física, así como la naturaleza de los trastornos coexistentes (Nelson R. W., 2007; Feldman Edward C., 2000).

11.1 Diabetes mellitus sin cetosis.

La diabetes mellitus se produce como resultado de una deficiencia parcial o total de secreción de insulina en las células beta. A su vez, la deficiencia de insulina causa una disminución de la utilización tisular de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos, una aceleración de la glucogenólisis y gluconeogemia. La glucosa en la sangre, lo que causa hiperglucemia. La glucosa procedente también se acumula en la circulación. A medida que aumenta la concentración de glucosa en la sangre, se supera la capacidad de las células de los túbulos renales de reabsorber glucosa a partir del filtrado glomerular, lo que provoca glucosuria. En los perros, esto se produce de forma característica siempre que la glucemia supera los 180 a 220mg/dl. En los gatos, el umbral para la reabsorción de la glucosa parece más variable, variando entre 200 y 280mg/dl. La glucosuria ocasiona, una diuresis osmótica, que causa poliuria. La disminución de la utilización periférica de glucosa ingerida produce una pérdida de peso a medida que el organismo intenta compensar el “ayuno” perdido.

La interacción del “centro de saciedad” en la región ventro-medial del hipotálamo con el “centro de la alimentación” en la región lateral del hipotálamo es responsable de controlar la cantidad de alimento ingerido. El centro de la alimentación, siempre está en funcionamiento, pero se puede inhibir transitoriamente mediante el centro de la saciedad después de la ingestión de alimentos. La cantidad de glucosa que entra en las células del centro de la saciedad afecta directamente a la sensación de hambre; cuanto más glucosa entra en las células, menor es la sensación de hambre y viceversa. La capacidad de la glucosa para entrar en las células del centro de la saciedad está regulada por la insulina. En diabéticos con una deficiencia parcial o

total de insulina, la glucosa no penetra en las células del centro de la saciedad, por lo que no se inhibe al centro de la alimentación. Por tanto, estos individuos presentan polifagia, a pesar de la hiperglucemia (Nelson R. W., 2007; Feldman Edward C., 2000).

11.2 Diagnóstico de diabetes mellitus insulino dependientes frente a no insulino dependientes.

Los perros y los gatos no suelen ser llevados al veterinario hasta que los signos clínicos de diabetes son manifestados y suponen un problema para el dueño. Por tanto, en el momento del diagnóstico, todos los perros y gatos diabéticos presentan hiperglucemia en ayuno y glucosuria, independientemente del tipo de diabetes mellitus que puedan presentar. Una vez realizado el diagnóstico de diabetes, el clínico debe considerar la posibilidad de diabetes mellitus no insulino dependiente y la necesidad de un tratamiento con insulina. Se debe considerar a los perros invariablemente con diabetes mellitus insulino dependientes y se debe iniciar un tratamiento con insulina a no ser que exista una sospecha intensa de diabetes mellitus secundaria a un trastorno coexistente de antagonismo a la insulina por ejemplo hembras en diestro (Nelson R. W., 2007; Feldman Edward C., 2000).

12. BASES FARMACOCINÉTICAS DE LA ADMINISTRACIÓN DE LA INSULINA.

El tratamiento de la diabetes se basa en la sustitución de la insulina deficitaria mediante inyecciones. En los individuos sanos, la regulación de la glucemia depende de un mecanismo de extraordinaria precisión y complejidad. A lo largo del día, tanto entre como durante las comidas, la fluctuación de la glucemia es muy escasa y se mantiene dentro de unos límites muy estrechos. Por distintas razones, el animal diabético pierde su capacidad de adaptación a cambios de la glucemia a lo largo del tiempo. En el perro sano, la insulina pasa directamente al torrente circulatorio, mientras que en el perro diabético se inyecta en el tejido subcutáneo.

El páncreas diabético ha perdido por completo su “sensibilidad reguladora”. En circunstancias normales, la secreción de insulina ejerce una acción inhibitoria directa sobre las células beta; estas detectan, por medio de una especie de detector de glucosa de gran sensibilidad, cualquier fluctuación de la glucemia por pequeña que sea. Por el contrario, en los diabéticos la cantidad de insulina que se administra depende de la valoración de glucemia que se haya realizado durante el día (Leroy J., 1999).

Como la insulina se administra por vía subcutánea, existe un retraso importante entre la inyección y la aparición de la hormona en la circulación periférica, su difusión a partir del tejido subcutáneo puede ser muy distinta de unas inyecciones a otras. Por tanto, los efectos de la administración de la insulina son poco reproducibles en el tiempo. Es de esperar que las dosis de insulina que necesita un paciente determinado fluctúen con el tiempo. La polimerización de la hormona en el tejido subcutáneo es el factor más importante en el retraso de su difusión hacia la sangre. En diabetología veterinaria los objetivos a considerar son dos: limitar la progresión de la enfermedad hacia la cetoacidosis y reducción de magnitud de los signos clínicos de PUPD, polifagia y adelgazamiento. En consecuencia, no es necesaria buscar de manera absoluta una euglucemia permanente y perfecta (Leroy J., 1999).

El tratamiento crónico con insulina exógena en diabéticos puede inducir la formación de anticuerpos anti insulina, que pueden interferir con los sistemas RIA para anticuerpos únicos, produciendo valores aumentados falsos (400 μ U/ml) (Tvedten, 2004).

12.1 Tratamiento del paciente diabético cetoacidosis sintomática.

Un plan terapéutico intensivo está indicado si el perro o gato presenta signo generales de enfermedad (por ejemplo letargo, inapetencia, vómito), si la explotación física revela deshidratación, depresión debilidad o respiración de Kussmual, si la glucemia es superior a 500 mg/dl o si existe una acidosis metabólica

intensa, diagnóstico por una concentración de CO₂ venoso total o de bicarbonato arterial inferior a 12 mEq/l. Los objetivos del tratamiento del animal diabético con cetoacidosis y síntomas graves son:

- 1).- proporciona las cantidades suficientes de insulina para normalizar el metabolismo intermedio diario.
- 2)- restablecer la pérdida de agua y electrolitos.
- 3)- corregir la acidosis.
- 4)- identificar los factores desencadenantes del trastorno actual
- 5)- proporcionar un sustrato de hidratos de carbono cuando lo requiera el tratamiento con insulina. Un tratamiento adecuado no implica forzar una vuelta a la normalidad lo más rápidamente posible. Debido a que se puede causar trastornos osmóticos y bioquímicos con un tratamiento intensivo, además de por el propio proceso patológico, los cambios bruscos de algunos de parámetros vitales pueden ser tan nocivos o más que el hecho de no modificarlos. Si todos los parámetros anómalos se pueden restaurar paulatinamente a valores normales (por ejemplo en 36 a 48 horas), aumentando la probabilidad de que el trastorno tenga existo (Nelson R. W., 2007; Feldman Edward C., 2000).

12.1.1 Sueroterapia.

El inicio de una sueroterapia correcta debe ser el primer paso en el tratamiento de la CAD. La restauración de la deficiencia de líquidos y el mantenimiento de un equilibrio hídrico normal son importantes para asegurar un gasto cardiaco, presión arterial y flujo sanguíneo suficientes en todos los tejidos. Especialmente importante aumentar el flujo sanguíneo renal. Además de los aspectos beneficiosos generales de la sueroterapia en cualquier animal deshidratado, la sueroterapia también puede corregir las deficiencias de sodio y potasio total en el organismo, amortiguando el efecto de reducción del potasio de la insulina. La suero terapia puede reducir las

cifras de glucemia en diabéticos incluso sin administrar insulina. Desafortunadamente, la sueroterapia por sí misma no reduce las condiciones de acetoacetato y betahidroxibutirato ni mejora la gravedad de la acidosis metabólica. Por estas razones, siempre es necesario la administración de insulina.

El tipo de líquido parenteral administrado inicialmente depende del estado electrolítico, la glucemia y la osmolalidad. La mayoría de los perros y gatos con CAD presentando deficiencia graves de sodio total en el organismo, independientemente del valor de la el líquido intravenoso inicial de elección es cloruro de sodio al 0,9%, con los complementos de potasio adecuados. La mayoría de los perros y gatos con CAD grave padecen deficiencias de sodio y por ello no padecen una osmolalidad elevada a pesar de los posibles incrementos significativos de la glucemia. Las soluciones hipotónicas (por ejemplo salino al 0,45%) casi nunca están indicadas en los perros gatos con CAD, incluso con hiperosmolalidad intensa. Las soluciones hipotónicas no proporcionan la cantidad suficiente de sodio para corregir la deficiencia de sodio. La administración rápida de solución hipotónica también puede provocar un descenso rápido de la osmolalidad plasmática, que puede causar edema cerebral, deterioro de la función cognitiva y, finalmente, coma. La hiperosmolalidad se trata mejor con soluciones isotónicas y con la administración prudente se insulina. La administración de líquidos debe dirigirse hacia la restitución gradual de la deficiencia de hidratación a los largo de 24 horas mientras se aporta las necesidades de líquidos de mantenimiento y se corrigen las perdidas consiguientes. Casi nunca está indicada una reposición rápida de líquidos a no ser que el perro o el gato se encuentren en shock. Una vez que el animal ha salido de esta fase crítica, el ritmo de restitución de líquidos se debe reducir en un intento por corregir el desequilibrio de líquidos de forma lenta pero constante (Nelson R. W., 2007; Feldman Edward C., 2000).

12.1.2 Complementos de potasio.

La mayoría de los perros y gatos con CAD inicialmente presentan concentraciones séricas de potasio normales o bajos. Durante el tratamiento de la CAD, la concentración sérica de potasio puede disminuir debido a la rehidratación (dilución), a la captación celular de potasio mediada por la insulina con (glucosa), a las continuas pérdidas urinarias y a la correlación de la acidemia (translocación en el potasio en el compartimiento líquido intracelular (LIC)). Los perros y gatos con hipopotasemia requieren un tratamiento sustitutivo intensivo de potasio para reposar el déficit y prevenir que se agrave la hipopotasemia potencialmente mortal tras el inicio del tratamiento con insulina. La excepción a los complementos de potasio en los líquidos es la hiperpotasemia asociada a insuficiencia renal oligúrica. Inicialmente se debe interrumpir la administración de complementos de potasio en estos perros y gatos hasta que se restablezca la filtración glomerular, aumente la diuresis y se resuelva la hiperpotasemia (Nelson R. W., 2007; Feldman Edward C., 2000).

12.1.3 Complementos de fosfato.

La mayoría de los perros y gatos con CAD presentan concentraciones séricas de fósforo normales o bajos en las pruebas pretratamiento. A 24 horas de iniciar el tratamiento de la CAD, la concentración de fósforo sérico puede disminuir a niveles preocupantes (por ejemplo inferiores a 1 mg/dl) como resultado de los efectos de dilución de la sueroterapia, el desplazamiento intracelular de fósforo en el inicio del tratamiento con insulina y las continuas pérdidas renales y gastrointestinales. En los perros y gatos, la hipofosfatemia afecta principalmente a los sistemas hematológico y neuromuscular. La anemia hemolítica es el trastorno más frecuente y puede ser mortal si no se reconoce a tiempo y se trata. También se puede observar debilidad, ataxia y convulsiones. En muchos animales existe una hipofosfatemia grave clínicamente latente. El tratamiento con fosfatos está indicado si existen signos

clínicos o hemólisis o si la concentración de fosforo es inferior a 1.5 mg/dl (Nelson R. W., 2007; Feldman Edward C., 2000).

