

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICO VETERINARIAS



Presencia de diabetes en perros mayores de 7 años con sobrepeso e índice de condición corporal mayor a 4

Por:

GRISELDA ARROYO PORTILLO

TESIS

Presentada como requisito parcial para obtener el título de:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Torreón, Coahuila, México
Mayo 2019

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICO VETERINARIAS

Presencia de diabetes en perros mayores de 7 años con sobrepeso e índice de condición corporal mayor a 4

Por:

GRISELDA ARROYO PORTILLO

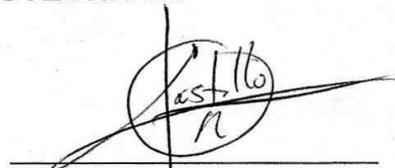
TESIS

Que se somete a la consideración del H. Jurado Examinador como requisito parcial para obtener el título de:

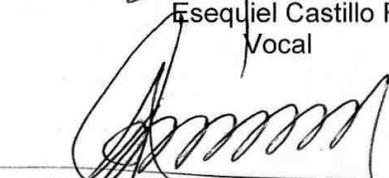
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Aprobada por:


José Luis Francisco Sandoval Elías
Presidente


Esequiel Castillo Romero
Vocal


Diana Elizabeth Salazar Nevárez
Vocal


Jesús Alfonso Amaya González
Vocal Suplente


MVZ. J. GUADALUPE RODRÍGUEZ MARTÍNEZ
Coordinador de la División Regional de Ciencia Animal



Torreón, Coahuila, México
Mayo 2019

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICO VETERINARIAS

Presencia de diabetes en perros mayores de 7 años con sobrepeso e índice de
condición corporal mayor a 4

Por:

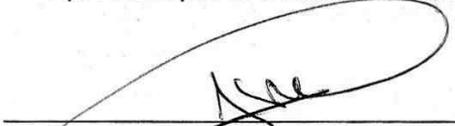
GRISELDA ARROYO PORTILLO

TESIS

Presentada como requisito parcial para obtener el título de:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

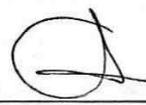
Aprobada por el Comité de Asesoría:



José Luis Francisco Sandoval Elías
Asesor Principal



Esequiel Castillo Romero
Coasesor



Diana Elizabeth Salazar Nevárez
Coasesor



MVZ. J. GUADALUPE RODRÍGUEZ MARTÍNEZ
Coordinador de la División Regional de Ciencia Animal

Torreón, Coahuila, México
Mayo 2019



AGRADECIMIENTOS

A Dios Nuestro Señor, Por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

A Mi Alma Terra Mater, Por enseñarme lo que es un segundo hogar lejos de mi familia, por enseñarme tantas cosas estos 5 años, por darme a los mejores amigos y maestros, gracias por el aprendizaje para tener un mejor futuro en mi carrera profesional.

A Mis Asesores, M.C: José Luis fco. Sandoval Elías, dra. Ilda Graciela Fernández García y M.C Esequiel Castillo Romero, por el apoyo que me brindaron durante mi estancia en la universidad y por su ayuda para llevar a cabo la presente tesis.

A Mis Amigos, Luis Francisco, Víctor, Aldo Yair y Evelyn por estar siempre conmigo en las buenas y en las malas durante mi camino por nuestra alma terra mater, por ser los compañeros de clase y de la vida. ¡Los quiero mucho!

DEDICATORIA

A Mis Padres, Juan Arroyo García y Eufracia Portillo Lozano por haberme dado la vida y por ser mis pilares durante toda mi educación, a pesar de las bajas y altas nunca me dejaron sola, gracias por todos sus consejos, por ser mis mejores guías en mi camino, por enseñarme valores y ser una mujer de bien, gracias por todo el sacrificio que hicieron para verme triunfar en la vida GRACIAS PAPAS.

A Mi Comadre Y Hermana, Ana Carolina Arroyo Portillo Gracias por todo el apoyo durante estos 5 años de mi carrera porque si no hubiera sido por todo tu amor, cariño, consejos y apoyo no hubiera podido concluir mi más grande sueño, por todo lo que te sacrificaste para verme salir adelante GRACIAS HERMANA

A Mis Hermanos, Ma. Guadalupe, Juan y Luis Miguel por su amor y cariño este tiempo que no estuve cerca y nunca me dejaron sola, por todos sus consejos los amo, son los mejores hermanos que la vida me pudo dar.

A Mis Abuelos, María Lozano Ambris Y Aurelio Portillo Zepeda por todo su amor y cariño, a pesar que durante mi carrera partieron a un mejor lugar me apoyaron mucho los amo y siempre estarán en mi corazón.

RESUMEN

La diabetes es uno de los problemas más comunes que se presentan en endocrinología en perros y puede llegar a ser mortal si no se trata correctamente. Se realizó el presente estudio de trabajo para determinar la presencia de diabetes en perros mayores de 7 años con un índice de condición corporal ≥ 4 en Torreón, Coahuila, por medio de un muestreo sanguíneo y urinario, el cual se realizó durante los meses de mayo a agosto del 2018. Se muestrearon 100 perros al azar de diferentes razas. Los parámetros para la toma de muestras fueron los siguientes: historia clínica, edad, sexo, alimentación. La muestra de sangre se tomó haciendo una punción en la parte interna del labio superior aplicándola en un sistema para la determinación de glucosa con un glucómetro portátil y la muestra de orina se tomó por cistocentesis que consiste en hacer una punción en vejiga a través de la pared abdominal para determinar glucosa con tiras, el muestreo de orina solo se le realizó a los perros que presentaron niveles superiores a 200 mg/dl de glucosa en orina. Los resultados que se obtuvieron mediante glucometría, fueron los siguientes: 70% normo glucémicos, con rangos de 80 a 160 mg/dl en sangre, 14% hipoglucémicos con rangos de 41 a 78 mg/dl en sangre a los cuales se le sugirió llevarse a una revisión en general y un 16% de hiperglucémicos con rangos de 179 a 563 mg/dl, a estos perros que en sangre mostraron hiperglucemia se les tomó de muestra de orina para ver cuántos de ellos salían con glucosa en orina, Al observar los valores de frecuencias y relaciones de niveles de hiperglucemia solo 2 de ellos salieron con glucosa en orina, dándonos como diagnóstico a diabetes. Se concluye que la presencia de diabetes en perros mayores de 7 años en Torreón si es frecuente en perros con sobrepeso e índice de condición corporal ≥ 4 , se recomienda realizar nuevamente el experimento tomando en cuenta 8 horas mínimo de ayuno y algunos otros exámenes para que nos de mejores resultados y las mediciones no salgan alteradas ya que algunos de los perros muestreados no tenían un ayuno y en las mediciones salían valores elevados.

Palabras clave: Diabetes mellitus, Caninos, Insulina, Glucosa.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	i
DEDICATORIA	ii
RESUMEN	iii
1. Introducción	1
Hipótesis	3
Objetivo general	3
Objetivos específicos	3
2. Revisión de literatura	4
2.1 Páncreas	4
Figura 1	5
2.2 Insulina	5
Tabla 1.	6
2.3 Acciones metabólicas	7
Tabla 2.	8
2.4 Glucagón	8
2.5 Somatostatina	9
2.6 polipéptidos pancreáticos	100
3. Epidemiología	10
4. Etiología	11
4.1 Clasificación y causas	11
4.1.1 Diabetes tipo 1 de IDDM en perros	11
4.1.2 Diabetes NIDDM tipo 2	12
4.2 Diabetes secundaria	12
4.3 Diabetes juvenil canina	12
4.4 Asociación entre diabetes y pancreatitis	12
4.5 Factores genéticos en la diabetes	13
4.6 Anticuerpos anti insulínicos	14
4.7 Insulinorresistencia	15
4.7.1 Obesidad inducida a la resistencia de insulina en perros	15
4.7.2 Diabetes asociada a diestro y gestación	16
4.7.3 Diabetes con hiperadrenocorticismo o síndrome de Cushing	18

5. Fisiopatología De La Diabetes Canina	19
5.1 Diabetes insulino dependiente	19
Figura 2	22
5.1.1 Signos clínicos de la diabetes no cetónica o no complicada	22
5.1.2 Hallazgos durante la exploración física	22
5.1.3 Establecimiento del diagnóstico de diabetes	23
5.1.4 Tratamiento para diabetes no cetónica	24
5.2 Drogas hipoglucemiantes orales	25
5.3 Coma hiperosmolar no cetoacidótico	25
6. Manejo de las complicaciones crónicas de la diabetes	26
6.1 Hipoglucemia	26
6.2 Hiperglucemia	27
Figura 3	28
6.3 Cataratas	28
6.4 Cetoacidosis diabética (CAD)	29
6.4.1 Tratamiento	30
6.4.2 Potasio	31
6.4.3. Fosforo	32
6.4.4. Magnesio	32
6.4.5. Terapia de bicarbonato para cetoacidosis diabética	33
6.5 Terapia de insulina	33
6.5.1 Tasa de infusión constante de insulina regular	33
6.5.2 Administración de insulina regular cada hora	34
7. Tipos de insulina	34
7.1.1 Insulina Bovina y Porcina	34
7.1.2 Insulina Zinc-cristalina	34
7.1.3 Insulina Zinc-protamina	35
7.1.4 Insulina isofónica NPH (Neutral protarine Hagedorn)	35
7.1.5 Insulinas lentas (suspensiones de insulina Zinc)	36
7.1.6 Insulina semilenta	37
7.1.7 Insulina ultra lenta	37
7.2 Factores que afectan el tiempo de absorción	37

7.3 Interacción con otras drogas	38
7.4 Hiperglucemia inducida por insulina: fenómeno de Somogyi.....	38
7.5 La curva de la glucosa sanguínea	39
7.5.1 Interpretación de la curva de la glucosa	40
8. Tratamiento Nutritivo De La Diabetes	41
9. Materiales Y Métodos	43
9.1 Descripción del área de trabajo	43
9.2 Selección de caninos	43
9.3 Material	43
9.3 Método	44
10.- Variables a Evaluar	46
Tabla 3.	46
11. Análisis estadístico	47
Tabla 4.	47
Tabla 5.	48
12. Resultados	49
Grafica 1.	51
Grafica 2.	52
Grafica 3.	52
Grafica 4.	53
Grafica 5.	53
Grafica 6.	54
Grafica 7.	54
13. Discusión.....	55
14. CONCLUSIÓN.....	58
15. LITERATURA CITADA	60

1. Introducción

Históricamente, los perros han desempeñado un papel fundamental en nuestra comprensión de la fisiopatología y el tratamiento de la diabetes mellitus. En 1889, se descubrió que al eliminar el páncreas de perros sanos producía poliuria y polidipsia. Se observó entonces que se había creado un animal con diabetes, y concluyeron correctamente que el páncreas debe secretar insulina que permite al cuerpo utilizar la glucosa (Catchpole *et al.*, 2005; Catchpole *et al.*, 2013).

La diabetes es una enfermedad metabólica que no solo afecta a los humanos, sino que también está presente en las mascotas, se caracteriza por niveles elevados de glucosa plasmática; con sintomatología clínica similar al compararla con las personas. La diabetes tipo 1 parece ser la forma más común de diabetes en perros, y se caracteriza por la destrucción pancreática de células β que conduce a una deficiencia absoluta de insulina (Andrade *et al.*, 2017; Feldman *et al.*, 2015; Ettinger *et al.*, 2017).

Los signos clínicos de la Diabetes en los perros son similares a los que se presentan en los humanos; poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida repentina de peso corporal, aunque estos signos no son específicos de la Diabetes; por lo general los síntomas clínicos antes mencionados se desarrollan hasta que los niveles de glucosa en la sangre alcanzan los niveles de 180-220 mg/dl; adicionalmente provoca glucosuria y hemoglobina glucosilada, arriba de 6.5 (Ettinger *et al.*, 2017). Es un trastorno crónico en el que la capacidad del cuerpo para producir o responder a la hormona insulina se ve afectada, lo que resulta en un metabolismo anormal de

los carbohidratos y niveles elevados de glucosa en la sangre y la orina (Feldman *et al.*, 2015).