12.1.4 Complementos de magnesio.

La hipomagnesemia es frecuente en los perros y gatos con CAD; suele agravarse durante el tratamiento inicial de la CAD, pero se resuelve sin tratamiento a medida que remite la CAD. Los signos clínicos de hipomagnesemia no suelen surgir hasta que la concentración sérica de magnesio total e ionizado es inferior a 1 y 0,5 mg/dl respectivamente, e incluso en estos valores tan bajos, muchos perros y gatos siguen sin presentar síntomas. No solemos tratar de forma sistemática la hipomagnesemia en los perros y gatos con CAD a no ser que se observen letargo persistente, inapetencia, debilidad o hipopotasemia o hipocalcemia resistente después de 24 a 48 horas de tratamiento con líquidos e insulina o por otras causas que no se pueden identificar (Nelson R. W., 2007; Feldman Edward C., 2000).

12.1.5 Tratamiento con bicarbonato.

Se debe usar los resultados de la exploración física, junto con la concentración plasmática de bicarbonato o de CO₂ venoso total para determinar la necesidad de un tratamiento de bicarbonato. No se recomienda el aporte complementario de bicarbonato cuando la concentración de bicarbonato plasmático (o de CO₂ venoso total) es de 12mEq/l o superior, especialmente tiene un pH normal o casi normal en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En estos animales, la acidosis se corrige mediante la administración de insulina y de sueroterapia. La mejora de la perfusión renal aumenta a la pérdida de cetoácidos por la orina y la administración de insulina disminuye significativamente la producción de cetoácidos. Acetoacetato y betahidroxibutirato también son aniones metabólicamente activos y se genera 1 mEq de bicarbonato a partir de cada mEq de cetoácido metabolizado. La diferencia

entre la concentración sérica de bicarbonato del animal y el valor crítico de 12 mEq/l representa la deficiencia basal tratable de la CAD (Nelson R. W., 2007; Feldman Edward C., 2000).

13 TRATAMIENTO

13.1 Tratamiento con insulina.

La medición de las concentraciones séricas de insulina se realiza para evaluar la función de las células beta en animales con diabetes mellitus y para aumentar la presunción de anticuerpos circulantes fijadores de insulina en animales con diabetes mellitus y resistencia a la insulina (Tvedten, 2004).

Por lo general, los niveles de insulina suelen ir aparejados a los niveles de glucosa en sangre. Cuando estos últimos son elevados, también debería aumentar la insulina. Cuando son bajos, la insulina también debería disminuir. Estos patrones son importantes para diagnosticar las causas del hipo e hiperglucemia.

Una concentración de glucosa en sangre baja junto con una elevada concentración de insulina ($\geq 26\mu\text{U/ml}$) indica una insulinoma.

Una concentración elevada de glucosa junto con una baja concentración de insulina ($\leq 26\mu\text{U/ml}$) indica una diabetes mellitus dependiente de insulina.

Una concentración elevada de glucosa junto a una concentración normal o alta de insulina indica una diabetes mellitus no dependiente de insulina (Sodikoff, 2001).

El objetivo es eliminar los síntomas derivados de la diabetes que observa el dueño. La persistencia de los síntomas y el desarrollo de las complicaciones crónicas están relacionados directamente con la duración y la gravedad de la hiperglucemia. En el perro diabético el control de la hiperglucemia se puede lograr con insulina, dieta, ejercicio, prevención o control de las enfermedades concurrentes antagonistas de la insulina y mediante la suspensión de la medicación que causa resistencia a la misma. El veterinario debe vigilar el desarrollo de una hipoglucemia, que es una complicación del tratamiento grave y potencialmente fatal. La hipoglucemia se

produce frecuentemente por el abuso de la insulino terapia. Se deben valorar los beneficios de un control estricto de la glicemia con insulina frente al riesgo de desencadenar una hipoglucemia (Nelson, 2010).

El tratamiento con insulina es fundamental para resolver la cetoacidosis. Sin embargo, un tratamiento excesivo de insulina puede causar una hipopotasemia grave, hipofosfatemia e hipoglucemia durante las primeras 24 horas de tratamiento. Estos problemas se pueden minimizar con la suero terapia adecuada, monitorización frecuente de las concentraciones de electrolitos séricos y de glucemia y la modificación del protocolo de tratamiento con insulina inicial según esté indicado. El primer paso en el tratamiento de la CAD siempre debe ser iniciar una suero terapia adecuada. Retrasar el tratamiento con insulina permite que comiencen los efectos de disminución de las concentración de glucosa, potasio y fosforo del tratamiento con insulina permite que comiencen los efectos beneficiosos de la suero terapia antes de que comiencen los efectos de disminución de las concentraciones de glucosa, potasio y fosforo del tratamiento con insulina. La cuestión es cuanto se debe retardar el tratamiento con insulina. El retraso y decisiones posteriores sobre la dosis inicial de insulina se basan en los resultados de los electrolitos séricos. Si la concentración sérica de potasio está dentro de los valores de referencia después de 2 horas de suero terapia, el tratamiento con insulina como se describe posteriormente.

Los protocolos de insulina para el tratamiento de la CAD incluyen la técnica de inyección intramuscular (IM) cada hora, la técnica de la infusión IV continua lenta y la técnica intermitente IM y posteriormente subcutánea (SC). Las tres vías de administración de insulina (IV, IM, SC) son eficaces a la hora de reducir las concentraciones plasmáticas de glucosa y de cuerpos cetónicos. El tratamiento eficaz de la CAD no depende de la vía de administración de insulina, sino más bien del tratamiento correcto de cada uno de los trastornos asociados a la CAD (Nelson R. W., 2007).

13.2 Técnicas de la insulina intramuscular cada hora.

Los perros y los gatos con una CAD grave deben recibir una dosis de inicial de insulina cristalina regular de 0,2 U/kg, seguida por 0,1 u/kg cada hora a partir de entonces. Si la hipopotasemia es preocupante, la dosis de insulina se puede reducir en un 25% a 50% durante las dos o tres primeras inyecciones. La insulina se debe inyectar en los muslos de las extremidades posteriores para asegurar que son intramusculares y que no se están administrando en el tejido adiposo o subcutáneo (Nelson R. W., 2007).

13.2.1 Técnica intramuscular subcutánea intramuscular.

La técnica IM y SC intermitente es menos laboriosa que las otras técnicas de administración de insulina, pero el descenso de glucemia puede ser rápido y existe mayor riesgo de hipoglucemia. La dosis inicial de la insulina cristalina regular es de 0,25U/dl por vía intramuscular cada 4 horas. En general la insulina se administra intramuscularmente una o dos veces. Una vez rehidratado el animal, la administración intramuscular de insulina se sustituye por la subcutánea cada 6 a 8 horas. Inicialmente no se recomienda la subcutánea a causa de los problemas de absorción de la insulina en localizaciones subcutáneas en perro o gato deshidratado. La dosis de insulina IM o SC se ajusta según las cifras de glucemia, que inicialmente se deben determinar cada hora, comenzando con la primera inyección IM. Lo ideal es un 25% a 50%. Se debe añadir glucosa a medida que la glucemia se acerca a los 50%. Se debe añadir glucosa a medida que la glucemia se acerca a los 250 mg/dl, como se describe en la sección de administración de insulina IM (Nelson R. W., 2007).

13.2.2. Inicio de la administración de la insulina de acción más prolongada.

Las insulinas de acción prolongada (por ejemplo NPH, lenta, insulina protamina de zinc PHZ) no se debe administrar hasta que el perro o gato se hayan estabilizado, estén comiendo y mantengan u balance hídrico sin infusión intravenosa y hasta que no presenten acidosis, azotemia o deficiencias de electrolitos. La dosis inicial de estas insulinas de acción más prolongada es similar a la de insulina regular administrada justo antes de cambiar a estas insulinas. Los ajustes posteriores de la insulina de acción prolongada se deben basar en la respuesta clínica y las medidas y las mediciones de glucemia (Nelson R. W., 2007).

En los perros con diabetes no complicada se aconseja iniciar el tratamiento con un producto de insulina de acción intermedia, como el NPH o la porcina lenta, a una dosis de 0.25 U/kg s.c. casa 12 horas, comenzando por la mañana a una hora que pueda adaptarse al horario del propietario. La glucemia se mide dos o tres veces, con un intervalo de 3 horas durante el primer día, para asegurarse de que la dosis no es demasiado alta, pues puede llegar a producir hipoglucemia (Monroe, 2010).

El tratamiento de la diabetes mellitus de tipo I se basa en administrar la insulina suficiente para el metabolismo de los hidratos de carbono, lipídico y proteico del enfermo se normalice lo más posible. La insulina se expende en varias formas:

13.2.3 Distintos tipos de insulina.

En la primera época de la insulino terapia sólo se disponía de insulina cristalizada, que todavía no contenía proteínas extrañas (por ejemplo Protamina) destinadas a retrasar la absorción de la hormona. Esta insulina, que aún se llama “regular”, difunde rápidamente a partir del lugar donde se inyecta y la duración de acción es de 3 a 8 horas (Guyton Arthur C., 2001) .

Para mantener el control de la glucemia durante el día son necesarias tres o cuatro inyecciones subcutáneas. Esta actividad biológica de corta duración estímulo a los

investigadores a buscar técnicas que permitieran prolongar el efecto. Asociando a la molécula de insulina una proteína básica como el zinc, la duración de la acción se prolonga. Desde hace 50 años se utilizan la insulina-protamina (isofano o NPH) y la insulina-protamina-zinc (PZI) de forma intensiva (Leroy J., 1999).

Entre tanto, se introdujo en el mercado la insulina lenta. Las modificaciones en la estructura de las moléculas se refieren a su contenido en zinc y al mayor tamaño del cristal formando por la hormona y el metal, que prolonga el tiempo de difusión a partir del tejido subcutáneo. La insulina lenta no contiene protamina. La insulina semi lenta tiene una acción más breve, aunque superior a la insulina cristalina. Existe también una insulina ultralenta de acción aún más prolongada. La insulina lenta está formada por una mezcla de 30% de insulina semilenta y 70% de insulina ultralenta. Debido a esta composición mixta, se considera que la duración de acción es intermedia (Leroy J., 1999).

Algunos autores defienden la utilización de mezclas de insulina, argumentando que la insulina de acción prolongada tiene el conveniente de que su acción sobre la hiperglucemia postprandial es escasa. Para paliar falta de acción inmediata, se pensó en asociar la insulina de acción prolongada con insulina de acción corta, sumando así las ventajas de los dos tipos de hormona. Al principio se utilizó una mezcla de PZI e insulina cristalizada. Por desgracia, el exceso de protamina de la PZI hace que la insulina cristalina se convierte en PZI. En la actualidad se utilizan mezclas formadas por 70% de insulina NPH y 30% de insulina cristalina (Leroy J., 1999).

La insulina comercial se clasifica según la prontitud, duración e intensidad del efecto después de administración por vía subcutánea. Las preparaciones de uso frecuente para la terapéutica a la largo plazo de diabéticos incluyen insulinas isofano (protamina neutra de Hagedorn, NPH), lenta, ultra lenta y protamina zinc (*protamine zinc insuline*, PZI). Las insulinas NPH y PZI contiene la proteína de pescado protamina y zinc para retrasar la absorción y prolongar la duración del efecto. La familia de insulina lenta se fundamenta en alteraciones del contenido de zinc y del tamaño de los cristales de zinc-insulina para alterar la tasa de absorción a partir del

sitio de depósito subcutáneo. Entre más grande sean los cristales, más prolongada la duración del efecto. Las insulinas lentas no contiene proteínas extrañas (es decir, protaminas). La semilenta es una es una insulina amorfa de acción breve cuyo efecto es un poco más prolongado que el de la insulina cristalina regular. La ultra lenta es una preparación de insulina microcristalina de acción prolongada. La lenta es una mezcla de tres partes de semilenta y siete partes de ultra lenta. En otras palabras, la lenta contiene el 30% de insulina regular y un 70% de ultra lenta. La lente se considera una insulina de acción intermedia (Feldman Edward C., 2000).