La incidencia aumenta principalmente por la obesidad, la gestación, el cuerpo lúteo persistente y la fase del diestro en humanos y animales. La Diabetes es una de las enfermedades metabólicas comunes y prominentes que se han diagnosticado en la familia canina y felina después de los seres humanos. Las características clínicas descritas e investigadas rara vez se observan en otros animales domésticos grandes como el caballo, el ganado, el búfalo, el cerdo y otros pequeños rumiantes (Niaz *et al.*, 2018). Se cree que la principal característica clínica de la Diabetes es la falla de las células beta para producir insulina suficiente para la ruta metabólica de los organismos del cuerpo. El comienzo engañoso de Diabetes depende de diferentes factores: (a) Disminución de la síntesis de insulina, (b) reducción de la sensibilidad de las células u órganos diana a la insulina, y (c) síntesis excesiva de otras hormonas y medicamentos confiables esos son los responsables de inducir Diabetes (Ettinger y Feldman, 2007; Nelson y Couto, 2008).

Hipótesis

Los perros mayores de 7 años de edad con sobrepeso pueden llegar a desarrollar algún tipo de diabetes.

Objetivo general

Determinar la presencia de diabetes en perros mayores de 7 años con sobrepeso.

Objetivos específicos

Determinar la presencia de glucosa en sangre por punción del labio

Determinar la presencia de glucosa en orina en perros que salgan con niveles mayores a 250 mg/dl de glucosa en sangre

2. Revisión de literatura

2.1 Páncreas

El páncreas es un órgano situado en el abdomen craneal, en estrecho contacto con el estómago, hígado y duodeno. Presenta dos lóbulos: izquierdo y derecho, que se encuentran unidos por un cuerpo. El lóbulo pancreático izquierdo se encuentra caudal a la curvatura mayor del estómago, mientras que el derecho se sitúa medial y a lo largo del duodeno descendente. El cuerpo del páncreas se encuentra en el área más craneal del duodeno, cerca del píloro, caudal a la vena porta (Horst y Hans, 2011). En el perro, el páncreas desemboca en el duodeno por medio del conducto pancreático que se abre en la papila duodenal mayor y el conducto pancreático accesorio que se abre en la papila duodenal menor. En algunos perros puede presentarse solo el ducto pancreático accesorio, que es el más grande de los dos (Muñoz, 2015).

El páncreas endocrino también posee células, los llamados islotes de Langerhans, que representan alrededor del 1 a 2% de la glándula, estas son inervadas por fibras simpáticas y parasimpáticas que influyen en la liberación hormonal, produciendo hormonas como insulina y glucagón. En los animales jóvenes los islotes comprometen cerca del 5% del volumen del páncreas y en adultos el 1 - 2% (Shields *et al.*, 2015).

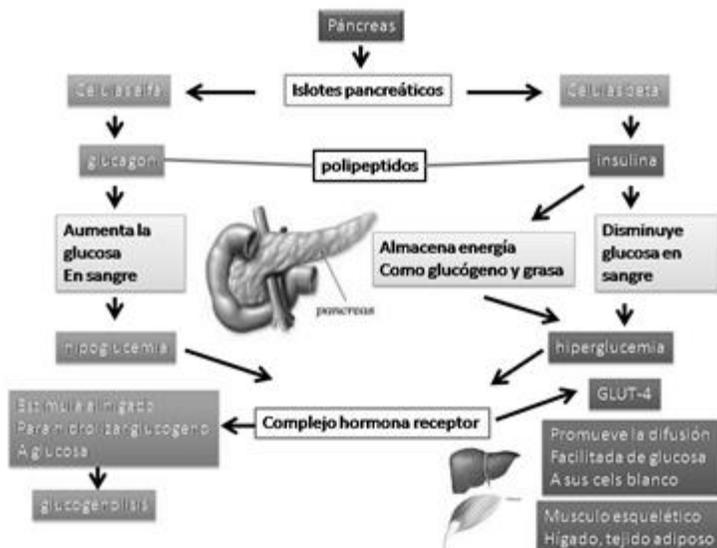


Figura 1.

Control de la glucosa para un buen funcionamiento.

2.2 Insulina

La insulina es una hormona producida por una glándula denominada páncreas. La insulina ayuda a que los azúcares obtenidos a partir del alimento que ingerimos lleguen a las células del organismo para suministrar energía. Es la hormona "anabólica" por excelencia; es decir, permite disponer a las células del aporte necesario de glucosa para los procesos de síntesis con gasto de energía, que luego por glucólisis y respiración celular se obtendrá la energía necesaria en forma de ATP para dichos procesos. Es una de las 2 hormonas que produce el Páncreas junto con el glucagón (al contrario de la insulina, cuando el nivel de glucosa disminuye es liberado a la sangre). La insulina se produce en el Páncreas en los "Islotes de Langerhans", mediante unas células llamadas Beta. En el islote, se han distinguido, por lo menos cuatro tipos celulares: células alfa: secretoras del glucagón pancreático; Células beta: productoras de insulina, Células D: secretoras

de la somatostatina pancreática, que inhibe a la hormona del crecimiento, la secreción de insulina, glucagón, renina, gastrina, secretina, pepsina, y colecistoquinina. Células PP: secretoras del polipéptido pancreático (Rodríguez, 2003).

Tabla 1.

Porcentaje de secreción de hormonas por las células del páncreas

Células beta	Insulina y amilina	60%
Células alfa	Glucagón	25%
Células delta	Somatostatina	10%
Eritrocitos	5%

La insulina es metabolizada, sobre todo, por el hígado y el riñón (y en menor extensión el músculo y la grasa) mediante la reducción enzimática con la formación de péptidos y aminoácidos. Cerca del 50% de la insulina que alcanza el hígado, siguiendo la vena porta, es destruida y nunca llegará a la circulación general. Es filtrada por los glomérulos y reabsorbida por los túbulos, los cuales también la degradan. La disfunción renal pronunciada parece afectar el grado de depuración de la insulina circulante en mayor extensión que la enfermedad hepática. La degradación hepática de la insulina opera cerca de su capacidad máxima y no puede compensar la menor degradación renal de la hormona. La vida media de la insulina endógena no supera los 10 minutos en los sujetos normales y en pacientes con diabetes no complicada (Plumb, 2010; Cunningham y Klein, 2009).

2.3 Acciones metabólicas

La insulina estimula el transporte de la glucosa desde el medio extracelular al interior de las células, a través de las membranas celulares. Esto ocurre en músculo y tejido adiposo (adipocitos) pero no en hepatocitos y por difusión facilitada. Al penetrar en las células, la glucosa se fosforila inmediatamente por acción de la glucoquinasa o hexoquinasa formándose glucosa-6- fosfato, primer paso obligado del metabolismo. La insulina estimula además la actividad de las enzimas que interviene en la síntesis de glucógeno (sistema glucógenosintetasa) en el músculo, tejido adiposo e hígado, incrementándose la glucogenogénesis, el consumo de glucosa y la glucólisis (Brandan *et al.*, 2006; Cunningham y Klein, 2009).

El aumento de la glucogenogénesis ocurre también por un estímulo que produce la insulina de la actividad y de la síntesis de las enzimas glucoquinasa, piruvatoquinasa y fosfofructoquinasa. En el adipocito, la glucosa, cuyo transporte al medio intracelular fue incrementado por la insulina, se transforma en lípidos, glucógeno, o entra en el proceso glucolítico formando finalmente CO₂. La insulina inhibe también los mecanismos enzimáticos responsables de la gluconeogénesis disminuyéndose así, la producción de glucosa. Ello ocurre principalmente en hígado (hepatocitos). Por todos estos mecanismos metabólicos, el efecto neto de la insulina es de disminución de la glucemia y de inhibición de la glucosuria (Brandan *et al.*, 2006).

Tabla 2.

Acciones metabólicas de la insulina en el organismo.

Hígado	Tejido adiposo	Músculo esquelético
Aumento de la glucólisis	aumento en la absorción de glucosa	aumento en la absorción de glucosa
Aumenta la síntesis de glucógeno	inhibición de la lipólisis	aumentar la síntesis de glucógeno
Reducción de la lisis de glucógeno	Aumento de la liposíntesis	aumentar la glucólisis
Inhibición de la cetogénesis		aumento en la síntesis de proteínas
aumento en la liposíntesis		

2.4 Glucagón

Es un péptido de 29 aminoácidos sintetizado y segregado por las células α del páncreas endocrino. El glucagón actúa como una hormona catabólica utilizada para la movilización de combustible durante periodos de ausencia de esta. La secreción de glucagón e insulina por el páncreas insular depende, en gran medida, de la concentración de glucosa del líquido extracelular. La glucosa tiene un efecto directo en la secreción de glucagón y otro indirecto mediado por insulina. El glucagón aumenta durante el ayuno y el ejercicio, que inducen una caída de la glucemia. Cuando sucede esto, el aumento de glucagón va asociado siempre a una

disminución de la insulina. Por el contrario, cuando la glucemia aumenta, la secreción de glucagón se suprime; este efecto está en gran parte mediado por el incremento en la secreción de insulina, inducida por la hiperglucemia, que inhibe la secreción de glucagón. Hoy se conoce que la glucemia por sí misma tiene un efecto independiente de la insulina sobre la secreción de glucagón (Brandan *et al.*, 2006; Cunningham y Klein, 2009).

2.5 Somatostatina

La somatostatina circula en el plasma preferentemente en dos formas: SS14 (péptido de 14 a.a) y SS28 (SS14 con una extensión de catorce aminoácidos en el segmento N-terminal). SS28 tiene muchas de las acciones de la SS14, pero difiere en potencia y en distribución. Cuando más tarde se sintetizó la molécula lineal, se comprobó que tenía la misma actividad biológica que la forma cíclica. La SS se sintetiza en las células δ de los islotes pancreáticos (5-10 % de las células insulares). Ambos péptidos (SS14 y SS28) proceden de un precursor común (preprosomatostatina), son codificados por el mismo gen, y no son interconvertibles dentro de la circulación. El metabolismo de la somatostatina es rápido y se produce principalmente en el hígado y los riñones. En el páncreas endocrino, la SS inhibe la secreción de insulina, glucagón y polipéptido pancreático por una acción paracrina. También es capaz de autorregularse al inhibir la propia secreción de las células δ (acción autocrina). Además, inhibe la secreción de bicarbonato y enzimas digestivas en el páncreas exocrino. Inhibe la secreción de todos los tipos celulares de los islotes de Langerhans, incluidas las células D. Las células α se ven más afectadas por la acción inhibitoria de la somatostatina que las células β ; por ello, la secreción

de glucagón se ve más afectada por la somatostatina que la secreción de insulina (Cunningham y Klein, 2009).

2.6 polipéptidos pancreáticos

Es un polipéptido de 36 aminoácidos con peso molecular de 4.200 Daltons. Pertenece a una familia de péptidos neuroendocrinos relacionados estructuralmente, que engloba el péptido YY (PYY) y neuropéptido Y (NPY). Es secretado por las células PP o F del islote, más abundantes en la cabeza del páncreas, en la zona más próxima al duodeno, y que deriva ontogénicamente del lóbulo ventral. Se encuentran en la periferia del islote, o en pequeños nidos celulares entre el tejido exocrino. También se sintetiza fuera del páncreas en íleon terminal, colon, recto y sistema nervioso central y periférico. Existe también un incremento plasmático tras la administración de glucosa por vía oral, o tras la hipoglucemia inducida por la insulina, sin embargo, la glucosa endovenosa puede disminuir sus niveles o no producir ninguna variación dependiendo de la duración de la infusión. Respecto a la edad, los niveles de polipéptido pancreático aumentan con la misma. Otros factores que elevan los niveles de polipéptido pancreático son las hormonas gastrointestinales, el estrés y el ejercicio (Brandan *et al.*, 2006; Cunningham y Klein, 2009).

3. Epidemiología

La diabetes hoy en día es más común en perros, con una prevalencia estimada de 0.32%. La diabetes generalmente ocurre en perros de entre 5 y 12 años de edad, y es poco común en menores de 3 años (Feldman *et al.*, 2015; Pérez y Arenas, 2014; Bonagura y Twedt, 2009). Las razas predispuestas a la diabetes

incluyen el Samoyedo, el Terrier Tibetano, Cocker spaniel, Dachshunds, Poodle y el Terrier de Cairn, mientras que otros como el Boxer y el Pastor Alemán parecen menos susceptibles (Ettinger *et al.*, 2017; Feldman *et al.*, 2015; Feldman y Nelson, 2007). En los perros se observa más frecuentemente en hembras en la edad adulta y en las de raza, aun cuando puede presentarse en cualquier perro adulto. Estas diferencias de raza sugieren un componente genético, y al menos un haplotipo de antígeno leucocitario de perro (DLA DRB1 * 009, DQA1 * 001, DQB1 * 008) parece estar asociado con la susceptibilidad a la diabetes (Catchpole *et al.*, 2013; Catchpole *et al.*, 2005).

4. Etiología

4.1 Clasificación y causas

4.1.1 Diabetes tipo 1 de IDDM en perros

El IDDM Tipo-1 fue investigado por primera vez en 1861 en casos impulsivos de perros. Parece ser la forma más frecuente de diabetes en los perros y se caracteriza por una destrucción de las células β del páncreas que lleva a una deficiencia absoluta de insulina (Jimarez, 2007). Se desconoce la etiología de la destrucción de las células β , aunque ciertas pruebas permiten pensar que, en aproximadamente el 50 % de los perros diabéticos, está causada por una destrucción inmunomediada de los islotes pancreáticos. Estudios previos determinaron la infiltración de leucocitos en los islotes pancreáticos, y una respuesta inmune de anticuerpos dirigidos contra células pancreáticas, insulina, proinsulina y la carboxilasa de ácido glutámico (GAD65). Aunque al parecer existe una predisposición genética previo asociada al complejo de histocompatibilidad canino

clase II (DLA= Dog Leukocyte Antigens), existen varios factores ambientales que podrían actuar como factores desencadenantes de esta respuesta autoinmunitaria frente a las células β , como la dieta o agentes infecciosos (Parra, 2016).

4.1.2 Diabetes NIDDM tipo 2

La diabetes tipo II usualmente se desarrolla más tarde que el tipo I “diabetes al comienzo de la madurez”, y la producción de insulina endógena es suficiente para prevenir la cetoacidosis diabética. Se presenta cuando el páncreas conserva parcialmente su actividad, pero los receptores de insulina no responden de manera adecuada al estímulo. Este tipo de diabetes es inducido por la obesidad y suele afectar al hombre y a los gatos. En el perro no se puede confirmar que la obesidad sea un factor de riesgo (Bistner *et al.*, 2001; Díaz *et al.*, 2002; Jimarez, 2007).

4.2 Diabetes secundaria

La Diabetes Mellitus secundaria o Tipo-3, es la complicación de los antagonismos insulínicos. Esto ocurre debido al daño de los islotes pancreáticos por la necrosis pancreática, la progresión tumoral y la pancreatitis. La Diabetes Mellitus metabólica es la expresión experimental específica de esta forma, descrita principalmente en perros y gatos (Jack *et al.*, 2004).

4.3 Diabetes juvenil canina

La diabetes de inicio juvenil ocurre en perros menores de 1 año de edad y es muy poco común. (Feldman *et al.*, 2015).

4.4 Asociación entre diabetes y pancreatitis

Aunque la pancreatitis afecta principalmente al tejido exocrino, la respuesta inflamatoria puede afectar la función endocrina, y las células beta, en particular,

parecen ser sensibles a los efectos nocivos de los mediadores inflamatorios, incluidos IL-1 β y TNF- α . Se ha propuesto que la pancreatitis en perros podría iniciar el daño de las células beta, y que la posterior liberación de antígenos podría estimular una respuesta inmune que podría exacerbar la destrucción de los islotes (Catchpole *et al.*, 2005). En aproximadamente del 28% a 40% de los perros diabéticos, la diabetes se desarrolla por un daño pancreático importante, debido, probablemente, a una pancreatitis crónica. La prueba de la inmunorreactividad de la lipasa pancreática canina (cPLI) del suero es un buen indicador de la inflamación pancreática en los perros (Shields *et al.*, 2015). A su vez la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de pancreatitis y, por tanto, de diabetes. De este modo, una dieta alta en grasa puede alterar el metabolismo lipídico y favorecer la aparición de pancreatitis y diabetes en el perro (Clemente *et al.*, 2006).

4.5 Factores genéticos en la diabetes

Se ha informado sobre una diabetes hereditaria de inicio precoz caracterizada por atrofia de células beta pancreáticas en perros Keeshond (Catchpole *et al.*, 2005). La diabetes mellitus en perros se ha asociado con los principales genes del complejo de histocompatibilidad (MHC) de clase II (DLA), con haplotipos y genotipos similares identificados en las razas más susceptibles. La observación de que ciertas razas de perros están predispuestas a la diabetes sugiere que también hay un componente genético de la diabetes canina. Si la pérdida de células beta ocurre a través de un proceso inmunomediado, se podría esperar que la susceptibilidad se asocie con los genes del antígeno leucocitario del perro (DLA), que codifican el MHC canino. Un haplotipo (DLA DRB1 * 009, DQA1 *

001, DQB1 * 008) se sobre representó en comparación con los controles de raza con una razón de probabilidad de 3.31 (IC del 95%: 1.24 a 9.16). Además, los alelos DLA DQA1 que codifican la arginina en la posición 55 (Arg55) en la región hipervariable 2 se asociaron con la diabetes y podría ser equivalente a la asociación con HLA DQA1 Arg52 en la diabetes humana. Es interesante observar que el haplotipo de "riesgo aumentado" es común en los perros samoyedos, la raza con mayor riesgo de desarrollar diabetes. Además, dos perros (un cruce y un Cavalier King Charles Spaniel) sufrían diabetes concurrente y enfermedad de Addison, que es probable que sea equivalente al síndrome poliendocrino autoinmune humano tipo II y ambos perros tenían el haplotipo DLA de "riesgo aumentado". El fenotipado más efectivo debería, con el tiempo, mejorar nuestra comprensión de los factores genéticos asociados con las diferentes formas de la enfermedad (Catchpole *et al.*, 2013).

4.6 Anticuerpos anti insulínicos

La fase preclínica de la diabetes tipo 1 se caracteriza por la aparición de varios autoanticuerpos contra antígenos de las células de los islotes pancreáticos que provocan destrucción celular. Este proceso crónico destructivo está asociado con cambios en la inmunidad celular y humoral que pueden detectarse meses o años antes del inicio de la diabetes clínica (Ahlgren *et al.*, 2014). Dentro de los autoanticuerpos, los más importantes son los anticuerpos anti glutamato decarboxilasa (GAD), Anti islotes de Langerhans (IA2), anti insulina (AAI) y anti Proinsulina. Los anticuerpos antiinsulinas (AAI) son los únicos que reconocen un antígeno específico de las células beta del páncreas. La tolerancia normal hacia la

hormona probablemente se quiebra como consecuencia de la lisis de las células beta con la consiguiente liberación de insulina en concentraciones locales anormalmente altas desde los gránulos donde se almacena. Además, la agregación molecular de la insulina en los gránulos y la existencia de los precursores hormonales como la preproinsulina y la proinsulina posibilitan su reconocimiento como neoantígenos, no sometidos a la tolerancia (Diaz *et al.*, 2002). La prevalencia de estos anticuerpos está inversamente relacionada con la edad de inicio de la diabetes y generalmente es el primer marcador en aparecer en perros con riesgo de diabetes. En perros con diabetes tipo 1 recientemente diagnosticados la determinación de GAD e IA2 tiene una sensibilidad cercana al 90%. En estos pacientes el dosaje de AAI no mejora mucho la sensibilidad (King y Hammond, 2013).

4.7 Insulinorresistencia

4.7.1 Obesidad inducida a la resistencia de insulina en perros

El exceso de grasa corporal tiene consecuencias metabólicas adversas, incluida la resistencia a la insulina, la secreción alterada de adipocinas, los cambios en la tasa metabólica, el metabolismo anormal de los lípidos y la acumulación de grasa en los órganos viscerales (Clark y Hoenig, 2016). El sobrepeso y la obesidad son un problema de salud que se presenta con mayor regularidad en los animales de compañía. En México, no se cuentan con reportes exactos de la incidencia de este problema, sin embargo, es un problema muy común en perros que va incrementando. A nivel mundial se reporta una incidencia de casos del 40% (el 32 % de sobrepeso y el 8 % de obesidad) (Rodríguez *et al.*, 2009). Es importante

concientizar al propietario de mascota de la severidad de esta enfermedad y su relación con la presencia de otras patologías tales como: diabetes mellitus, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, problemas articulares, problemas dermatológicos, problemas cardiovasculares, problemas respiratorios, neoplasias, riesgos quirúrgicos y anestésicos, constipación, distocias, incontinencia urinaria, además de disminuir la esperanza de vida del paciente (Muñoz *et al.*, 2015). En pacientes con Diabetes se recomienda que se someta a un régimen de ejercicio, el cual deberá ser constante, pero sin llegar a producir fatiga. También es necesario mantener un equilibrio entre el consumo de alimento, dosis de insulina y frecuencia e intensidad del ejercicio. Tanto el ejercicio y la terapia con insulina ayudan a disminuir la glucosa en sangre, por lo que se debe de evitar que el paciente sufra una descompensación metabólica por un estadio de hipoglucemia en el organismo (Álvarez *et al.*, 2017). La obesidad promueve insulinoresistencia reversible que es el resultado de la regulación declinante de los receptores hormonales, deterioro en la afinidad de receptores de insulina y defectos posreceptores en el accionar insulínico (Clark y Hoenig, 2016).

4.7.2 Diabetes asociada a diestro y gestación

Se sabe que la progesterona provoca resistencia a la insulina, no porque reduce su secreción, sino posiblemente porque disminuye el número de receptores de insulina, o la velocidad de unión a ellos. En las perras, existen dos períodos durante los cuales la producción de progesterona es máxima: la fase de diestro del ciclo estral, y la gestación. El patrón hormonal de ambas es muy similar: se produce no sólo un aumento de los niveles séricos de progesterona, sino también la

liberación de hormona del crecimiento en la glándula mamaria, lo que a su vez provoca una potente resistencia a la acción de la insulina. No obstante, durante la gestación, la resistencia a la insulina es ligeramente más marcada que durante el diestro. En las perras, la hiperglucemia en diabetes gestacional y en la fase de diestro, se presenta debido a que la progesterona induce resistencia a la insulina, a través de los siguientes mecanismos: disminuyendo el número o la velocidad de expresión de los receptores de insulina; la resistencia a la acción de la insulina se inicia a partir del día 30-35 de gestación, y se hace cada vez mayor a medida que la gestación progresa (Ettinger y Feldman, 2007). Las perras gestantes pueden desarrollar intolerancia a la glucosa y/o diabetes manifiesta, comparable a la diabetes gestacional de las mujeres, aunque con una frecuencia mucho menor. El cuadro suele remitir días o semanas después del parto. Durante el diestro, los niveles de glucosa y hemoglobina glucosilada son más elevados que durante el resto de las fases del ciclo estral. Los primeros signos clínicos de intolerancia a la glucosa se observan unos 30 días después del estro, y el diagnóstico de la diabetes suele establecerse 15 días más tarde. En muchas ocasiones, la intolerancia a la glucosa pasa inadvertida, y puede desaparecer cuando la perra entra en anestro y los niveles de progesterona se normalizan, si no se ha desarrollado una verdadera diabetes durante el diestro. Si después del parto o del diestro la perra sigue con los signos clínicos, se considera que tiene otro tipo de Diabetes Mellitus. En estos casos, la diabetes que se desarrolla en el siguiente ciclo estral suele ser permanente. Se ha observado que la diabetes que aparece en el diestro remite hasta en el 46% de las perras a las que se les practica la ovariectomía (OHE) poco después del diagnóstico. La probabilidad de remisión es menor en las

pacientes con hiperglucemia más severa en el momento del diagnóstico de la diabetes, así como en aquellas en las que pasa más tiempo entre el diagnóstico y la OHE. La influencia periódica de la progesterona sobre la insulina, en cada ciclo estral, podría ser el factor responsable de la mayor incidencia de diabetes en hembras que en machos (Pérez y Arenas, 2014).