Tipo de insulina	Ruta de administración	Comienzo de efecto	Tiempo de efecto máximo (hrs) caninos	Duración de efecto (hrs) caninos
Cristalina regular	EV	Inmediato	30-2 hrs	1-4 hrs
	IM	10-30 minutos	1-4 hrs	3-8 hrs
	SC	10-30 minutos	1-5 hrs	4-10 hrs
NPH (isófana)	SC	30-3 hrs	2-10 hrs	6-24 hrs
PZI	SC	1-4 hrs	4-14 hrs	6-24 hrs
Lenta	SC	Inmediato	2-10 hrs	8-24 hrs
Ultra lenta	SC	2-8 hrs	4-14 hrs	8-28 hrs

Figura 8. Propiedades de las preparaciones de insulina humana recombinada usada en perros diabéticos. La insulina porcina purificada tiene propiedades similares; las insulinas bovinas y bovina/porcina mezcladas son menores potentes y pueden tener una duración más prolongada que la insulina humanas recombinadas. La lenta bovina (Insuvet Lente, Schering Plough), la PZI bovina (Insuvet PZI) y la lenta porcina (Caninsulina, Invet) están licenciadas para su uso en Gran Bretaña para el manejo a largo plazo de diabetes mellitus canina. El caninsulin es el único tipo disponible como 40 IU/ml. ^a Insulinas iniciales de elección para el perro diabético (Reece, 2009).

Los tipos de insulina comercializados que se suelen utilizar en perros y gatos diabéticos incluyen; insulina de acción intermedia (NPH, lenta) e insulina de acción prolongada (PZI, insulina glargina). La NPH es una insulina recombinante humana, la insulina lenta (Vetsulin) es una insulina purificada de cerdo y la PZI es una insulina de origen porcino y bovino, aunque el 90% es de origen bovino. La insulina glargina es un análogo de la insulina humana cuando se encuentra a un pH ligeramente ácido y menos soluble al pH fisiológico (Nelson R. W., 2010).

13.2.4 Instauración del tratamiento con insulina.

En primer lugar, recomendamos utilizar la insulina lenta, en dosis que varían en función del tamaño del tamaño del perro. Sería más adecuado calcular la dosis en función de la superficie corporal del animal, pero los autores optan por la facilidad de prescribir 1 UI/kg para los perros de peso inferior a 20 kg 0,5 UI/kg para los perros de peso superior 20 a 25 kg. Se comienza con una inyección única por la mañana. El animal debe comer dos veces al día tomando la mitad del aporte calórico en el momento de la inyección y la otra mitad, de 8 a 10 horas después. En el primer período resulta inútil intentar equilibrar el estado diabético a cualquier precio. Inicialmente debe administrarse una dosis estándar y dejar que el organismo se adapte a la insulina inyectada en los días siguientes. Sólo es necesario que el propietario vigile la posible aparición de signos clínicos de hipoglucemia (Leroy J., 1999; Nelson R. W., 2010).

La diabetes cetoacidótica constituye una entidad especial dentro de la diabetes mellitus que implica una complicación grave de la enfermedad. El propietario suele llevar al animal a la consulta a causa de vómitos y en estado de abatimiento semicomatoso. En estos casos, hay que péfundir de inmediato al perro y adaptar una insulino terapia intensiva. Si el animal tiene una diabetes cetoacidótica pero no se aprecian signos clínicos grave, debe pensarse en un cuadro de gravedad moderada, en el que no están indicados los cuidados intensivos con rehidratación y administración intensiva de insulina. Por el contrario, el tratamiento se debe consistir en una insulina de acción rápida (0,5 UI/kg) por vía subcutánea varias veces al día. Se controla la evolución de la glucemia en el tiempo y las dosis de insulina se van adaptando en la función de la disminución de la glucemia. Cuando ésta sea inferior a 2g/l, la dosis de insulina deberá dividirse por la mitad. Si el animal empieza a vomitar, habrá que rehidratarlo mediante perfusión (Leroy J., 1999).

La insulina causa el de censo de la glucemia y por lo tanto, de la glucosuria, antes de que pueda observarse la desaparición de los cuerpos cetónicos en la orina. A partir del momento en que disminuye la glucemia, se produce una inhibición correcta

de la lipólisis y se interrumpe la síntesis de cuerpos cetónicos. Cuando el paciente permanece estable y la evolución de la cetoacidosis se detiene, puede volverse a la administración de insulina lenta (Leroy J., 1999).

Protocolo de realización de la curva de glucemia.

El animal toma su primera comida en el domicilio, en la clínica el propietario le pone la inyección de insulina, mientras el veterinario comprueba el instrumental utilizado y la técnica de administración de la hormona. Exploración clínica completa, extracciones de sangre cada 1-2 horas y valoración de la glucemia durante al menos 12 horas (Leroy J., 1999).

13.2.5 Continuación del tratamiento con insulina.

Después de dos o tres días de adaptación de los organismos, debe valorarse con mayor precisión el resultado de la administración de insulina. Las variaciones en cuanto al comienzo, a la acción máxima y a la duración de la insulina entre los distintos pacientes son muy fuertes. La dosis estándar no es más que aproximada, por lo que, para poder apreciar mejor estos parámetros, es necesario realizar curvas de glucemia. El protocolo establecido consiste en valorar la glucemia cada 1 a 2 horas durante un día (Leroy J., 1999).

La curva de glucemia ideal es la que muestra el valor más bajo entre 0,8 y 1,2 g/l en las 10 a 12 horas siguientes a la inyección. El más elevado no debe superar 2 a 2,2 g/l a las 24 horas de la inyección. Lo ideal es que la duración de la insulina sea de 22 a 24 horas. En los casos en los que el efecto sólo se mantiene de 15 a 20 horas, puede intentarse el uso de una insulina de acción más prolongada, como la insulina ultralenta, alargando la duración del efecto en una medida de 6 a 8 horas. Si la duración del efecto es sólo de 10 a 14 horas, se recomienda dos inyecciones de insulina. La cantidad de alimentos ingeridos y el ejercicio son dos variables muy difíciles de reproducir en la clínica (Leroy J., 1999).

Es importante tener en cuenta que el veterinario no trata una curva de glucemia, sino a un animal diabético. Los resultados de las glucemias sucesivas deben ser interpretados en función de los antecedentes y de la exploración clínica. Es raro obtener una curva ideal. Cuando los resultados se alejan de esa curva ideal pero el estado general del paciente es bueno, sin signos clínicos de diabetes, no es necesario modificar el protocolo de insulino terapia. Una vez registrada la curva y llevadas a cabo las eventuales modificaciones del tratamiento, el animal vuelve a su domicilio y se cita para un nuevo control 2 semanas después. En su casa, el propietario tiene que analizar todos los días la orina del animal con tiras reactivas. Antiguamente, cada vez que detectaba glucosuria, el propietario tenía que modificar por sí mismo las dosis de insulina. En la actualidad, este método se ha abandonado, ya que producía un buen número de accidentes, especialmente el efecto de Somogyi. Hoy, el propietario desempeña un papel pasivo: debe registrar los resultados y ponerse en contacto con el clínico cada vez que encuentra una glucosuria que persiste durante varias horas (Leroy J., 1999).

13.2.6 Complicaciones del tratamiento con insulina.

En los perros diabéticos, la hipoglucemia es una de las complicaciones más graves del tratamiento con insulina. Deberíamos educar a los dueños para que puedan reconocer los síntomas de la hipoglucemia, así como instruirles para que cuando se desarrolla síntomas complicados con una glucemia demasiado baja administren alimento a sus mascotas, asumiendo que el perro está lo suficientemente consciente como para consumir alimento sin complicaciones y de forma segura. Para los animales que no están plenamente conscientes, el propietario debería utilizar miel o sirope sobre la mucosa gingival para intentar que su mascota se recupere hasta que llegue el veterinario.

La mayoría de los perros pueden vivir unos pocos años con diabetes. La media de supervivencia puede ser aproximadamente de 3 años, pero depende en gran medida de la edad en la que debutó con la enfermedad, de si existen enfermedades

concurrentes, de la facilidad para realizar el tratamiento y de la cooperación del propietario (Monroe, 2010).

Cuando el propietario observa signos que indican un desequilibrio del tratamiento con insulina debe informar en seguida al veterinario. Estos signos suelen deberse a problemas asociados a la insulino terapia la presencia de enfermedades intercurrentes que “alteran” de alguna forma el equilibrio de la diabetes.

En primer lugar, deben buscarse las causas más evidentes. Una exploración clínica minuciosa puede poner de manifiesto una enfermedad intercurrente. La observación de la técnica de inyección del propietario, tras haber comprobado su instrumental, la fecha de caducidad de la insulina y las condiciones de almacenamiento (4°C), permite descartar la causa más frecuente de desequilibrio de la insulino terapia. La falta de detección de acción biológica de la insulina puede resolverse mejorando a la técnica de inyección o sustituyendo un envase antiguo caducado. Una vez eliminadas las causas más sencillas, se obtiene una curva de glucemia siguiendo el protocolo antes expuesto (Leroy J., 1999)

14. HIPOGLUCEMIA PRODUCIDA POR LA INSULINA.

La hipoglucemia severa como consecuencia de una sobredosis de insulina puede causar daños irreversibles en el cerebro y la muerte, y la evitación de la hipoglucemia inducida por la insulina es uno de los objetivos principales de la terapia en los perros diabéticos. Manipulación de la dieta que reduce el riesgo de hipoglucemia inducida por insulina proporciona importante beneficio clínico para los perros diabéticos. La hipoglucemia severa se ha informado en un perro diabético que fue alimentado y recibió insulina a intervalos extremadamente irregulares.

Debido a que el régimen diario de dosificación de insulina tiende a ser fijado para perros diabéticos, importante que se consiga una respuesta glucémica predecible después de cada comida. Lo ideal sería que cada comida debe contener los mismos ingredientes y el contenido de calorías, y debe ser alimentado a la misma hora cada

día. Es crucial que la dieta alimentada es apetecible por lo que la ingesta de almidón de la comida, de manera particular, la atención se debe aplicar para asegurar fuente consistente y el contenido de almidón (Pibot P. B. V., 2008).

La hipoglucemia es el resultado típico de la utilización excesiva de glucosa por células normales (por ejemplo con hiperinsulinismo) o neoplásicas, compromiso de la gluconeogénesis y glucogenólisis hepática (por ejemplo insuficiencia hepática) deficiencia de hormonas diabetógenas (por ejemplo hipocortisolismo), dieta con cantidad insuficiente de glucosa y de otros sustratos requeridos para la gluconeogénesis hepática (por ejemplos inanición de los recién nacidos) o de una combinación de estos mecanismos (por ejemplo sepsis). La hipoglucemia iatrogénica es un problema frecuente con la administración excesiva de insulina a los diabéticos. La hiperglucemia idiopática, inanición, insuficiencia hepática (anastomosis portal) o sepsis suele causar hipoglucemia en cachorros y gatitos. En los adultos jóvenes, por lo general se debe a insuficiencia hepática, hipoadrenocorticismismo o sepsis. En los animales más viejos, la insuficiencia hepática, las neoplasias de células beta y extra pancreáticas, el hipoadrenocorticismismo y la sepsis son las causas más comunes (Tvedten, 2004).

14.1 Hipoglucemia por sobredosis de insulina o efecto somogyi.

El fenómeno Somogyi surge por una respuesta fisiológica normal a una hipoglucemia inminente inducida por un exceso de insulina. Cuando la glucemia desciende hasta menos 65 mg/dl o cuando disminuye con rapidez independientemente del valor mínimo de glucosa se produce una estimulación directa inducida por la hiperglucemia de la glucogenólisis hepática y la secreción de hormonas diabetógenas, especialmente adrenalina y glucagón que aumenta la glucemia, minimizan las hipoglucemias y causa una hiperglucemia intensa a las 12 horas del efecto de antagonismo la glucosa. La hiperglucemia intensa que se produce después de la hipoglucemia se debe en parte a la incapacidad del perro diabético para secretar la cantidad suficiente de insulina endógena para amortiguar

la glucemia cada vez mayor. A la mañana siguiente, la glucemia puede ser extremadamente elevada (400 a 800 mg/dl) y de la concentración de glucosa en la orina en la mañana es habitualmente de 1 a 2 g/dl, según la medición con las tiras de glucosuria. En general, la causa más frecuente del fenómeno Somogyi en los perros es una duración corta del efecto de la insulina que pasa inadvertida, junto con ajustes de la dosis de insulina basadas en las concentraciones de glucosa en orina de la mañana (Feldman Edward C., 2000; Nelson R. W., 2007; Nelson R. W., 2010).