4.7.3 Diabetes con hiperadrenocorticismismo o síndrome de Cushing

El hiperadrenocorticismismo (HAC) o síndrome de Cushing es consecuencia de una excesiva secreción de glucocorticoides en la corteza adrenal. Producen una resistencia a la insulina y pueden inducir la diabetes en los perros. El 5-10 % de los perros con hiperadrenocorticismismo desarrolla diabetes mellitus (Nelson y Couto, 2008). Las concentraciones elevadas de glucocorticoides pueden originar otras enfermedades secundarias: hipertensión, pancreatitis, pielonefritis, glomerulonefritis, fallo cardíaco congestivo y diabetes mellitus (Pérez *et al.*, 2018). El cortisol es una hormona hiperglucemiante, pues favorece la gluconeogénesis y disminuye la sensibilidad de los tejidos a la insulina. Los animales con hiperadrenocorticismismo, es decir, aquéllos que presentan de manera crónica niveles elevados de cortisol desarrollan hiperinsulinemia para mantener la normo glucemia, lo cual puede conducir al agotamiento de las células β pancreáticas (Pérez y Arenas, 2014). La aparición conjunta de hiperadrenocorticismismo (HAC) y diabetes mellitus (DM) en el perro es relativamente frecuente. La similitud de síntomas clínicos y de alteraciones bioquímicas puede dificultar el diagnóstico y el correcto manejo del paciente. Suele diagnosticarse en primer lugar la Diabetes Mellitus; si además existe un HAC el tratamiento insulínico no controla satisfactoriamente el cuadro clínico y

debemos plantear lo antes posible el diagnóstico de HAC. No obstante, es recomendable empezar el tratamiento de Diabetes Mellitus hasta conseguir un cierto control de la glucemia y la desaparición de la cetonuria antes de plantear el diagnóstico de HAC. Una vez confirmado e instaurado el tratamiento de HAC, conviene recordar que conforme vayan reduciéndose los niveles de glucocorticoides en sangre, mejorará la sensibilidad a la insulina y deberemos ir ajustando la dosis para evitar las hipoglucemias (Rijnberk y Kooetra, 2012). Estos pacientes requieren un estrecho seguimiento hasta ajustar las dosis de insulina y trilostano, conseguir mejorar el cuadro clínico y las alteraciones biopatológicas y evitar los efectos secundarios, principalmente hipoglucemia e hipoadrenocorticismos (Pérez *et al.*, 2018). El hipotiroidismo es una enfermedad que suele afectar a perros de edad media, entre 4 y 9 años (Zuluaga y Jiménez, 2013). Aunque es raro, puede coexistir otro síndrome de deficiencia hormonal como la diabetes mellitus (Feldman *et al.*, 2015; Ford y Mazzaferro, 2007; Ford y Mazzaferro, 2012).

5. Fisiopatología De La Diabetes Canina

5.1 Diabetes insulino dependiente

La Diabetes Mellitus es el resultado de una deficiencia relativa o absoluta de secreción de insulina por las células Beta. La deficiencia a su vez causa una disminución en la utilización por parte del tejido de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos, acelerando la glucogenolisis hepática y la gluconeogénesis, y acumulación de glucosa en la circulación causando hiperglucemia. A medida que aumenta la concentración de glucosa en sangre, se excede la capacidad de las células tubulares renales para reabsorber la glucosa del ultrafiltrado glomerular, lo que

resulta en glucosuria. En perros, esto ocurre típicamente cuando la concentración de glucosa en sangre supera los 180 a 220 mg / dL (10 a 12 mmol / L) (Feldman *et al.*, 2015). La glucosuria crea una diuresis osmótica y produce poliuria. La polidipsia compensadora evita la deshidratación. La menor utilización histiaperiférica de la glucosa ingerida origina pérdida de peso a medida que el organismo intente compensar la “inanición” percibida (Feldman y Nelson 2007). La interacción del centro de saciedad en la región ventromedial del hipotálamo como el “centro de alimentación” en la región lateral de dicha estructura controla la cantidad de alimentos ingeridos. La cantidad de glucosa que ingresa a las células del centro de saciedad afecta directamente la sensación del hambre y viceversa. Normalmente la glucosa es metabolizada por las células para producir energía en forma de adenosín trifosfato (ATP). La glucosa es obtenida a partir de los alimentos que se ingieren en la dieta, para posteriormente ser distribuida a través de la sangre a todas las células que conforman los órganos y los tejidos (Guyton y Hall, 2007). La capacidad de la glucosa para entrar a las células en el centro de saciedad esta medida por la insulina. En perros diabéticos con falta relativa o absoluta de insulina, la glucosa no entra a las células del centro de saciedad, lo que origina falta de inhibición del centro de alimentación. Algunas de las alteraciones más profundas observadas en la diabetes son las que afectan el metabolismo lipídico. Con el déficit de insulina el sistema lipasa sensible a la hormona, normalmente suprimido por la insulina, se activa. Como resultado de este aumento de la actividad lipasa, el tejido adiposo es metabolizado a un ritmo acelerado a ácidos grasos no esterificados. Esta actividad lipolítica desenfrenada de la lipasa sensible a la hormona da lugar a signos clínicos de pérdida de peso en el animal previamente obeso o con sobrepeso. La asimilación

hepática de los ácidos grasos, al depender del ritmo de lipólisis, también se aceleran. Los ácidos grasos no esterificados son devueltos al hígado para su transformación a triglicérido, o son utilizados como combustible oxidativo por tejidos extrahepático. Ante el déficit de insulina, el metabolismo hepático de lípidos se altera y los ácidos grasos no esterificados son convertidos más bien en acetil CoA que a triglicéridos. El acetil CoA se acumula en hígado y es convertido en acetoacetil CoA y, por último, en ácido acetoacético. A la larga, el hígado empieza a generar grandes cantidades de cetonas, como ácido acetoacético, B-hidroxiacetato y acetona. Cuando la carencia de insulina culmina en cetoacidosis diabética (CAD), la acumulación de cetonas, ácido láctico en sangre, la pérdida de electrolitos y agua a través de orina dan lugar a deshidratación profunda, hipovolemia, acidosis metabólica y shock. La cetonuria y la diuresis osmótica, ocasionada por la glucosuria, provocan la pérdida de sodio y potasio a través de la orina, exacerbando la hipovolemia y la deshidratación. Las hormonas del estrés, como el cortisol y adrenalina, contribuyen a la hiperglucemia, en un círculo vicioso. Las náuseas, anorexia y vómitos, inducidos por estimulación de la zona “gatillo” de los quimiorreceptores de la hiperglucemia y la acetonemia, contribuyen a la deshidratación ocasionada por la diuresis osmótica. La deshidratación y shock conducen a la hiperazotemia prerrenal y a la reducción de la filtración glomerular. Este último fenómeno provoca la acumulación adicional de glucosa y de cetonas en sangre (Feldman y Nelson, 2007; Feldman *et al.*, 2015; Ettinger *et al.*, 2017; Ford y Mazzaferro, 2012).

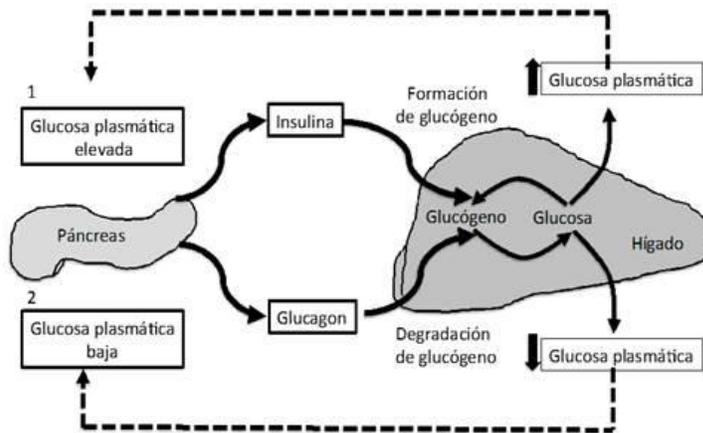


Figura 2.

Mecanismos de regulación del metabolismo de la glucosa a través de la insulina y el glucagón (Ford y Mazzaferro, 2012).

5.1.1 Signos clínicos de la diabetes no cetónica o no complicada

La polidipsia es el signo más frecuente (93%), la poliuria, por el contrario, solo se observa en un 77% de los perros. La pérdida de peso se observa en un 44%. Dada la patogenia de la diabetes, solamente el 19% de los perros exhiben polifagia (Clemente *et al.*, 2006).

5.1.2 Hallazgos durante la exploración física

Un examen físico minucioso es obligado en cualquier perro sospechoso de tener diabetes mellitus, en parte por la alta prevalencia de trastornos concurrentes que pueden afectar la respuesta al tratamiento (Mooney y Peterson, 2012). Motivos frecuentes de consulta es ceguera aguda debido al desarrollo de cataratas bilaterales. Entre un 25% a 30% de los animales diabéticos, en la consulta inicial se observa obesidad y en estos casos el manejo puede ser con dieta y ejercicio (Wingfield y Raffe, 2005). La letargia puede ser evidente y el pelo puede estar seco,

quebradizo y sin brillo, y puede presentarse grados de hiperqueratosis. La lipidosis hepática inducida por la diabetes puede llegar a causar hepatomegalia. Los cambios lenticulares consecuentes con la formación de cataratas pueden ser evidentes (Mooney y Peterson, 2012).

5.1.3 Establecimiento del diagnóstico de diabetes

Hemograma completo: los resultados son usualmente normales en el animal diabético no complicado. Puede haber policitemia leve si el perro está deshidratado. La elevación del recuento de glóbulos blancos puede deberse a un proceso infeccioso o inflamación marcada, en especial si hay pancreatitis subyacente. (Felman y Nelson, 2007).

Pruebas bioquímicas del suero: se observa hiperglucemia e hipercolesterolemia. También anomalías como aumento de las actividades de la alaninotransaminasa (ALT) en el suero y de la fosfatasa alcalina (FA) e hipercolesterolemia. La hiperlipidemia y la lipemia son comunes en pacientes diabéticos no tratados. La diabetes mellitus no controlada se acompaña por un aumento de la concentración en sangre de triglicéridos y colesterol (Mooney y Peterson, 2012). Debemos tener en cuenta que la lipemia del suero afecta las determinaciones de insulina en los perros (Barta y Blanco, 2005).

Análisis de orina: Las anomalías identificadas en el análisis de orina por consecuencia de la diabetes mellitus son: glucosuria, cetonuria, proteinuria, bacteriuria con o sin piuria y hematuria asociada. El perro con diabetes no complicada normalmente tiene glucosuria sin cetonuria, sin embargo, puede llegar a tener pequeñas cantidades de cuerpos cetónicos en la orina. Si se presentan

grandes cantidades de cuerpos cetónicos en orinas y el animal presenta signos sistémicos de enfermedad como vómito, letargia, diarrea o deshidratación, debería hacerse un diagnóstico de cetoacidosis diabética (López y Mesa, 2015). La presencia y magnitud de la glucosuria se deben tener en cuenta cuando se interpreta la densidad urinaria. A pesar de la poliuria y polidipsia, la densidad normal varía de 1025 a 1035 en los perros diabéticos no tratados, en parte a la gran cantidad de glucosa en la orina (Felman y Nelson, 2007).