Los signos de la hipoglucemia suelen ser leves y el dueño no los reconoce; los signos clínicos causados por la hiperglucemia tienden a dominar un cuadro clínico. La dosis de insulina que induce el fenómeno somogyi es variable e impredecible. Con frecuencia se sospecha el efecto Somogyi en los perros diabéticos mal controlados en los que las dosis de insulina se aproximan a 2,2 U/kg/inyección, aunque también ocurre en dosis de insulina inferiores a 0,5 U/kg/inyección, las razas caninas enanas y miniatura son especialmente susceptibles al desarrollo del efecto Somogyi con dosis de insulina más bajas de las esperadas (Nelson R. W., 2007; Nelson R. W., 2010).

Cuando se administra una dosis de insulina demasiado alta, se produce primero una hipoglucemia, a la que sigue una hiperglucemia compensadora. Cuando la glucemia cae a concentraciones inferiores a 0,6 g/l, los mecanismos fisiológicos de contrarregulación se ponen en marcha con rapidez, con el fin de introducir su aumento. Paradójicamente, los signos clínicos característicos de la hipoglucemia grave son poco espectaculares, consisten tan sólo en debilitar muscular. Los animales se adaptan con facilidad a estas crisis de hipoglucemia crónica, de forma que los síntomas desarrollados son muy escasos (Leroy J., 1999).

La hipoglucemia constituye en primer lugar un estímulo directo para la producción de glucosa por el hígado mediante la activación de la glucogenólisis. Además, la disminución rápida de la concentración sanguínea de la glucosa estimulada la secreción de hormonas de contrarregulación, también llamadas hormonas diabéticas. Las principales son la adrenalina, el glucagón y, en menor medida,

el cortisol y la hormona del crecimiento. Su efecto consiste en acelerar la neoglucogénesis y la glucogenólisis, inhibiendo además la utilización de la glucosa en los tejidos periféricos. De esta forma, y como reacción a la hipoglucemia, se produce una hiperglucemia secundaria a la intervención de los mecanismos de regulación que impide la muerte por hipoglucemia. La hiperglucemia relativa suele durar varias horas, a veces incluso 18 a 24 horas (Leroy J., 1999).

Este fenómeno demuestra claramente la limitación que supone el control del tratamiento con insulina mediante una sola glucemia al día, con la que no es posible apreciar la diferencia entre la hiperglucemia producida por una sobredosis o una dosis insuficiente de la insulina permitirá establecer esa diferencia. Ante un efecto Somogyi, hay que reducir la dosis de insulina en 50%. Una vez efectuada la curva de glucemia, se devuelve el animal su propietario y se realiza una nueva curva de 4 o 5 días después (Leroy J., 1999).

14.2 Hiperglucemia.

La hiperglucemia es una complicación frecuente del tratamiento con insulina y es más probable que ocurra después de un incremento brusco y significativo de la dosis de insulina, cuando se produce un solapamiento excesivo de la acción de la insulina en los perros y gatos que reciben insulina dos veces al día, durante un ejercicio intenso (perros), tras una inapetencia prolongada, tras una disminución brusca de la resistencia a la insulina. En estos casos se puede producir una hipoglucemia grave antes de que los antagonistas de la glucosa (es decir, secreción de glucagón, adrenalina, cortisol y hormonas de crecimiento) sean capaces de compensar y corregir la hipoglucemia incluye letargo, debilidad, ladeo de cabeza, ataxia, convulsiones y coma. La presentación y la gravedad de los signos clínicos dependen del ritmo al que disminuye la glucemia y la intensidad de la hipoglucemia. La hipoglucemia sintomática se trata con glucosa administrada en forma de alimentos, agua azucarada o glucosa intravenosa. Siempre que se observa signos de hipoglucemia se observen signos de hipoglucemia se debe instruir al dueño a

interrumpir el tratamiento con insulina hasta que recurra la glucosuria. Los posteriores ajustes de la dosis de insulina son en cierto modo arbitrarios; como regla general, inicialmente se debe reducir la dosis de insulina en un 25% a 50% y los siguientes ajustes se deben basar en la respuesta clínica y las mediciones de glucemia. Si no recurre la glucosuria después de un episodio de hipoglucemia, se puede sospechar una inversión a un estado diabético no insulino dependiente o un antagonista insuficiente de la glucosa (Nelson, 2007).

La hiperglucemia es un resultado de la deficiencia de insulina, deterioro de la acción de la insulina en los tejidos periféricos (menor utilización de glucosa), aumento de la glucogénesis y la glucogenolisis hepática o una combinación de éstas. Las causas iatrogénicas de hiperglucemia incluso infusión IV de líquidos que contienen dextrosa y soluciones de nutrición parental, así como la administración de drogas diabetógenas (por ejemplo glucocorticoides, acetato de megestrol). La hiperglucemia grave (de manera característica sin glucosuria) es frecuente en gatos “estresados” posiblemente debido a secreción de adrenalina. Muchas enfermedades también producen intolerancia a los hidratos de carbono e hiperglucemia leve, en especial debido a interferencias con la acción de la insulina en los tejidos periféricos. La hiperglucemia entre 130 y 180 mg/dl no produce glucosuria, poliuria ni polidipsia. La hiperglucemia en estos límites no produce signos clínicos y a menudo es un hallazgo inesperado. Si el paciente con hiperglucemia leve (≤ 180 mg/dl) también presenta polidipsia y poliuria, debe pensarse en un trastorno diferente de la diabetes mellitus insulino dependiente. La hiperglucemia leve puede aparecer en algunos animales hasta 2 horas después de ingerir alimentos que contengan grandes cantidades de monosacáridos y disacáridos. La hiperglucemia leve (≤ 180 mg/dl) persiste en un animal no estresado, en ayunas y después de haber suspendido las medicaciones diabetógenas.

Todos los animales hiperglucémicos requieren controles para detectar glucosuria. La hiperglucemia y la glucosuria persistentes con poliuria y polidipsia son diagnósticas de diabetes mellitus depende, en parte, de los hallazgos patológicos

en los islotes pancreáticos, el estado funcional de las células beta y la reversibilidad de enfermedades diabetógenas concurrentes. Los fármacos diabetógenos (véase “Farmacoterapia que puede alterar la concentración de glucosa en sangre”) se deben interrumpir o corregir sus dosis; los trastornos inflamatorios, infecciosos, hormonales o neoplásicos concurrentes se deben controlar o eliminar, y reevaluar los efectos sobre la glucemia en animales con posible diabetes mellitus (Tvedten, 2004).

LAS CAUSAS COMUNES DE LA HIPERGLICEMIA

Causa	Mecanismo
Postprandial	Normal debido a la absorción de la glucosa derivada de la dieta. Debería volver al rango normal en 4 horas.
Estrés o excitación (puede ser significativo en gatos)	Hormonas asociadas al estrés: predominantemente catecolaminas.
Diabetes mellitus	Definición de insulina (fallo en la producción) o la resistencia a la insulina.
Fluidos que contiene glucosa	Administración de glucosa.
Hiperadrenocorticismos (común en perros y gatos)	Antagonismo a la insulina y resistencia periférica.
Acromegalia (raro)	Resistencia a la insulina y gluconeogénesis.
Pancreatitis aguda	Producción inadecuada de insulina debido al daño en las células beta, resistencia periférica.
Daño agudo del hígado	Inhibición de la acción de la insulina hepática.
Sedantes	Reducción en la producción de la insulina (medetomidina). Asociada a las hormonas del estrés (ketamina)
Fármacos	Resistencia a la insulina (glucocorticoides, progesterona).

Figura 9. (Knottenbelt, 2012)

15. METABÓLISMO RAPIDO DE LA INSULINA.

En algunos animales diabéticos, la duración de la acción de la insulina utilizada puede ser inferior a la normal. La dosis de insulina es adecuada (la acción máxima de la insulina produce una glucemia de entre 0,8 y 1,2 g/l) pero su catabolismo es demasiado precoz y su acción pierde eficacia con gran rapidez, con la consiguiente hiperglucemia (a menudo superior a 2 g/l), que aparece pronto durante el día, a veces incluso a 8 horas después de la inyección matinal de una insulina lenta. Al

mismo tiempo se observa glucosuria con una reaparición muy evidente de los signos clínicos de PUPD (poliuria polidipsia) (Leroy J., 1999).

Este ejemplo permite demostrar las limitaciones del cambio de las dosis de la insulina en función de la glucosuria matutina. Cuando aparece esta última, se incrementa la dosis de la insulina. A la larga, la dosis termina por ser demasiado alta y provoca la aparición de hipoglucemia, seguida de hiperglucemia. Este metabolismo rápido de la insulina es causa más frecuente del efecto Somogyi. Cuando la acción de la insulina se mantiene entre 16 y 20 horas, resulta interesante optar por la insulina de acción más larga. Por el contrario, si la actividad se mantiene entre 10 y 14 horas, lo mejor será proceder en la administración de dos inyecciones al día del mismo tipo de insulina. Cuando la acción es aún más corta, se aconseja administrar dos inyecciones de una insulina con mayor duración de la acción (Leroy J., 1999).

15.1 Resistencia a la insulina.

Algunas hormonas pueden inducir resistencia a la acción de la insulina. En estas circunstancias, para una misma concentración, la acción biológica de la hormona es inferior a la normal. La resistencia a la insulina puede definirse como la necesidad de administrar dosis de insulina superior a 2-2,5 UI/kg para producir un efecto en la glucemia. Con la hiperglucemia persistente aparecen síntomas de glucosuria con PUPD, polifagia, adelgazamiento y cetonuria. El incremento de las dosis de insulina produce escasos resultados. Sólo la curva de glucemia permite detectar esta hiperglucemia persistente y establecer el diagnóstico diferencial con el efecto de Somogyi y el metabolismo rápido de la insulina. Antes de proceder a un estudio diagnóstico exhaustivo para buscar una enfermedad intercurrente como causa de la resistencia, hay que comprobar la técnica de inyección del propietario (Leroy J., 1999).

El mercado de la resistencia a la insulina es complejo. No sólo implica una disminución del número de receptores de insulina, sino, sobre todo, una anomalía

de la cascada de acontecimientos intracelulares que siguen a la unión de la insulina con su receptor. Esta cascada (también llamada cascada “pos receptor”) es la responsable de la acción biológica de la hormona. Para compensar la disminución de la actividad “pos receptor”, las células beta del páncreas reaccionan secretando mayores cantidades de insulina. Si esta producción excesiva de insulina persiste, las células beta se agotarán, desarrollándose una deficiencia absoluta de la hormona y la consiguiente aparición de una diabetes. Sólo la detección precoz de la causa desencadenante de la resistencia a la insulina permite limitar su progresión hacia la diabetes franca (Leroy J., 1999).

16. TRATAMIENTO PARA DIABETES MELLITUS NO INSULINODEPENDIENTE.

16.1 Acarbose.

Es un oligosacárido complejo de origen bacteriano que inhibe la alfa amilasa y las alfas glucosidades (glucoamilasa, sucrasa, maltasa o isomaltasa). En el borde de la mucosa intestinal, que retrasa la digestión de los carbohidratos complejos, retrasa la absorción de glucosa del tracto intestinal, y decrece la concentración postprandial de glucosa. Sin embargo, existen efectos adversos como: diarrea pérdida de peso, como resultado de la mala asimilación de carbohidratos. Así como su costo. *Nota postprandial después del desayuno.