5.1.4 Tratamiento para diabetes no cetónica

Hay dos objetivos principales de la terapia. El primer objetivo es la eliminación de los signos observados por el propietario que ocurren por hiperglucemia y glucosuria. Limitar las fluctuaciones de la concentración de glucosa en sangre y mantener una glucemia casi normal ayudará a minimizar la gravedad de los signos clínicos y prevenir las complicaciones de la diabetes mal controlada. En el perro diabético, esto se puede lograr a través de la insulina adecuada terapia, dieta, ejercicio y la prevención o control de trastornos inflamatorios, infecciosos, neoplásicos y hormonales concurrentes (Feldman *et al.* 2015).

El segundo objetivo es minimizar el impacto de la terapia en el estilo de vida del propietario. Un estudio reciente evaluó el impacto psicológico y social de la diabetes y su tratamiento en la calidad de vida de 100 dueños de perros diabéticos que viven en el Reino Unido, Estados Unidos, Canadá, Australia y Europa. Los 10 principales artículos de impacto negativo se asociaron principalmente con la calidad de vida del propietario y no con la calidad de vida de la mascota. Los únicos elementos positivos identificados por los propietarios se relacionaron con más

interacciones y el desarrollo de un vínculo especial con su perro. Afortunadamente, el 81% de los dueños de perros diabéticos calificaron la calidad de vida de su perro como buena a pesar de que el 84% informaron impacto negativo de la diabetes en la calidad de vida de su perro (Feldman y Nelson, 2007).

5.2 Drogas hipoglucemiantes orales

Los fármacos hipoglucemiantes orales funcionan estimulando la secreción de insulina pancreática (por ejemplo, sulfonilureas, meglitinidas, agonistas del receptor del péptido 1 [GLP-1] del glucagón, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 [DPP4]), inhibiendo la secreción de glucagón (p. Ej., DPP-4 inhibidores o gliptinas), mejorando la sensibilidad tisular a la insulina (p. ej., metformina, tiazolidindionas) o ralentizando el intestino postprandial absorción de glucosa (inhibidores de α -glucosidasas) (Ettinger *et al.*, 2017). Los medicamentos orales hipoglucemiantes son principalmente utilizados para el tratamiento de la diabetes tipo 2; una forma de diabetes que no se reconoce en los perros. Los fármacos orales de sulfonilurea (por ejemplo, glizipida, gliburida) estimulan directamente la secreción de insulina por las células beta y son los fármacos hipoglucemiantes orales más comúnmente usados para el tratamiento de la diabetes mellitus en humanos y gatos, pero no es efectivo en perros diabéticos, presumiblemente porque los perros tienen una masa inadecuada de células beta funcionales en el momento en que se diagnostica la diabetes (Feldman *et al.*, 2015).

5.3 Coma hiperosmolar no cetoacidótico

El síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetoacidótico (HHNC) es una complicación infrecuente de la diabetes mellitus no tratada. El síndrome HHNC se

caracteriza por unos niveles extremadamente altos de glucosa en sangre. Síndrome hiperosmolar no cetónico es una complicación de la diabetes mellitus tipo 2 asociada con una tasa de mortalidad de hasta el 40%. Suele aparecer después de un período de hiperglucemia sintomática, en el cual la ingesta de líquido es inadecuada y no puede evitar la deshidratación extrema generada por la diuresis osmótica inducida por la hiperglucemia. El cerebro puede verse afectado, dando como resultado que el perro diabético entre en coma. Este síndrome está caracterizado por: hiperglucemia grave (glicemia >600 mg/dl), hiperosmolaridad (>350mOsm/kg), deshidratación clínica pronunciada, falta de cuerpos cetónicos en orina o suero, acidosis metabólica ausente o moderada, cierta depresión del SNC, al menos hasta el punto de letargia (Nelson y Couto, 2008). Ciertos fármacos, como los anticonvulsivos, glucocorticoides y diuréticos tiazídicos también pueden desencadenar o contribuir a la progresión de este síndrome. Las complicaciones incluyen coma, convulsiones y muerte. (Ford y Mazzaferro, 2012).

6. Manejo de las complicaciones crónicas de la diabetes

6.1 Hipoglucemia

Una de las complicaciones más importantes que se ve en los perros diabéticos que reciben un tratamiento con insulina consiste en unos niveles anormalmente bajos de glucosa en sangre, lo que recibe el nombre de hipoglucemia. Esta condición se presenta porque hay demasiada insulina en la sangre y no hay suficiente glucosa para la función normal del cerebro y de los músculos (López y Mesa, 2015).

6.2 Hiperglucemia

Un perro con niveles anormalmente altos de glucosa en la sangre se dice que tiene hiperglicemia. La glucosa, una fuente importante de energía para el cuerpo, que va en niveles normales entre 80-150mg en perros (Feldman *et al.*, 2015). La hiperglucemia es el resultado de la utilización deficiente de glucosa, del aumento de la gluconeogénesis por parte del catabolismo proteico y aminoácidos, como la alanina, que son empleados por el hígado en esta vía metabólica y del incremento de la glucogenólisis hepática estimulada por las hormonas del estrés, como el cortisol y la adrenalina. La alteración más notable que se observa es la no utilización de glucosa por los tejidos periféricos dependientes de insulina, como hígado, músculo y grasa (López y Mesa, 2015). Al presentarse esta reducción del consumo periférico de glucosa se provoca la acumulación de glucosa en el suero excediendo la capacidad de las células de los túbulos renales para reabsorber glucosa a partir del ultrafiltrado glomerular lo que produce glucosuria (esto ocurre cuando las concentraciones plasmáticas de glucosa exceden los 180 mg/dl a 220 mg/dl en perros), la glucosuria crea una diuresis osmótica y produce poliuria, la polidipsia compensadora evita la deshidratación. La utilización deficiente de glucosa por el centro de la saciedad en el hipotálamo, combinada a la pérdida de calorías bajo la forma de glucosuria, dan lugar a la polifagia y a la pérdida de peso, el déficit de insulina también afecta el metabolismo proteico. La hiperglucemia puede hacer que un perro tenga un coma diabético (Ettinger *et al.*, 2017).

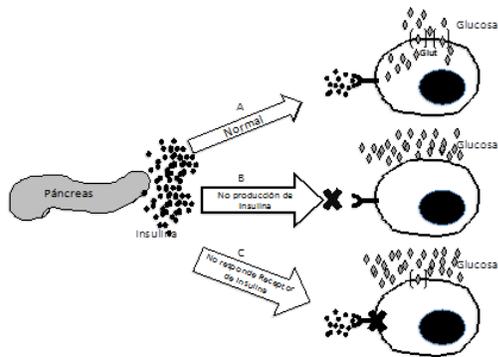


Figura 3.

Mecanismos asociados a hiperglucemia en Diabetes Mellitus. (Ford y Mazzaferro, 2012)

6.3 Cataratas

La formación de cataratas es la complicación crónica más frecuente de la diabetes mellitus en los perros (Ettinger y Feldman, 2007). El desarrollo de la opacidad de la lente cegadora es ampliamente reconocido como un problema significativo en perros diabéticos. La opacidad aparece rápidamente a medida que la glucosa en el cristalino se metaboliza a sorbitol, el alcohol de azúcar de la glucosa. El metabolismo lenticular normal de glucosa a dióxido de carbono y agua se produce predominantemente a través del metabolismo anaeróbico, dada la naturaleza avascular de la lente y su falta de mitocondrias en todos excepto en el epitelio del cristalino. El paso limitante de la tasa en el metabolismo de la glucosa en la lente es la fosforilación de glucosa a glucosa 6 fosfato por la enzima hexoquinasa. Sin embargo, cuando la glucosa en la lente alcanza una concentración donde la enzima hexoquinasa está saturada, otra enzima, la aldosa reductasa, puede convertir la glucosa en sorbitol que tiene un potencial osmótico mayor que la glucosa. Este

gradiente osmótico atrae agua a la lente, lo que resulta en un rápido desarrollo de cataratas (Miller y Brines, 2018). La catarata cegadora es un efecto significativo de la diabetes canina con el 75% de los animales afectados dos años después del diagnóstico. El ácido alfa lipoico ha demostrado ser seguro como una preparación oral en el perro y es un potente antioxidante, un potente quelante de metales y un eliminador de radicales hidroxilo, ácido hipocloroso y especies de oxígeno singlete. Ya se ha demostrado que la administración tópica del inhibidor de la aldosa reductasa Kinostat inhibe el desarrollo de cataratas en perros diabéticos, aunque ese producto aún no está disponible comercialmente (Williams, 2017).

6.4 Cetoacidosis diabética (CAD)

Clásicamente la deficiencia absoluta o relativa de insulina reduce la disponibilidad intracelular de glucosa, lo que sirve de estímulo para la síntesis de cuerpos cetónicos como sustrato alternativo para la obtención de energía. El exceso de cuerpos cetónicos junto con la hiperglicemia contribuye a la aparición de un cuadro de deshidratación, desequilibrio electrolítico y alteraciones ácido-base que ponen en grave riesgo la vida del paciente diabético que requiere un tratamiento de urgencia (Ford y Mazzaferro, 2012). La cetoacidosis diabética es la consecuencia terminal y potencialmente mortal, se produce por una deficiencia de insulina sin tratamiento, se acompaña de un incremento de las hormonas contrarreguladoras (glucagón, cortisol, epinefrina y hormona del crecimiento). Cuando hay ausencia de insulina, se produce una lipólisis no regulada que produce la beta-hidroxilación de los ácidos grasos, esto debido a un metabolismo hepático anormal. Como resultado, se van a producir cuerpos cetónicos, en su mayoría ácido acetoacético, ácido beta-

hidroxibutírico y acetona. La secreción de glucagón promueve la producción de más glucosa y más cuerpos cetónicos al actuar sobre los hepatocitos, ya que favorece la captación de ácidos grasos libres y orienta su metabolismo hacia la cetogénesis. La progresiva acumulación de cetonas en sangre rápidamente excede la capacidad sistémica para metabolizarlos, lo que provoca la acidosis metabólica (Clemente *et al.*, 2006). El cortisol, la epinefrina y la hormona del crecimiento, elevan la concentración circulante de ácidos grasos libres e incrementan la resistencia a la insulina al bloquear varios receptores celulares. El cortisol y la epinefrina promueven además la glucogenólisis muscular y la gluconeogénesis hepática. En conjunto contribuyen a exacerbar la hiperglucemia y facilitan el sustrato para la génesis de cuerpos cetónicos. Este incremento de las hormonas, particularmente la elevación de glucagón-insulina, puede estar causado por un evento estresante con frecuencia relacionado con el padecimiento de otras patologías. Así, el 70 % de los perros con cetoacidosis diabética presenta enfermedades concurrentes como pancreatitis aguda, infecciones del tracto urinario o hiperadrenocorticismos (Ettinger y Feldman, 2007).

6.4.1 Tratamiento

Cabe destacar el papel fundamental de la fluidoterapia en estos pacientes, que por sí misma es capaz de corregir importantes desequilibrios hídricos, electrolíticos y ácido-base, así como de ayudar en el control de la hiperglicemia, la eliminación de cuerpos cetónicos y la distribución de insulina (Ovalle e Illanes, 2013).

Fluidoterapia: El objetivo primordial de la fluidoterapia será corregir la deshidratación y las alteraciones electrolíticas, generalmente se recomienda retrasar la administración de insulina hasta 1-2 horas después de la administración de fluidos, especialmente en casos de hiperglicemia y/o hipocalcemia severas o hipotensión, ya que con la insulina se puede agravar la hipotensión al producirse pérdida de agua del espacio intravascular, que acompaña a la glucosa en su movimiento hacia el espacio intracelular (Ford y Mazzaferro, 2007). Se recomienda el uso de solución salina fisiológica (NaCl 0,9 %), aunque el Ringer Lactato o cualquier otro cristaloides podría ser empleado. El volumen de fluidoterapia cada 24 horas se calculará teniendo en cuenta las necesidades de mantenimiento (55- 65 ml/kg/día), el grado de deshidratación (% de deshidratación x peso en kg x 1.000 ml/kg) y las pérdidas estimadas por día (vómitos, diarrea). Para corregir la deshidratación se administrará el 80 % del volumen total calculado para el primer día durante las primeras 10 horas. La fluidoterapia contribuye a la disminución de la glucemia al mejorar la perfusión renal y disminuir la concentración de las hormonas contrarreguladoras (King y Hammond, 2013).