16.2 Cromo.

El mecanismo exacto del cromo no está bien definido, pero el mecanismo de acción consiste en incrementar la sensibilidad, por medio de un receptor celular. El cromo no incrementa la concentración de insulina más bien sirve como factor coadyuvante en la función de la insulina.

16.3 Hierbas, suplementos y vitaminas.

La terapia alternativa que incluye hierbas, suplementos y vitaminas en conjunto con los tratamientos convencionales, han sido empleados también por individuos con diabetes tipo II.

La meta de usar hierbas, suplementos y vitaminas es reducir la glucosa en sangre, triglicéridos y colesterol, retrasando lo más posible las complicaciones de la diabetes, como (por ejemplo enfermedades de las arterias coronarias, retinopatías, etc.).

Los efectos beneficios de estos suplementos varían con el tipo de planta o vitamina, que van desde estimular la secreción de insulina, mejorar la sensibilidad a la insulina, altera el metabolismo de los lípidos, mejorar la circulación y los efectos benéficos de los antioxidantes.

Algunas hierbas y suplementos han sido evaluados a conciencia para determinar su eficacia en el control de la diabetes tales como: ginseng, cromo, aceite de pescado, psillyum, mientras que otros se recomiendan solo por costumbre o testimoniales.

Hierbas, suplementos y vitaminas que se han utilizado en tratamientos de diabetes mellitus en humanos.	
<p>Mejorar hiperglucemia</p> <p>Alph-lipolic acid</p> <p>Vitamina C</p> <p>Vitamina E</p> <p>Cromo</p> <p>Vanadio</p> <p>Semillas de la planta alholva</p> <p>Ginseng</p> <p>Gymnema silvestre</p> <p>Semillas de psyllium</p> <p>Canela</p> <p>Prevención de la arteria coronaria.</p>	<p>Mejorar hiperlipidemia</p> <p>Vitamina E</p> <p>Aceite de pescado (ácidos grasos omega 3)</p> <p>Selenio</p> <p>Prevenir cataratas</p> <p>Alph- lipolic acid</p> <p>Vitamina C</p> <p>Prevenir retinopatía</p> <p>Vitamina E</p> <p>Phycogenol (extracto de corteza de pino)</p> <p>Antioxidantes</p> <p>Alpac- lipoic acid</p>

Vitamina C	Vitamina A
Vitamina E	Vitamina C
Cuercitin	Vitamina E
Mejorar la circulación.	Phycogenol (extracto de corteza de pino)
Gingkobbiloba	Cuercitin
Pycnogenol (extracto de corteza de pino)	Selenio
Prevención y control del dolor por neuropatía.	
Alph-lipoli acid	
Vitamina B6	
Capsaicina	
Capsaicina (Ungüento tópico)	

(Nelson R. W., 2015)

Parece dudoso el uso de estos suplementos alternativos en perros, ya que están indicados para retrasar la aparición de efectos adversos de la diabetes tipo II en humanos, condición que no está reconocida en perros (Nelson R. W., 2015)

17. Alimentación del animal diabético.

Debe iniciarse un tratamiento con dieta apropiada en todos los perros y gatos diabéticos, independientemente del tipo de diabetes que padezcan. El tratamiento con la dieta se dirige a corregir la obesidad, establecer un horario y contenido calórico de las comidas constantes y suministrar una dieta que minimice las fluctuaciones postprandiales de la glucemia. Dichas fluctuaciones pueden controlarse hasta cierto grado al suministrar una mezcla de alimentos enlatados y secos desmoronados con predominio de carbohidratos complejos. Se evitan los alimentos blandos y húmedos debido a los efectos hiperglucemiantes de los disacáridos y del propilenglicol que se encuentran en esos alimentos (Feldman Edward C., 2000).

La diabetes mellitus es una enfermedad endocrina común de perros y requiere tratamientos de por vida. El manejo nutricional es parte importante del régimen de alimentación y las pautas de tratamiento basadas en la evidencia de estudios clínicos bien diseñados son esenciales. La evidencia disponible de estudios de alimentación en perros y proporciona un análisis detallado de las recomendaciones de la fibra dietética, carbohidratos, grasas, proteína y micronutrientes seleccionados en los diabéticos (Pibot P. B. V., 2008)

Los aspectos más importantes que hay que tener en cuenta en el control de la glucemia en los perros diabéticos son corregir la obesidad y aumentar el contenido de fibra en la dieta. La obesidad provoca resistencia a la insulina y es un factor importante que explica las variaciones en la respuesta al tratamiento con insulina en los perros diabéticos. La pérdida de peso mejora la resistencia a la insulina en estos animales. Para perder peso normalmente se debe reducir a ingesta calórica, administrar dietas con un contenido energético bajo y aumentar el gasto calórico mediante ejercicio (Nelson R. W., 2010).

Los ajustes de la dieta y los hábitos alimenticios se deben dirigir a corregir o prevenir la obesidad, mantener una constancia en los horarios y el contenido calórico de las comidas y proporcionar una dieta que ayude a minimizar el incremento postprandial de la glucemia. La corrección de la obesidad y el incremento del contenido en fibra de la dieta son quizá dos de los pasos más beneficiosos puedan dar para mejorar el control de la glucemia. La obesidad puede causar una alteración de la tolerancia a la glucosa y puede ser un factor importante en las variaciones de la respuesta de la administración de insulina. La reducción de peso mejora la tolerancia a la glucosa en los perros obesos, presumiblemente al corregir la resistencia a la insulina inducida por la obesidad. Una reducción de peso eficaz suele requerir un abordaje combinado que implica una restricción de ingesta de calorías, la alimentación con dietas pobres en calorías y un incremento del gasto energético mediante ejercicio.

Las dietas son ricas en fibras son beneficiosas para mejorar el control de la glucemia en los diabéticos. La capacidad de la fibra de la dieta para formar un gel viscoso y reducir así la transferencia activa de glucosa y agua a la superficie de absorción

intestinal parece fundamental para disminuir el ritmo de absorción de glucosa a nivel intestinal. Las fibras solubles más viscosas (por ejemplo gomas, pectina) desaceleran la difusión de glucosa en mayor y mediana que las fibras insolubles menos viscosas (por ejemplo lignina, celulosa) y por ello se piensa que son más beneficiosas para el control de la glucemia. La mayoría de las dietas ricas en fibra contienen predominantemente fibra insoluble, aunque se están empezando a comercializar dietas que contengan una mezcla de fibra soluble e insoluble.

Entre las complicaciones más frecuentes de la administración de dietas ricas en fibras figuran defecación frecuente (fibra insoluble), estreñimiento (fibra insoluble), heces blandas y acuosas (fibra soluble), exceso de flatulencias (fibra soluble) hipoglucemia 1 a 2 semanas después del aumento del contenido de fibra de la dieta y rechazo de la dieta. Si la presencia insoluble, se puede añadir una mezcla de fibra soluble e insoluble (por ejemplo psyllium, calabaza enlatada) a la dieta para ablandar las heces. Por otro lado, si con la dieta rica en fibra soluble se convierte en un problema una diarrea blanda o acuosa o la flatulencia, se puede añadir fibra insoluble a la dieta y reducir la cantidad de fibra soluble. Las dietas ricas en fibra no se deben ofrecer a perros delgados o caquéticos hasta que se haya establecido un control de la glucemia y lograr un peso corporal normal con una dieta más rica en calorías y pobre en fibra diseñada como mantenimiento (Nelson R. W., 2007).

17.1 Fibra y carbohidratos complejos en la dieta.

En los perros diabéticos se recomienda dietas con alto contenido en fibra, bajo en azúcares simples y moderada restricción en grasas y proteínas. Sin embargo, el aspecto más importante de la dieta consiste en mantener el equilibrio dietético de manera que el perro se alimente adecuadamente (Monroe, 2010).

Las dietas que contienen cantidades aumentadas de fibra ayudan a favorecer la pérdida de peso, hace más lenta la absorción de glucosa desde el tubo digestivo, reduce las fluctuaciones postprandiales de la glucemia y aumentan el control de la hiperglucemia. Estudios subsecuentes han confirmado un mejor control de la

glucemia en la mayor parte de los perros y gatos con diabetes mellitus que ocurrió de manera natural, alimentados con una dieta que contuvo más fibra insoluble en comparación con una dieta sin fibra agregada.

Las dietas comerciales contienen un predominio de fibra insoluble. La cantidad de ésta varía mucho entre los productos, del 3 al 25% de la materia seca. En general, las dietas que tienen probabilidad de corregir con mayor eficacia en peso corporal excesivo y mejorar el control de la glucemia son las que contienen más fibra y carbohidratos complejos digeribles en una base materia seca.

Las complicaciones clínicas frecuentes por suministro de dietas con alto contenido de fibra incluyen estreñimiento; hipoglucemia una a dos semanas después de aumentar el contenido de fibra en la dieta, sobre todo en gatos; y rechazo de la dieta. El estreñimiento puede conducir a obstipación. Si las heces firmes o el estreñimiento llegan a hacerse problemáticos, puede agregarse fibra soluble (por ejemplo metamucil sin azúcar) a la dieta para ablandar las heces. Las dietas con alto contenido de fibra deben suministrarse con precaución en perros y gatos delgados. Esas dietas tiene una densidad calórica baja, lo que puede interferir con el aumento de peso y originar más pérdida del mismo (Feldman Edward C., 2000).

17.2 Proteínas en la dieta.

No se han emitido recomendaciones sobre la ingestión óptima de proteínas en la dieta para perros y gatos diabéticos. En la actualidad recomiendan un contenido de proteína en la dieta que satisfaga los requerimientos diarios, pero que no sea excesivo (es decir, del 15 al 20% de materia seca (en perros) y de 28 al 40% (en gatos)). Cuando hay evidencia de nefropatía está indicada una ingestión más baja de proteínas (Feldman Edward C., 2000).

17.3 Grasa en la dieta.

Se desconoce el beneficio de una dieta con bajo contenido de grasa, la cual tiene un alto contenido de ácidos grasos insaturados y bajo de saturados, para perro y gatos diabéticos. La aterosclerosis y la arteriopatía coronaria no son preocupaciones clínicas en perros y gatos diabéticos. Sin embargo, este tipo de dieta parece prudente dadas alteraciones del metabolismo de lípidos (por ejemplo hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, lipidosis hepática) que suele encontrarse en perros y gatos diabéticos, además de la estrecha relación entre la diabetes, pancreatitis y dietas con alto contenido de grasa. Queda por esclarecer que constituye una dieta con restricción de grasas para los perros y los gatos con diabetes mellitus (Feldman Edward C., 2000).

17.4 Ingestión de calorías y obesidad.

La obesidad puede causar alteraciones en la tolerancia a la glucosa en perros y gatos y ser un factor importante que explique variaciones de la respuesta al tratamiento al tratamiento con insulina en perros y gatos diabéticos. La reducción al peso mejora la tolerancia a la glucosa en perros y gatos obesos, quizá por disminución de la resistencia a la insulina inducida por obesidad. Por lo general, la reducción satisfactoria de peso exige una combinación de calorías, dietas con baja densidad de éstas (es decir, contenido alto de fibra) y ejercicio.

En animales obesos, la reducción de peso debe ser gradual; requieren al menos de dos a cuatro meses para alcanzar el peso corporal que se establezca como objetivo. Los efectos benéficos vinculados con la correlación de la obesidad y el suministro de la dietas con mayor contenido de fibra se observa a menudo antes de que se alcance el peso corporal deseado. Suele requerirse ajustes del requerimiento diario de insulina conforme adelgaza el perro diabético que tiene peso excesivo (Feldman Edward C., 2000).