Alteraciones electrolíticas y ácido-base La suplementación de electrolitos debe monitorizarse constantemente, adecuando los niveles de suplementación en función de los niveles de potasio medidos (Ovalle e Illanes, 2013).

6.4.2 Potasio

Es frecuente la presencia de hipocalcemia, especialmente tras iniciar la terapia con fluidos e insulina. La suplementación con potasio se realiza añadiendo Cl, K a la fluidoterapia y ajustando las dosis a las necesidades del paciente, se debe

suplementar en forma de infusión continua intravenosa, teniendo en cuenta que no debe excederse la velocidad de 0,5 mEq/kg/hora. Se recomienda retrasar la administración de insulina en caso de hipocalcemia hasta que se hayan normalizado los valores de potasio en sangre (Rijnberk y Kooistra, 2012). La concentración de potasio debe monitorizarse unas 4 horas después de iniciar la suplementación y después cada 8-12 horas (Catchpole *et al.*, 2005).

6.4.3. Fosforo

En los casos que el fósforo es menor de 1,0 mg/kg en perros, se debe suplementar con fosfato, en forma de fosfato potásico o de fosfato sódico. La suplementación rutinaria de fosfato potásico en función del déficit de potasio puede resultar en hiperfosfatemia e hipocalcemia, por lo que en caso de tener que añadir ambos electrolitos se recomienda suplementar la mitad del déficit de potasio en forma de cloruro potásico y la otra mitad en forma de fosfato potásico (Bistner *et al.*, 2001). El fosfato potásico (solución con 3 mmol/ml de fósforo y 4,36 mEq/ml de potasio) se administrará en infusión continua a una velocidad inicial de 0,01- 0,06 mmol/hora, monitorizando el calcio, fósforo y potasio cada 8-12 horas posteriormente. Las soluciones que contienen calcio, como el Ringer, son incompatibles con los suplementos de fosfato que han de administrarse con suero salino fisiológico (Pérez *et al.*, 2018).

6.4.4. Magnesio

No se recomienda de forma general la suplementación con magnesio, aunque es posible la administración de soluciones de sulfato magnésico intravenosas (Clemente *et al.*, 2006).

6.4.5. Terapia de bicarbonato para cetoacidosis diabética

Se recomienda aportar bicarbonato si el pH es menor de 7, o el bicarbonato menor de 8 mEq/l, especialmente tras 1 hora de fluidoterapia. El déficit de bicarbonato se calcula con la fórmula: $[0.3 \times \text{peso corporal (kg)} \times \text{exceso de base}]$ o $[0.3 \times \text{peso corporal (kg)} \times (24 - \text{bicarbonato del paciente})]$. Se administra la mitad o la tercera parte de este déficit en unas 2-4 horas, monitorizando posteriormente los gases sanguíneos (Nelson y Couto, 2008).

6.5 Terapia de insulina

6.5.1 Tasa de infusión constante de insulina regular

Infusión continua intravenosa: Es la técnica de elección, la más cómoda y beneficiosa para el paciente. En una bolsa de suero fisiológico de 250 ml se añaden 2,2 U/kg de insulina regular cristalina si es un perro y 1,1 U/kg si es un gato. Se monta el sistema de infusión y se desechan los primeros 50 ml de solución, pues la insulina se adhiere al plástico del sistema en el primer pase. En función de los niveles de glucosa, que se medirán cada 1 o 2 horas, se irá ajustando la velocidad de administración. Esta infusión se administra por un sistema de suero independiente del que utilizamos para hidratación. Cuando los niveles de glucemia alcanzan los 200-250 mg/dl comienza a suplementarse la fluidoterapia con dextrosa al 2,5-5 % según las necesidades. Se recomienda continuar la terapia con el protocolo endovenoso hasta que el paciente esté estable y empiece a ingerir alimentos regularmente; en ese momento se iniciará la terapia con insulina de acción intermedia o retardada por vía subcutánea con la pauta empleada para las diabetes no complicadas (Rodríguez, 2003).

6.5.2 Administración de insulina regular cada hora

Administración intramuscular: Se inicia con una dosis de 0,2 U/kg de insulina regular cristalina, seguido de 0,1 U/kg cada hora hasta conseguir niveles de glucemia inferiores a 250 mg/dl. En ese momento se añade dextrosa a los fluidos para hacer una solución al 5 % y se administra posteriormente la insulina regular por vía subcutánea cada 4-6 horas a dosis de 0,1-0,4 U/kg. Hay que medir la glucemia cada hora, y ha de mantenerse entre 200 y 300 mg/dl. Al igual que con la pauta anterior, una vez que el paciente esté estable y empiece a ingerir alimentos se pasará a la insulina de acción intermedia o retardada (Rodríguez, 2003).

7. Tipos de insulina

7.1.1 Insulina Bovina y Porcina

Clásicamente las insulinas que se utilizan tienen un origen bovino o porcino. La pureza de estas preparaciones es en la actualidad aceptable pero químicamente difieren en algunos constituyentes de la secuencia de a.a. La insulina bovina posee 3 diferentes componentes en la secuencia, los a.a. 8 y 10 en la cadena A y el a.a. 30 en la cadena B. La insulina porcina es mucho más parecida a la humana ya que solo se diferencia en el a.a. 30 de la cadena B de la molécula. Las diferencias constitutivas mencionadas frecuentemente originan alteraciones inmunológicas o de la acción farmacológica (Plumb, 2010).

7.1.2 Insulina Zinc-cristalina

También llamada “regular” o de uso corriente, es de acción rápida y de corta duración es la única que puede usarse por vía intravenosa, ya que se trata de cristales puros de insulina, muy solubles. Se obtiene con el agregado de cloruro de

zinc a la solución de insulina amorfa, al extracto inicial impuro. La insulina precipita en el medio buffer de fosfato adecuado. La solución posterior, se realiza con el agregado de agua destilada. La insulina zinc- cristalina, se puede administrar por vía S.C., o I.V. Produce una casi inmediata reducción de la glucemia, y su duración total es de 6 horas. Aproximadamente (Plumb, 2010).

7.1.3 Insulina Zinc-protamina

La insulina Zinc- cristalina pura, tiene el inconveniente de su corta duración de acción, lo que obliga a realizar varias inyecciones en el día. La insulina zinc-protamina se prepara combinando la insulina inicial, amorfa, con una solución de protamina en la proporción de 1,25 mg de protamina por cada 100 U de insulina, fue desarrollada por Hagedorn en 1936. Al pH de los tejidos (7.3) forma un precipitado floculento, una suspensión fina, se absorbe lentamente (a medida que las moléculas de insulina entran en solución) por lo que la duración de la acción es prolongada y más uniforme. Sus efectos metabólicos se observan claramente a las 6 horas de su administración y duran 36 horas. aproximadamente. Como este efecto puede ser demasiado prolongado y no controlar adecuadamente las necesidades dinámicas y cambiantes del metabolismo hidrocarbonado originado en las ingestas alimentarias, se propuso la utilización de mezclas de insulina de acción corta (zinc- cristalina) y de acción prolongada (zinc -protamina) que puedan administrarse en forma conjunta o separada (Plumb, 2010).

7.1.4 Insulina isofónica NPH (Neutral protarine Hagedorn)

Es también una insulina zinc -protamina modificada, que contiene menos protamina que la anterior, 0,40 mg de protamina cada 100 U de insulina. El producto

es una insulina de acción intermedia cuya duración de acción es de 18-24 horas. Es una insulina muy útil, de gran utilización, que también puede mezclarse con Zn-cristalina. Se administra sólo por vía SC. Posterior a la administración SC del producto humano recombinante, el comienzo de la acción es a las 0,5-2 horas en perros y gatos, el efecto máximo ocurre a las 2-10 horas en perros y 2-8 horas en gatos y la duración de acción es 6-18 horas en perros y 4-12 horas en gatos (Plumb, 2010).

7.1.5 Insulinas lentas (suspensiones de insulina Zinc)

Estas insulinas son de mayor duración de acción que la insulina regular, pero sin el agregado de ninguna sustancia proteica como la globina o protamina. La insulina zinc-cristalina se emplea en solución ácida (pH3.2). Las insulinas lentas se preparan a partir de la insulina amorfa, precipitadas con zinc y suspendidas en un pH 7.3, en un medio buffer diferente de acetato en vez de fosfato. Esto permite la obtención de cristales de un tamaño mucho mayor, que una vez inyectados s.c. se absorben lentamente. Se determinó por otra parte que el tamaño de los cristales es un factor que se relaciona directamente con la duración de la acción. Cuando mayor es el tamaño de los cristales, más tarda en entrar a los tejidos en solución y más lenta es la absorción. Existen dos variaciones del tamaño de los cristales de la insulina que se denominaron respectivamente “insulina semilenta” e “insulina ultra lenta” (Plumb, 2010).

7.1.6 Insulina semilenta

Es una solución de partículas finas de 2 micras de tamaño y de acción algo más lenta que la insulina zinc-cristalina. Su comienzo de acción es de 30 min. y la duración total de 12 a 16 horas (Plumb, 2010).

7.1.7 Insulina ultra lenta

Consiste en una suspensión de cristales de un tamaño mucho mayor de 10 a 40 micras con un alto contenido de Zinc. La suspensión que se obtiene, se absorbe muy lentamente por vía s.c., de allí la denominación de ultra lenta, con una duración total de 36-48 horas (Plumb, 2010).

7.2 Factores que afectan el tiempo de absorción

Las principales características físicas de la insulina que influyen en su absorción son el pH, tamaño del cristal, envoltura de Zinc y envoltura de la protamina (Jimarez, 2007). Existen factores que influyen en la absorción de insulina, entre ellos están: la vía de administración; por ejemplo, por vía cutánea, la localización de la inyección, el estado de la piel, el volumen y concentración de insulina son importantes en la absorción del medicamento; a) Volumen de dosificación: conforme la unidad dosificadora aumente, también lo hace la tasa de absorción, sin embargo, una dosis elevada puede tener un efecto de ataque rápido. b) Sitio de inyección: inyectando la parte de un cuerpo movable mejorara la absorción. c) Condición de la piel: las cicatrices retardan la absorción de insulina. d) Variabilidad individual: algunas insulinas en tres diferentes individuos pueden tener una diferente tasa de absorción y duración de acción (Plumb, 2010).

7.3 Interacción con otras drogas

Algunas drogas conocidas que reducen los efectos hipoglucémicos de la insulina, están incluidas, corticosteroides, diltiazem, dobutamina, tiazidas, albuterol, danazol, fenotiazinas, terbutalina. Algunos mejoran los efectos hipoglucémicos como el alcohol, esteroides anabólicos, bloqueadores β adrenérgicos tetraciclinas (Jimarez, 2007). Los corticoides interfieren en la metabolización de los hidratos de carbono ingeridos diariamente en la dieta. Como consecuencia, el perro puede sufrir una hiperglucemia y desarrollar diabetes (Pérez y Arenas, 2014). Tanto los glucocorticoides como los progestágenos se encuentran entre las causas iatrogénicas de la resistencia a la insulina que podrían conducir a una diabetes. Debido a que la mayoría de los perros diabéticos presentan deficiencia de insulina por la pérdida de tejido celular de los islotes, no están indicados los hipoglucemiantes orales que dependen de cierta función residual de los islotes (Hess, 2010).