17.5 La prevención de las deficiencias vitamínicas.

Las deficiencias de vitaminas B12 y vitamina E son muy comunes en los perros que sufre insuficiencia pancreática exocrina. También se han identificado deficiencia de vitaminas A y K. suplementación parenteral es necesario corregir estas deficiencias (Pibot P. B. V., 2008).

En la diabetes, la dieta no permite tratar la enfermedad, pero si mejorar la eficacia de la insulino terapia y la regulación de la hiperglucemia durante el día. El objeto de la dieta es reducir las fluctuaciones postprandiales de la concentración sanguínea de glucosa y favorecer la eficacia de la insulino terapia, aportando elementos nutritivos y calorías suficientes para mantener al paciente en buena forma. La composición, el contenido en fibras y calorías y la programación de las comidas son los parámetros a respetar en la formulación de una dietética adecuada para la diabetes mellitus (Leroy J., 1999).

El aporte calórico cotidiano de ser ingerido cuando aún existe insulina en la circulación. Si la comida se consume cuando la insulina exógena permanece aún activa, la hiperglucemia postprandial será mínima. Durante el periodo en el que persiste la actividad de la insulina, se aconseja dar al animal varias comidas pequeñas en lugar de una sola comida muy copiosa. Estas comidas fraccionadas ayudan a limitar el efecto hiperglucemiante de los alimentos y a controlar las fluctuaciones de la glucosa durante el día. Se recomiendan, por tanto, ofrecer tres o cuatro comidas pequeñas mientras dura el período de actividad de la insulina. En concreto, cuando sólo se administra una inyección de insulina puede dar tres comidas y se dan cuatro cuando se administran dos inyecciones al día. Por desgracia, hay que establecer un compromiso entre la voluntad y la posibilidad de dedicación del propietario. En la práctica, si se administran dos inyecciones al día, el animal podrá tomar dos comidas diarias de magnitud equivalente, una después de cada inyección. Si sólo se administra una inyección, habrá que considerar, mediante al curva de glucemia, el momento en que la insulina inyectada alcanza su acción máxima; la primera comida se ofrece inmediatamente después de la

inyección y la segunda, una hora antes de que alcance esta acción máxima (Leroy J., 1999).

17.6 Horarios de alimentación.

Se diseña para aumentar los efectos de la insulina y minimizar la hiperglucemia postprandial. La aparición de éste depende, en parte, de la cantidad de alimento que se consume en cada comida, la tasa a la que se observen la glucosa y otros nutrientes desde el intestino y la eficacia de la insulina exógena y endógena durante este periodo. La ingestión diaria de calorías debe realizarse cuando todavía hay insulina en la circulación y ésta tiene la capacidad para disponer de la glucosa que se absorbe de la comida. Si las comidas se consumen en tanto la insulina exógena todavía tiene actividad metabólica, el incremento postprandial de la glucemia es mínimo o nulo. En contraste, alimentar al perro o gato diabético después de que ha menguado el efecto de la insulina suscita glucemia de aumento gradual que empieza 1 a 2 horas después de la alimentación. Si esto ocurre, debe ajustarse el tipo de insulina, la frecuencia de administración de la misma o el horario de las comidas en relación con la inyección de la insulina, deben suministrarse varias comidas pequeñas en lugar de una comida grande. El suministro de varias comidas pequeñas ayuda a minimizar el efecto hipoglucemiante de cada comida, lo que contribuye a controlar fluctuaciones de la glucemia. En los perros que “pican la comida” durante todo el día es necesario permitir el acceso libre a los alimentos. Los perros “glotones” deben alimentarse a horas específicas del día, si el perro recibe insulina exógena una vez al día, el 50% del ingreso calórico diario se suministra al momento de la inyección de la insulina y el resto alrededor de 8 a 10 horas más tarde. En los perros que reciben insulina exógena dos veces al día por lo general se suministraran comidas del mismo tamaño al momento de cada inyección de insulina (Feldman Edward C., 2000).

17.7 Modificaciones del tratamiento con la dieta.

La diabetes mellitus suele ocurrir junto con otras enfermedades (por ejemplo insuficiencia renal o cardíaca). El tratamiento con dietas se utiliza para tratar diversas enfermedades. Siempre que sea posible, el tratamiento con dieta para todos los trastornos se debe “armonizar”; sin embargo, cuando esto resulta imposible, tiene prioridad el tratamiento con dieta para el trastorno grave. Por ejemplo, el tratamiento con dieta para insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca o pancreatitis recurrente es más importante que el empleado para diabetes mellitus. Este último debe considerarse coadyuvante; el control de la glucemia puede conservarse con insulina sin importar la dieta que suministre.

La pancreatitis aguda y crónica y la insuficiencia pancreática exocrina (EPI) muestran relación estrecha con la diabetes mellitus en perros y gatos. Muchos perros y gatos diabéticos con pancreatitis concurrente toleran dietas con alto contenido de fibra una vez que la pancreatitis a disminuidos mediante el suministro de dietas con bajo contenido de grasa y muy digeribles. Estas dietas también se recomiendan para perros y gatos con EPI (Feldman Edward C., 2000; Monroe, 2010).

17.8 Ejercicio.

El ejercicio afecta tanto a la absorción de la insulina como al uso de la glucosa. Consecuentemente, los niveles de ejercicio deberían ser constantes en cuanto a la actividad prevista para los mismos momentos del día (Monroe, 2010).

El ejercicio desempeña una función importante en el mantenimiento del control de la glucosa al incrementar la pérdida de peso y eliminar la resistencia a la insulina inducida por la obesidad. El ejercicio también tiene un efecto de disminución de la glucosa al incrementar la absorción de insulina en el punto de inyección ya que aumenta el flujo sanguíneo (y por la administración de la insulina) en los músculos ejercitados, estimulando la translocación de los transportadores de glucosa en el

interior de las células musculares y aumento la eficacia de la glucosa (es decir, la capacidad de la hiperglucemia de estimular la disposición de glucosa con concentraciones basales de insulina). La rutina diaria de un perro diabético debe incluir ejercicio, preferiblemente a la misma hora cada día. Se debe evitar ejercicio intenso y esporádico ya que puede causar una hipoglucemia grave. Se debe reducir la dosis de insulina en los perros sometidos a ejercicio intenso de forma esporádico los días que se prevea un incremento de ejercicio. La reducción de la dosis de insulina requerida para prevenir una hipoglucemia es variable y se determina por el sistema de ensayo y error. Se recomienda reducir la dosis de insulina inicialmente en un 50% y realizar los posteriores ajustes según se presente una hipoglucemia sintomática y según la intensidad de la poliuria y polidipsia que se desarrolla 24 a 48 horas siguientes. Además, los dueños deben conocer los signos de hipoglucemia y contar con una fuente de glucosa de disponibilidad rápida para el perro si presenta alguno de estos signos (Nelson R. W., 2007; Richard W. Nelson, 2010; Edward C. Feldman R. W., 2000).

18 CURVA DE GLUCOSA EN SANGRE.

Es necesario un ajuste en la terapia de insulina después de revisar el historial clínico, examen físico, cambios en el peso corporal y concentración serológica de fructosamina. Se debe realizar una curva de glucosa como una guía para realizar el ajuste, a menos que los resultados de la glucosa en sangre no sean confiables o irrelevantes debido a estrés, agresión o excitación la curva de glucosa es un método para realizar un ajuste en la terapia de insulina. La curva de glucosa es obligatoria para la regulación inicial el perro diabético y muy necesario en el paciente con persistencia clínica y manifestaciones de hiperglicemia o hipoglucemia. Basándose en la historia clínica, examen físico, peso corporal y concentración de fructosamina para determinar cuándo es necesario realizar una curva de glucosa.

La medición de glucosa cada una a dos horas a través del día permite determinar si la insulina es efectiva así como identificar el punto más bajo de la concentración

de glucosa el pico más alto duración del efecto y severidad de las fluctuaciones de concentración de glucosa en sangre en un individuo en particular. Obtener una o dos lecturas no es relévate para evaluar el efecto de la dosis de la insulina.

Las concentraciones de glucosa se miden comúnmente con analizadores de bolsillo o portables, existen diferencias entre los resultados que arrojan entre las diferentes marcas de analizadores portátiles pero la diferencia es más marcada cuando se comparan con los resultados de analizadores químicos que usan como método de referencia la hexoquinasa. Los resultados de los analizadores de bolsillo son más bajos que aquellos que usan como método de referencia la hexoquinasa y la diferencia en los resultados de glucosa aumenta con la severidad de la hiperglicemia. Este error se debe tener en cuenta cuando se interpretan resultados que se obtiene con medidores portátiles. (Nelson R.W., 2015)

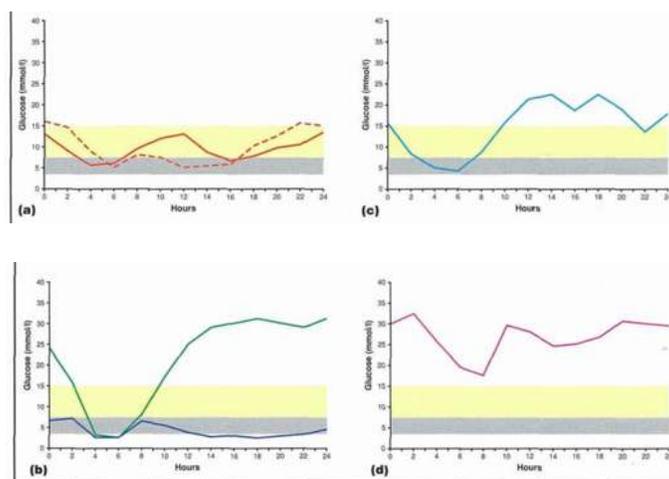


Figura 10. Ejemplos de curvas de glucosa durante 24 horas. Área gris: rango nadir objetivo. Área amarilla: rango aceptable en animales diabeticos tratados.

- ⇒ Control exelente con tanto: administración simple diaria de insulina de duración imediata y dos comidas divididas a partes iguales a las 0 y alas 6 horas (naranja-); o inyección de insulina dos veces al día con comida divididas a partes iguales en los momentos de la inyección (rojo).
- ↳ Sobre dosis de insulina. Esto se dará cuando la dosis no se disminuye para satisfacer la disminución de las necesidades de insulina, como durante la resolución de un trastorno subyacente, remisión diabética y durante el periodo de acumulación de insulina con una duración mayor que el periodo entre inyecciones. En algunos casos de sobredosis (azul) hay más o menos hipoglucemia persistente. Éste es, especialmente, el caso en perros con reservas de combustible limitado (por ejemplo, animales con bajo peso o demacrados). En otros caso (verde) se da un efecto Somogyi (hiperglucemia inducida por insulina). La hipoglucemia importante durante la primera parte del día induce mecanismos compensatorios para oponerse a la acción de la insulina, si las concentraciones de hormonas antagonicas permanecen altas en el siguiente periodo de inyección puede observarse una imagen cofusa de fluctuación drática en el efecto de la dosis de insulona.

- ⇨ Corta duración de la acción de la insulina. La dosis de insulina es apropiada, debido a que el nadir de glucosav está en el rango objetivo, pero este perro sería más apropiado una terapia de dos veces al día o de insulina sería una alternativa inferior que puede mejorar la curva.
- ⇨ Respuesta pobre. Una respuesta como ésta es consecuencia de una administración de insulina insuficiente o de resistencia a la insulina si se recibe una dosis alta (\geq IU/kg por inyección). Las causas incluyen enfermedad concurrente, administración de un fármaco diabetogénico, respuesta Somogyi prolongada, absorción pobre de la insulina, anticuerpos de insulina y uso de insulina no activada u obsoleta. El antagonismo de insulina relacionada con el estrés también debería considerarse, especialmente en gatos hospitalizados (Couto, 2000).

18.1 Técnica de la obtención de la sangre con el glucómetro.

El manejo de la diabetes es complicado, la lectura de la glucosa en sangre puede variar dependiendo de consumo de alimento, ejercicio, estrés y fluctuaciones normales tomando las debidas precauciones como limpieza del área a muestrear con antisépticos locales.

La punción de la oreja normalmente no se utiliza en perros debido a que no tienen la vena marginal en la oreja tan grande como en los gatos. El método usual es la punción de la parte interior del labio superior. Con el perro en de cubito lateral gentilmente levantar el labio superior para exponer la mucosa del labio. Craneal al canino es el punto recomendable para la punción, realizando la debida antisepsia. Otro lugar recomendable es el área de transición de la mucosa a piel a la altura del canino.

Otros sitios de punción son los cojinetes plantares callosidades de las extremidades el área del mentón o cualquier área de la piel. Las tira reactivas funcionan por capilaridad, dependiendo del tipo de glucómetro de deben seguir la instrucciones. (B., 2001)

19. COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES MELLITUS.

En los perros y gatos diabéticos son frecuentes las complicaciones secundarias a la diabetes o su tratamiento e incluyen ceguera y uveítis anterior por la formación de cataratas (perro), neuropatía periférica de las extremidades posteriores que

curso con debilidad, incapacidad para saltar, postura plantígrada y ataxia (Nelson R. W., 2007).

Algunos propietarios dudan en tratar su perro diabético recientemente diagnosticado debido al conocimiento acerca de las complicaciones crónicas experimentadas en pacientes humanos diabéticos y la preocupación de que su mascota tenga un destino similar. Sin embargo, se debería asegurar a los propietarios que los efectos devastadores de la diabetes mellitus humana (por ejemplo, nefropatía, vasculopatía, trastorno coronario arterial) requieren de 10-20 años o más para desarrollarse y, por ello, son poco frecuentes en perros diabéticos. La diabetes mellitus es un trastorno de perros más viejos y, la mayoría no viven más de 5 años desde el momento del diagnóstico (Nelson R. W., 2012).

19.1 Cataratas.

La formación de cataratas es la complicación crónica más frecuente de la diabetes mellitus en los perros. Un estudio retrospectivo de cohortes sobre el desarrollo de cataratas en 132 perros diabéticos atendidos en un hospital reveló la formación de cataratas en el 14% de los perros en el momento del diagnóstico de la diabetes y del 25%, 50%, 75% y 80% de la población de estudio a intervalos del tiempo de 60, 170, 370 y 470 días, respectivamente. Se piensa que la patogenia de la formación de cataratas diabéticas se origina a partir de alteraciones en la relación osmótica dentro del cristalino inducidas por el depósito de sorbitol y fructosa; estos azúcares son potentes agentes hidrófilos que provocan la entrada de agua en el cristalino, causando tumefacción y rotura de las fibras cristalizadas y la formación de cataratas. La formación de cataratas es un proceso irreversible una vez que se inicia y se puede desarrollar con mucha rapidez. Los perros diabéticos mal controlados y con problemas de amplias ocasiones de la glucemia parecen presentar un riesgo especialmente elevado de formación de cataratas. La ceguera se puede resolver extirpando el cristalino anómalo. La visión se restablece en aproximadamente el 75 a 80% de los perros diabéticos sometidos a una operación de cataratas. Los

factores que afectan al éxito de la intervención quirúrgica incluyendo el grado de control glucémico y si existe enfermedad retiniana o uveítis inducida por el cristalino (Nelson, 2007; Monroe, 2010).

Las cataratas constituyen la complicación a largo plazo más frecuentemente y una de la mayor importancia de la diabetes mellitus en perros, pero rara en gatos. La incidencia de cataratas en perros diabéticos es alta porque muchos de esos pacientes tienen hiperglucemia grave a pesar del tratamiento con insulina. Se cree que la patogénesis de la formación de cataratas de origen diabético está vinculada con las relaciones osmóticas alteradas del cristalino. La formación de cataratas es un proceso irreversible una vez que empieza y su aparición puede progresar de visión normal a ceguera en el transcurso de días a meses. El propietario de una mascota diabética debe estar enterado de la alta probabilidad de formación de cataratas. El control adecuado de la glucemia disminuye dicha probabilidad, en tanto la ceguera debida a cataratas reduce la necesidad de control estricto de la glucemia (Feldman Edward C., 2000).



Figura 11. Ojo de una perra de 9 años de edad la diabetes mellitus que ha llevado a cataratas maduras (Nelson R. W., 2015).

Las cataratas son irreversibles y pueden progresar muy rápidamente. Al rededor del 30% de los perros diabéticos ya han reducido la visión en la presentación. Las cataratas se desarrollan dentro de 5 a 6 semanas después del diagnóstico en la mayoría de los perros diabéticos y, por 16 meses, aproximadamente el 80% tendrá la formación de cataratas significativa. Es importante destacar que, el riesgo de desarrollo de cataratas parece no estar relacionado con el nivel de la hipoglucemia, pero aumenta con la edad. Por lo tanto la manipulación dietética no es probable que influir en la tasa o la gravedad de desarrollo de cataratas en perros diabéticos (Pibot P. B. V., 2008).

19.2 Uveítis inducida por el cristalino.

Durante la embriogenia, el cristalino se forma en el interior de su propia cápsula y sus proteínas estructurales no se exponen al sistema inmunitario; en consecuencia, no se crea una tolerancia inmunológica a las proteínas del cristalino. Durante la formación y reabsorción de las cataratas, las proteínas del cristalino se exponen al sistema inmunológico ocular local, lo que causa la inflamación y uveítis. La uveítis que surge asociada a una catarata hipermadura en reabsorción puede reducir el éxito de la cirugía de catarata y se debe controlar antes de la intervención. El tratamiento de la uveítis inducida por el cristalino se centra en la reducción de la inflamación y la prevención de posteriores lesiones intraoculares. Los corticoides oftálmicos tópicos son los fármacos más utilizados para controlar la inflamación ocular. Sin embargo, la absorción sistemática de los corticosteroides por vía tópica puede provocar antagonismo de la insulina e interferir así en el control glucémico de la diabetes, especialmente en las razas miniatura. Una alternativa es la administración tópica de anti inflamatorio no esteroideo (por ejemplo flurbiprofeno al 0,03%) o ciclosporina (Nelson R. W., 2007; Feldman Edward C., 2000).

19.3 Retinopatía diabética.

Es una complicación clínica rara en perros y gatos. Hay una correlación estrecha entre retinopatía diabética y control sub óptimo de la glucemia. Los microaneurismas, las hemorragias y los capilares varicosos y de derivación pueden observarse con un oftalmoscopio. Los cambios histológicos incluyen aumentar el grosor de la membrana basal capilar, pérdida de pericitos, derivaciones capilares y microaneurismas. Se cree que los cambios histológicos se originan por isquemia retiniana. Los factores que disminuyen el flujo sanguíneo en la retina incluyen viscosidad sanguínea aumentada, sedimentaciones y agregación de eritrocitos, aumento de las concentraciones de fibrinógeno y fibrinólisis disminuida. Por desgracia la aparición rápida de cataratas suele inhibir la capacidad para valorar la retina en perros con diabetes mellitus. Debido a la incidencia alta de formación de cataratas, siempre deben valorarse las retinas de las mascotas diabéticas recién diagnosticadas para asegurarse de que hay función normal y que no hay enfermedad visible a simple vista por si en el futuro se forman cataratas y se volvieran necesaria la extirpación subsecuente del cristalino. También puede usarse un electrorretinograma para valorar la función de la retina antes de una intervención quirúrgica por cataratas (Feldman Edward C., 2000; Couto, 2000).

19.4 Neuropatía diabética.

La neuropatía diabética es la complicación crónica más frecuente de la diabetes en los gatos, con una prevalencia de aproximadamente el 10% de los gatos con DMID, aunque no se suele observar en los perros (Nelson R. W. , 2007).

La neuropatía subclínica quizá sea más frecuente que la grave, la cual provoca signos clínicos. Los signos clínicos que apoyan un neuropatía coexistente en perros y gatos diabéticos incluyen debilidad, flexión hacia adelante en la articulación metatarsofalángica y metarcarpofalángica, atrofia muscular, reflejos deprimidos de las extremidades y déficit en pruebas de acción postural. En los perros es

principalmente una polineuropatía distal, caracterizada por desmielización y remielización en segmentos, además de degeneración y regeneración axónica. Las pruebas fisiológicas pueden revelar potenciales de fibrilación y ondas agudas positivas, lo que sugiere musculo desnervado y, en ocasiones, potencial de fasciculación y descargas inusuales de alta frecuencia. Las velocidades de conducción de nervios motores y sensitivos también están disminuidos (Feldman Edward C., 2000; Couto, 2000).

19.5 Nefropatía diabética.

Aunque en ocasiones se ha informado en perros, su identificación clínica parece ser baja. Los datos histológicos congruentes con nefropatía de origen diabético incluyen glomerulopatía membranosa con fisión de los procesos podálicos, engrosamiento de la membrana basal glomerular y tubular, aumento del material de la matriz mensajal, presencia de depósitos subendoteliales, fibrosis glomerular y glomerulosclerosis. Se desconoce el mecanismo patológico de la nefropatía diabética, pero es probable que se origine por varias causas. La anormalidad inicial puede ser hipertensión intraglomerular crónica e hipertensión renal inducida por hiperglucemia crónica. La presión glomerular aumentada origina depósito de proteínas en el mesangio. La expansión mesengial a la postre invade el espacio subendotelial y a la luz capilar glomerular, lo que produce una declinación del flujo sanguíneo y de la filtración glomerulares y, por último, da pie a glomerulosclerosis e insuficiencia renal.

Los signos clínicos dependen de la gravedad de la glomerulosclerosis y de la capacidad funcional de los riñones para excretar desechos metabólicos. Al principio, la nefropatía diabética se manifiesta como proteinuria grave, principalmente albumina, debida a la función glomerular. A medida que progresa los cambios glomerulares, la filtración glomerular se altera de manera progresiva, lo que origina azoemia y a la postre uremia. La fibrosis grave de los glomérulos origina insuficiencia renal oligúrica y, más tarde, anúrica. No hay tratamiento específico

para la nefropatía para la nefropatía diabética además del control metabólico meticuloso del estado diabético, tratamiento médico conservador de la insuficiencia renal y control de la hipertensión sistémica. La progresión de la glomerulosclerosis se relaciona con el grado de control de la glucemia. Parece haber un decremento definido en la incidencia de los cambios micro vasculares glomerulares, con mejoría del control de la glucemia (Feldman Edward C., 2000).

19.6 Hipertensión sistemática.

La diabetes mellitus y la hipertensión coexisten frecuentemente en perros. En un estudio reciente, la prevalencia de hipertensión era del 46% en 50 perros diabéticos tratados con insulina, y la hipertensión se definió como sistólica, diastólica o presión de sangre media mayor de 160, 100 y 120 mmHg, respectivamente. El desarrollo de la hipertensión se asocia con la duración de la diabetes y un aumento del ratio albúmina: creatinina en orina. La presión sanguínea media y diastólica era más alta en perros con una duración más prolongada del trastorno. No se identificó correlación entre el control de la glucemia y la presión sanguínea. Los posibles mecanismos asociados con la hipertensión en perros diabéticos incluyen: metabolismo de lípidos perturbado conllevando conformidad vascular reducida, hiperfiltración glomerular generalidad, o microangiopatía inmunomediada que afecta las membranas de base. El tratamiento de la hipertensión debería iniciarse si la presión de la sangre sistólica es ≥ 160 mmHg (Nelson R. W., 2012).

19.7 Enfermedad concurrente.

Los trastornos concurrentes y la administración de fármacos antagonistas a la insulina se identifican frecuentemente en el perro con diabetes mellitus recientemente diagnosticada. Ambas pueden interferir en el metabolismo de la insulina (problema del prerreceptor) y la respuesta del tejido a la insulina, como consecuencia de un número reducido de receptores de insulina en la superficie de

la membrana celular y alteraciones de la afinidad vinculante del receptor de insulina (problema del receptor). También puede dañar uno o varios pasos postreceptores responsables de la actividad de los sistemas de transporte de la glucosa.