7.4 Hiperglucemia inducida por insulina: fenómeno de Somogyi

El efecto Somogyi es un fenómeno fisiológico que ocurre cuando la glucemia está elevada y después de la aplicación de una dosis alta de insulina la glucemia disminuye a menos de 65 mg/dL, llevando a la liberación de hormonas contrarreguladoras (tales como catecolaminas, cortisol, glucagón y hormona de crecimiento) resultando en una hiperglucemia encima de 400 mg/dL, persistente por 24 a 72 horas. Además de la hiperglucemia, se observa glucosuria de 1 a 2 g/dL en la tira de orina. Si el propietario se basara solamente en una medición de glucemia en sangre o en la glucosuria para cambiar la dosis de insulina, ocurrirá una

interpretación errada lo que llevará al aumento de la insulinoterapia principalmente si el animal no presenta signos de hipoglucemia. Este fenómeno es secundario a dosis elevada de insulina y, por lo tanto, se debe reducir la dosis en 25 % y no aumentarla. Desgraciadamente, el diagnóstico del efecto Somogyi puede ser difícil debido a los efectos de las hormonas diabetogénicas que se mantienen por 24 a 72 horas produciendo hiperglucemia persistente en ese periodo y también elevando la fructosamina sérica. Algunas veces, el diagnóstico es establecido cuando ocurre mejora del cuadro clínico después de la reducción de la dosis de insulina (Rijnberk y Kooistra, 1012).

7.5 La curva de la glucosa sanguínea

Las curvas de glucosa solamente son necesarias cuando no hay buen control de la enfermedad y se desconoce su causa. Se realizan determinando la glucemia cada 2 horas, manteniendo el régimen habitual de alimentación y las inyecciones de insulina. En la mayoría de los casos, la curva de glucosa es de 12 horas. Si la glucosa desciende por debajo de 110 mg/dl (perro) en algún momento de la curva, mediremos la glucemia cada hora para detectar una posible hipoglucemia (Feldman *et al.*, 2015). Siempre se debe tener presente que el estrés, agresión o excitación en la mascota va a alterar los resultados de la curva debido a que inducen hiperglicemia; esto ocurre porque provocan un incremento en la secreción de catecolaminas y glucocorticoides; el manejo en la clínica debe de procurar disminuir esta variable. Los principales factores que inducen hiperglicemia por estrés, son hospitalizaciones frecuentes y múltiples punciones venosas. Se debe evitar realizar curvas muy seguidas entre sí (Nelson y Couto, 2008). Se debe procurar que el nivel

más alto de glicemia sea menor a 300mg/dl, el NADIR (pico de efecto de insulina) debe estar entre 80-130mg/dl, y el promedio de todas las glicemias medidas durante la curva debe ser menor a 250mg/dl (Ford y Mazzaferro, 2012).

7.5.1 Interpretación de la curva de la glucosa

Mediante la curva de glucosa evaluamos tres aspectos del tratamiento con insulina: la efectividad, el nadir de glucosa y la duración de la acción.

a) La efectividad de la insulina: si la insulina no es efectiva, puede ser por una mala técnica de manejo o de inyección, dosis insuficiente, mala absorción o una resistencia a la insulina. Se denomina resistencia a la insulina cuando para mantener la glucemia por debajo de 300 mg/dl se requieren altas dosis de insulina (> 2 UI/kg). Las causas más frecuentes son enfermedades o situaciones concurrentes, como: diestro en perras, infecciones (orina, boca y piel), síndrome de Cushing, insuficiencias cardíacas, renales, hepáticas, hipotiroidismo, obesidad y neoplasias, entre otras. La resistencia solamente se corregirá una vez eliminada la causa responsable de la misma (Feldman *et al.*, 2015).

b) La evaluación del NADIR permite tener una idea sobre la duración del efecto de la insulina y aporta información para ajustar la dosis. Debe estar entre 90 y 150 mg/dl en el perro. Si es inferior a 90 mg/dl, hay riesgo de provocar una hipoglucemia sintomática y una hiperglucemia de rebote (efecto Somogyi), lo cual puede disminuir falsamente la duración del efecto de la insulina. En este caso, la dosis de insulina debe reducirse, o bien empezar por una dosis conservadora (0,25 UI/kg/12 h). Si el nadir de glucosa está por encima de 150-180 mg/dl, debemos incrementar la dosis de insulina. La mayoría de los caninos diabéticos bien controlados van a

tener como valor máximo de glicemia 300mg/dl y su NADIR va a ocurrir alrededor de las 8 horas. Si el NADIR aparece antes de las 6 horas y los niveles de glicemia llegan a superar los 300mg/kg se considera que la duración del efecto es muy corta; si por el contrario el NADIR se da después de las 12 horas de inyección es indicativo de un prolongado efecto de la insulina. En el caso de la insulina NPH el problema más común es un efecto de duración corta.

c) La duración de la acción de la insulina es el tiempo que transcurre desde la inyección hasta que la glucemia vuelve a elevarse por encima de 250-280 mg/dl. Si la duración del efecto de la insulina es menor, debemos aumentar la frecuencia de administración (Feldman *et al.*, 2015).

Un perro diabético estable es capaz de mantener un rango de concentraciones de glucosa en sangre de 5 -12 mmol/l durante la mayor parte de un periodo de 24 horas (Bonagura y Twedt, 2009).

8. Tratamiento Nutritivo De La Diabetes

La dieta de elección es una dieta rica en fibra y baja en grasa (< 30% EM), aunque en perros con enfermedades concurrentes (pancreatitis, enfermedad renal, enfermedad gastrointestinal), debemos administrar la dieta necesaria en cada caso (especialmente en fallo renal). En perros obesos, la reducción de peso debe ser gradual (2-4 meses), administrando alrededor del 60-70% de los requerimientos calóricos para su peso ideal. En perros delgados, se debe administrar una dieta de mantenimiento de alta calidad o una dieta diabética no hipocalórica. (Ettinger *et al.*, 2017). El alimento suministrado a los perros diabéticos debe proporcionar la suficiente energía para alcanzar y mantener una condición corporal óptima. Los

perros cuya diabetes está mal controlada tienen disminuida la capacidad para metabolizar los nutrientes absorbidos en el tracto gastrointestinal y eliminan glucosa por la orina, por lo que necesitan más calorías para su mantenimiento que los perros sanos. La situación ideal consiste en administrar la comida y la insulina de forma que la actividad máxima de la insulina exógena se corresponda con el periodo posprandial. Se suele administrar la mitad de la comida diaria por la mañana y al mismo tiempo la dosis de insulina de la mañana. Aproximadamente 12 horas después se administra la otra mitad de la comida y la segunda dosis de insulina (Feldman *et al.*, 2015). En general, las dietas recomendadas en perros diabéticos son aquellas con un alto contenido en fibra, cuyo principal beneficio es la disminución de la absorción de la glucosa y la reducción de la demanda de insulina. Ayudan a los perros obesos a perder peso y al control de la glucemia (Mooney y Peterson, 2012).

9. Materiales Y Métodos

9.1 Descripción del área de trabajo

El siguiente trabajo se realizó en el municipio de Torreón Coahuila, ubicado en la latitud 26° norte a una altitud de 1400 metros sobre el nivel del mar. La temperatura media anual es de 20 a 22°C. En el apogeo del verano puede alcanzar una temperatura de hasta 50°C a la intemperie, siendo la temperatura máxima 42.4°C en mayo y la mínima 4.0°C en enero; la precipitación pluvial promedio anual es 230 mm³ (Comisión Nacional de Agua 2018).

9.2 Selección de caninos

El total n=100 perros evaluados fueron hembras y machos adultos, con una edad \geq a siete años y con una condición corporal de sobrepeso y obesidad. Para la valoración de la condición corporal se consideró la cantidad de grasa presente en el cuerpo del animal. Esta evaluación fue visual. Se asignó un valor de 4 (sobrepeso) para casos en los que fue difícil tocar las costillas y existía presencia grasa, valor de 5 (obeso) se asignaron a los casos en los que las costillas no pudieron ser palpadas, cintura difícilmente identificable, y presencia de abdomen redondeado y de grasa a lo largo de toda la columna vertebral. A cada animal se le realizó un examen clínico general para descartar la presencia de otras enfermedades e identificar síntomas relacionados con diabetes.

9.3 Material

1. Medidor glucómetro (one touch ultra mini)
2. Tiras reactivas (one touch)
3. Dispositivo de punción

4. Lancetas estériles
5. Algodón
6. Alcohol
7. Tiras reactivas para orina (UriCheck-10)
8. Jeringas de 3 ml

9.4 Método

Muestreo en sangre

Paso 1, Se retira la capsula azul girándola en sentido contrario del reloj, se introduce una lanceta nueva en el dispositivo de punción, empujando firmemente hacia abajo hasta quedar bien insertada, se gira el disco protector de la lanceta para retirarlo. Se coloca de nuevo la capsula y se carga el dispositivo de punción. Se ajusta la profundidad de la punción se es necesario, se gira la perilla hacia las marcas más pequeñas para una punción menos profunda o hacia las marcas más grandes para una punción más profunda.

Paso 2, Se carga el dispositivo de punción. Se deslizó el botón cargador hacia atrás hasta que hico clic. El dispositivo de punción ya está listo para su uso.

Paso 3, Se inserto una tira reactiva en el puerto de análisis, con el extremo de barras de contacto hacia arriba. Se introdujo firmemente hasta que la tira llego al tope. El medidor se encendió automáticamente y aparecieron brevemente todos los elementos en la pantalla, luego apareció el número de código seguido por el símbolo y la unidad de medida. Se aseguró que el número de código de la pantalla coincida con el del frasco de las tiras reactivas.

Paso 4, Se realizó asepsia en la zona donde se hace la punción, en este caso, en la parte interna del labio superior, obteniendo una gota de sangre de al menos 1 microlitro (tamaño real), mientras este parpadeando en la pantalla el icono de aplicación de la muestra de sangre, acerque la gota de sangre en el pequeño canal del borde superior de la tira reactiva. Manteniéndola hasta que la ventana de confirmación estaba completamente llena de sangre, antes de que el medidor empiece la cuenta regresiva. Si las tiras no se llenaban bien la ventana de confirmación mostraba el mensaje Er 2 o el resultado del análisis no era exacto.

Paso 5, El resultado de análisis de glucosa apareció en la pantalla después de que el medidor realizó la cuenta atrás de 5 a 1. Los resultados de análisis se guardaron automáticamente en la memoria del medidor. Es importante desechar las lancetas usadas y utilizar una nueva cada que se realice una punción.

Muestreo en orina

Paso 1, Se desinfecta el área con algodón y alcohol de donde se tomará la muestra de orina (cistocentesis), se ubica la vejiga para hacer la punción.

Paso 2, Se punciona con una jeringa de 3 ml y se obtiene la orina. Se hace una pequeña presión donde se puncionó para que no sangre. Se saca una tira reactiva del frasco.

Paso 3, Se coloca la orina en la tira reactiva (UriCheck-10), rellenando bien los cuadritos con la orina, se retira el exceso y se lee el resultado colocando la tira reactiva en el frasco donde trae los resultados de lectura.

10.- Variables a Evaluar

Tabla 3.

Variables que se tomaron en cada paciente para el muestreo de sangre y orina

Variable	Dimensión	Indicador	Escala de medición
Independiente: Edad	Factor predisponente para la diabetes mellitus	Años	Factor No predisponente: < 7 años Factor predisponente: 7 - 10 años 11- 13 años 14 – 15 años
Independiente: Índice de condición corporal	Factor predisponente para la diabetes mellitus	ICC	Factor No predisponente: 1 - 3 Factor predisponente: 3 - 4 4 - 5
Independiente: Sexo	Factor predisponente para la diabetes mellitus	Sexo	Hembras Macho Esterilizado No esterilizado
Dependiente: Nivel de glucosa	Nivel de glucosa en la sangre de pacientes caninos diagnosticado por glucometría	Nivel sérico	Hiperglucémico: 150 – 220 mg/dl Normal: 80 – 150 mg/dl Hipoglucémico: <80 mg/dl
Dependiente: Signos clínicos	Signos clínicos	Poliuria Polidipsia Polifagia Letargia	Presenta No presenta

11. Análisis estadístico

Al analizar la glucemia por cada variable se observó que basándonos en los niveles de glucosa normales 80-150 mg/dl o 3.3-6.7 mmol/l al realizar la prueba estadística, Kruskal Wallis test, para relacionar si los niveles de glicemia aumentan según la edad por lo tanto no hay diferencias significativas ($p > 0,653$), al relacionar la raza con los niveles de glucosa no se encontró diferencia significativa (0.444), la relación entre niveles de glucosa con el sexo del perro no se encontró diferencia significativa (0.698) y la relación entre los niveles de glucosa en relación a si están esterilizados no hubo diferencia significativa (0.504).