Estos problemas pueden conllevar una resistencia a la insulina que pueda ser leve a fácilmente superable mediante el aumento de la dosis de insulina; o puede ser grave, causando una hiperglucemia sostenida y remarcada independientemente del tipo y de la dosis de la insulina administrada. Algunas causas de la resistencia a la insulina aparecen fácilmente en el momento en que se diagnostica la diabetes mellitus, por ejemplo, obesidad y la administración de fármacos antagonistas a la insulina (por ejemplo, glucocorticoides), y pueden tratarse fácilmente (Nelson R. W.,2012).

Los perros diabéticos tratados tienen una probabilidad similar de supervivencia en comparación con los perros no diabéticos de la misma edad y sexo, aunque el riesgo de muerte que ocurre es mayor durante los primeros 6 meses de tratamiento. La mayoría de los perros diabéticos son de mediana edad y mayores, y son propensos a las enfermedades que comúnmente afectan a este grupo de edad. En consecuencia, muchos sufren problemas concurrentes que necesitan ser administrados en combinación con la diabetes. Para los perros diabéticos que reciben tratamiento con insulina, las necesidades nutricionales de cualquier enfermedad concurrente pueden necesitar tomar precedencia sobre el tratamiento dietético para la diabetes. Independientemente de la dieta, el control glucémico puede todavía suele ser mantenida con la terapia de insulina exógena.

Si la enfermedad concurre provoca inapetencia transitoria, generalmente es aconsejable administrar la mitad de la dosis habitual de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. Los perros diabéticos con una disminución del apetito, a menudo comen si son alimentos muy apetecibles por su propietario alimentando a mano. Si hay una enfermedad concurrente más severa que causa inapetencia prolongada, perros diabéticos deben ser hospitalizados para seguimiento de la concentración de glucosa en sangre y el tratamiento con una preparación de insulina

de acción rápida y fluidos intravenosos suplementando con glucosa y potasio (Pibot P. B. V., 2008)

20. CONCLUSIONES

La diabetes mellitus es una enfermedad endocrina que se caracteriza por la falta de producción de insulina, esto puede ser consecuencia de la ausencia total o parcial de las células beta del páncreas, dando como resultado una alta concentración de glucosa en sangre.

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica, que se diagnóstica generalmente en un estado agudo de la enfermedad que pone en riesgo la vida del paciente. Es común que se relacione o se encuentre asociada con otra enfermedad, la dificultad de diagnóstico de manera temprana se debe a lo asintomático de la enfermedad en dicho estado. La diabetes mellitus por sus signos tempranos pocas veces es detectada. Los signos clínicos pueden pasar desapercibidos y si la enfermedad no se detecta sigue su curso la cual se desarrollara irremediablemente una diabetes mellitus, con la rapidez que se desarrolle la enfermedad dependerá de los factores que hemos mencionado en este trabajo (raza, sexo, edad, alimentación etc.).

Teniendo como consideración los antecedentes mencionados una buena estrategia para prevenir o detectar a tiempo este problema, una revisión específica con uno o varios métodos.

El tratamiento con insulina debe ser realizado después de la prueba de la curva de glucosa para determinar la cantidad exacta a administrar así como el tipo de insulina.

El tratamiento debe ser integral mediante el uso de diferentes pruebas que nos confirmen el diagnóstico de diabetes mellitus. La alimentación debe estar enfocada en mantener bajo los niveles de glucosa y grasa en la dieta y la actividad física moderada para evitar la obesidad en el paciente.

Lo más importante es concientizar al propietario del paciente que la diabetes mellitus es una enfermedad que no se cura y el tratamiento consiste en procurar una mejor calidad de vida al perro y que facilite el control de la enfermedad en casa.

21. BIBLIOGRAFIA

- A., J. A. (2001). Hormonas pancreaticas. *Endocrinología* . Madrid: Médica Panamericana. P.p 1-13
- Archer, J. (2012). Analisis de orina. *Manual de diagnóstico de laboratorio en pequeños animales* . Barcelona: EDICIONES. P.p 209-235
- B., D. (Agosto de 2001). [Consulta en linea: 28 de marzo 2015]
<http://www.petdiabetes.com/pdor/newprick.html>.
- Couto, R. W. (2000). Enfermedades del páncreas endocrino. *Medicina interna de animales pequeños*. Buenos Aires Republica Argentina: INTER-MEDICA. P.p 728-824
- Cunningham, J. G. (2005). *Fisiología Veterinaria* (Tercera Edición ed.). Madrid España: Elsevier. P.p 360-372
- Else., J. W. (2012). *Library of veterinary practice digestive disease in the dog and cat*. Royal school of veterinary studies.
- Eurell Joann, F. B. (2006). *Texbook Of Veterinary Histology Dellmanns*. Blackwell. P.p 316-318
- Fausi, B. K. (2010). *Harrison Medicina Interna*. España: McGraw-Hill Interamericana. P.p 306-307
- Feldman Edward C., N. R. (2000). Diabetes mellitus. *Endocrinologia y reproducción en perros y gatos*. Philadelphia, Pennsylvania: Mc GRAW-HILL INTERAMERICANA. P.p 370-458
- Getty,R. (1959) Sisson yGrossman anatomia de los Animales *domésticos*. Philadelphia: ELSEVIER MASSON. P.p 1742- 1745
- Getty, R. (1982). *Sisson y Grossman Anatomia de los Animales Domésticos*. ELSEVIER MASSON. P.p 1688-1698
- Guyton Arthur C., H. J. (2001). Diabetes mellitus. *Tratado de la fisiología medica*. Mc Graw-Hill Interamericana. P.p 1075-1079
- Hall Edgard J., G. A. (2012). Evaluación laboratorial de la enfermedad. *Manual de diagnóstico de laboratorio en pequeños animales*. Barcelona: EDICIONES. P.p 259-290
- Kooistra Hans S., A. R. (2011). *Edocrinología de Perro y Gatos*. ELSEVIER MASSON. P.p 117-125

- Herrtage, M. (24 de julio de 2009). Proceedings of the 34th world small animal veterinary congress WSAVA 2009. *New Strategies In The Managment Of Canine Diabetes Mellitus*. Sao Paulo , Brazil.
- Hill Richard W., W. A. (2012). *ANIMAL PHYSIOLOGY*. Massachusetts: Sinauer Associates Inc. Publishers. P.p 419-430
- Hoenig, M. (07 de Diciembre de 2005). [Consulta en línea: 15 de abril 2015] *American College of Veterinary Pathologists*. Obtenido de www.acvp.org: www.acvp.org
- K.M. Dyce, W. S. (2010). *Textbook of Veterinary Anatomy*. St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier. P.p 222-223
- Knottenbelt, C. (2012). Evaluación de laboratorio de la Hiperglucemia e hipoglucemia. *Manual diagnóstico de laboratorio en pequeños animales*. Barcelona: EDICIONES. P.p 268-271
- Kooistra Hans S., R. A. (2009). *Endocrinología clínica de perro y gatos*. gen roca. P.p 220.-230
- Kuehnel, W. (2003). *Color Atlas of Cytology, and Mocosopic Anatomy*. Thieme Stuttgart. New York. P.p 268-271
- Kumari V, Heese K. (2010 Septiembre de10). [Consulta en línea: 15 de julio 2015] open biochem J. openi.nlm.gov/detailedresult.php
- Lamson, M. A., A. Racz S. W. Cuhman. (2001 Febrero de 02). [Consulta en línea:15 de Julio 2015] Insulin regulated movement of GLUT 4. weill.cornell.edu/biochem/mcgraw/insulin-regulated.html
- Leroy J., A. R. (1999). Diabetes mellitus, *EMC VETERINARIA* (Tomo 3 ed.). PARIS FRANCIA: Elsevier. P.p E-E 900
- Lovera, C. D., Phillips, C. R., & Cabezón, J. C. (2002). *Diabetes Mellitus En Perros: Tecnicas De Diagnóstico*. Santiago de Chile: MONOGRAFÍA. P.p 31-39
- Macarton, P. (1990). Pancreas endocrino. *Anatomia e histologia patologica especial de los mamíferos domesticos*. ESPAÑA: INTERAMERICANA Mc GRAW-HILL. P.p 244
- Malcolm E. Miller, H. E. (2013). *Miller´s Anatomy of the Dog*. St. Louis, Missouri: ELSEVIER SAUDERS.
- Monroe, W. E. (2010). Diabetes mellitus canina. *KIRK Terapéutica veterinaria actual XIV*. Barcelona España: ELSEVIER. P.p 196-199

- Mooney Carmel T., P. M. (2004). Hormonal reference ranges and protocols. *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*. Londres Inglaterra: BSAVA. P.p 112-128
- Muallem, M. G. (01/01//2012). Physiology of Duct Secretion. *American Physiological Reviews American Physiological society aps*, 38,74.
- Muñiz Ana. (2014 de Octubre 17). [Consulta en línea: 02 de Septiembre 2015]. Existen diferencias entre cetosis y cetoácidos. <http://megustaestarbien.com>
- Nelson, R. W. (2007). Diabetes mellitus. *Tratado de Medicina Interna* .
- Nelson, R. W. (2010). *TEXTBOOK OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE*. ST. LOUIS MISSOURI: ELSEVIER.
- Nelson, R. W. (2012). Diabetes mellitus canina. *Manual de endocrinología en pequeños animales*. Barcelona España: EDICIONES. P.p 163-185
- Nelson, R. W. (2015). Canine diabetes mellitus. *Canine and Feline endocrinology*. St. Louis Missouri: ELSEVIER. P.p 213-257
- Pibot P., B. V. (31 de Marzo de 2008). *Enciclopedia de la Nutrición Clínica Canina*. Obtenido de Diabetes Mellitus: Estrategias Nutricionales. P.p 1-12
- Pibot P., B. V. (11 de Febrero de 2008). *Enciclopedia de la Nutrición Clínica canina*. Obtenido de El papel de la nutrición en la patogénesis y el tratamiento de los trastornos pancreática exocrina. P.p 1-4
- OZO, Policlínica Veterinaria. (2010 Noviembre 14). [Consulta en línea: 10 de Junio 2015]. Pancreatitis en perros. veterinariaozo.blogspot.mx.
- Reece, W. O. (2009). *Functional Anatomy and Physiology of Domestic Animals* . Ames, Iowa: WILEY-BLACKWELL. P.p 174-175
- Nelson Richard W., C. G. (2010). Enfermedades del páncreas endocrino. *Medicina interna de pequeños animales*. Barcelona España: ELSEVIER. P.p 764-785
- Nelson Ricard W., C. G. (2010). Diabetes mellitus canino. *Medicina interna de pequeños animales*. BARCELONA ESPAÑA: ELSEVIER. P.p 798-810
- Sodikoff, C. H. (2001). Insulina. *Pruebas diagnosticas y de laboratorio en pequeños animales*. España: Harcourt. P.p 23
- Squires, R. A. (2012). Evaluación laboratorial de las alteraciones renales. *Manual de diagnostico de laboratorio en pequeños animales*. Barcelona: EDICIONES. P.p 237-256

- Stephen J. Ettinger, E. C. (2007). Diabetes mellitus. *Tratado de Medicina Interna Veterinaria*. Madrid España: Elsevier. P.p 1563-1590
- Tvedten, M. D. (2004). Trastornos urinarios. *Diagnostico Clinicopatologico*. Buenos Aires Argentina: SA.I.CI. P.p 136-186
- Villiers, E. (2012). Introducción a la hematología. *Manual de diagnostico de laboratorio en pequeños animales*. Barcelona: EDICIONES. P.p 33-46