Tabla 4.

VARIABLES QUE NO TUVIERON RELACIÓN CON LOS NIVELES DE GLUCOSA EN SANGRE.

	Test estadístico	Valor de P
Raza	0.585	0.444
Sexo	0.150	0.698
Esterilizados	0.445	0.504
Edad	0.849	0.653

Durante el análisis con la prueba estadística, Kruskal Wallis test, se observó que al relacionar los niveles de glucosa con el índice de condición corporal se encontró una relación significativa de (0.029) y al relacionar los niveles de glucosa con la polifagia se encontró una relación significativa de (0.005) esto nos indica que si hay polifagia más sobrepeso hay más posibilidades de padecer diabetes.

Tabla 5.

Resultados que tuvieron relación de variables con los niveles de glucosa en sangre.

	Test estadístico	Valor de P
I.C.C	7.05863	0.029
Polifagia	7.81163	0.005

12. Resultados

De los perros que se muestrearon, mestizos (32), poodle (14), Cocker spaniel (12), chihuahua (7), Dachshunds (6), schnauzer (6), rottweiler (4), Beagle (4), Bassethund (4), Boxer (3), Doberman (3), Labrador (3) Golden retriever (2). Del número total de perros muestreados 64 hembras (21) estaban esterilizadas y 36 machos (11) estaban esterilizados y una vez realizada la historia clínica los signos clínicos característicos de la diabetes, nos arrojaron los siguientes resultados: poliuria 10% y polidipsia 6%, polifagia 9% y pérdida de peso 12% en cada uno de ellos, el 63% no tenía algún signo aparente. Los resultados que se obtuvieron mediante glucometría, fueron los siguientes: 70% normo glucémicos, con rangos de 80 a 160 mg/dl en sangre, 14% hipoglucémicos con rangos de 41 a 78 mg/dl en sangre a los cuales se le sugirió llevarse a una revisión en general y un 16% de hiperglucémicos con rangos de 179 a 563 mg/dl, a estos perros que en sangre mostraron hiperglucemia se les tomó de muestra de orina para ver cuántos de ellos salían con glucosa en orina, Al observar los valores de frecuencias y relaciones de niveles de hiperglucemia solo 2 de ellos salieron con glucosa en orina, dándonos como diagnóstico a diabetes, de los cuales 1 perro de raza doberman con edad de 12 años presentaba cataratas en ambos ojos y presento hiperglucemia de 563 mg/dl. Otro fue un poodle con edad de 9 años, presentaba catarata en ojo derecho y una hiperglucemia de 306 mg/dl. Algunos de los perros que salían con los niveles de glucosa altos y salieron bien en los resultados de la muestra de orina por tiras reactivas fue, por no tener un ayuno mínimo de 8 horas. Las causas de la hiperglucemia son varias, pero este es un resultado típico de glucosa en sangre al no tener un ayuno de 8 horas para la toma de muestras en este estudio.

Resultados de los niveles de glucosa por grupos.

	<i>Count</i>	<i>Media</i>	<i>Error estándar</i>
<i>raza</i>			
1=Raza pura	68	136.294	10.0949
2=Criollos	32	110.938	14.7157
Total	100	128.18	
<i>Sexo</i>			
1=hembras	64	128.859	10.5116
2=machos	36	126.972	14.0154
Total	100	128.18	
<i>Esterilizados</i>			
1=esterilizados	37	132.081	13.8166
2=no esterilizados	63	125.889	10.5884
Total	100	128.18	
<i>Edad</i>			
1=7 a 10 años	44	129.386	12.7396
2=10a 13 años	33	125.333	14.7105
3= mayores de 14 años	23	129.957	17.6205
Total	100	128.18	

Relación entre la medición de glucosa con el índice de condición corporal, pérdida de peso y polifagia que fueron los 2 signos que se presentaron más en los perros muestreados.

	<i>Count</i>	<i>Media</i>	<i>Error estándar</i>
<i>Índice de condición corporal</i>			
3	69	111.942	9.6335

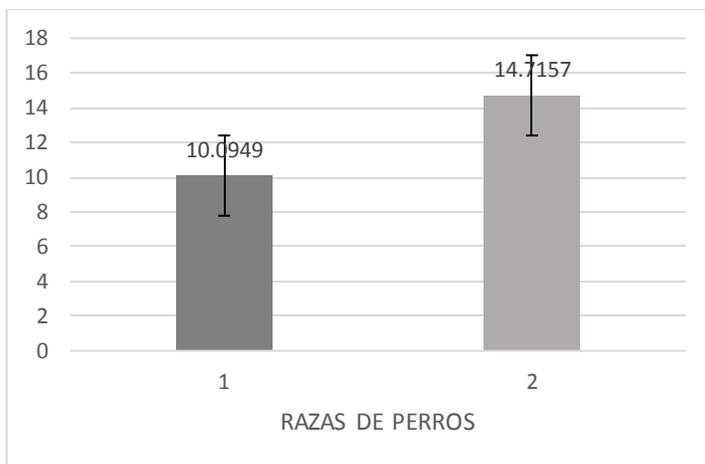
4	21	150.048	17.4622
5	10	194.3	25.3051
Total	100	128.18	

Polifagia

1=si	19	210.789	16.9192
2=no	81	108.802	8.19435
Total	100	128.18	

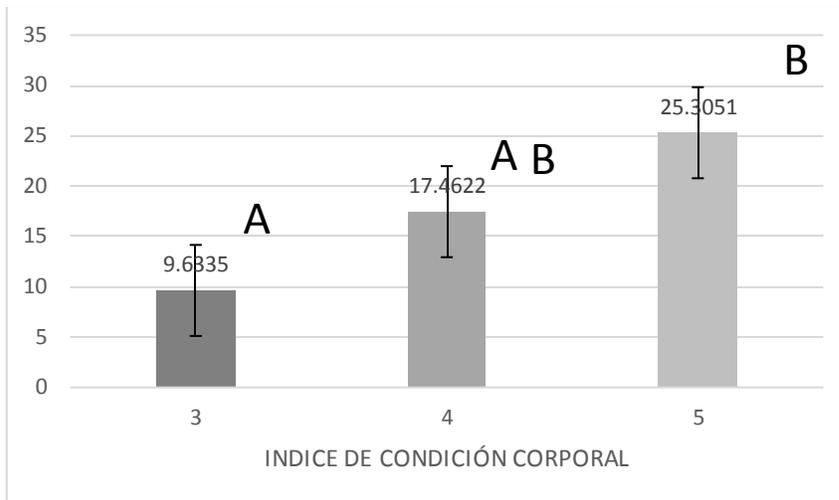
pérdida de peso

1=si	12	251.333	20.3346
2=no	88	111.386	7.50907
Total	100	128.18	



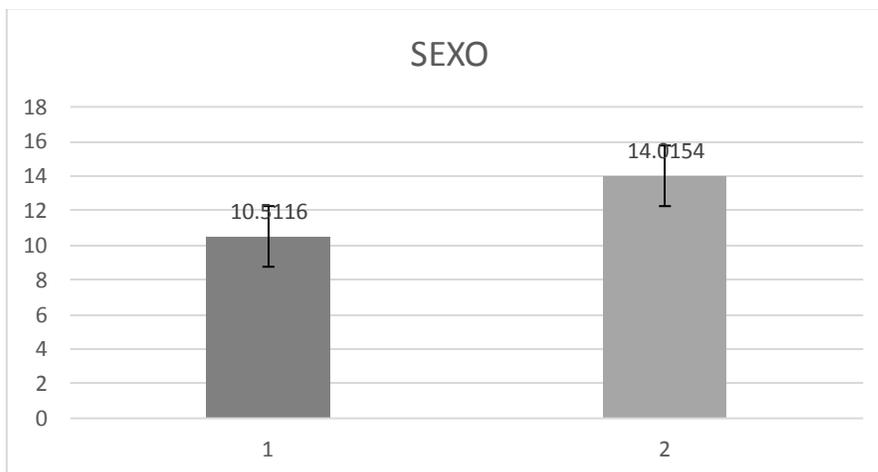
Grafica 1.

Razas muestreadas durante los meses de mayo – agosto del 2018, donde 1 son los perros de raza pura y 2 los perros criollos, se les asigno un numero para poder correr los resultados, en donde se muestra que no hay relación significativa en la medición de glucosa en sangre con la raza.



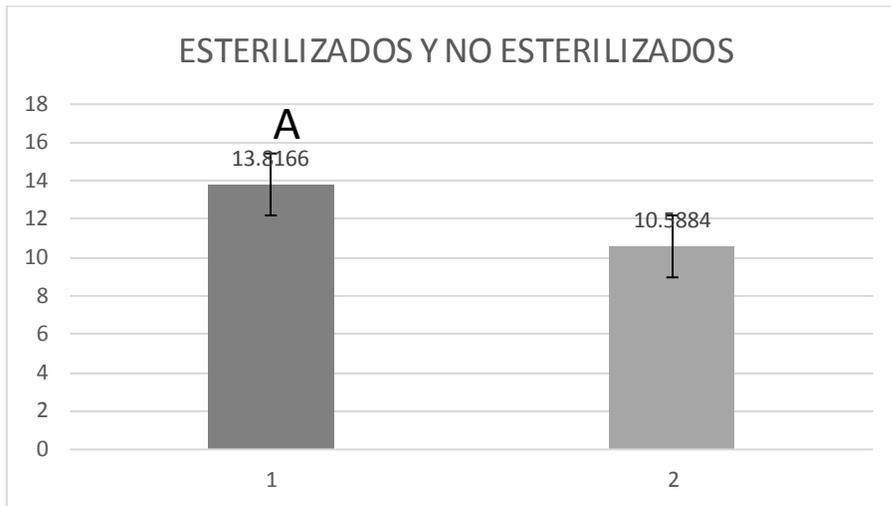
Grafica 2.

La medición de la Glucosa en sangre con relación en el índice de condición corporal, nos muestra una relación significativa, siendo más afectados los perros con un índice de condición corporal mayor a 4.



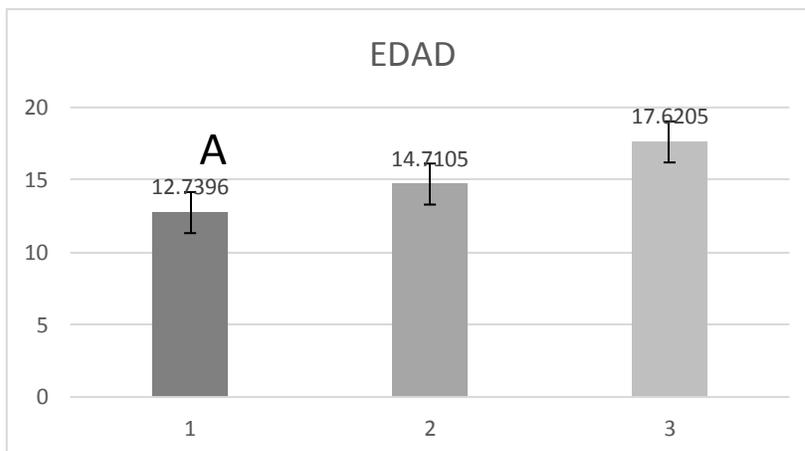
Grafica 3.

Los niveles de Glucosa en relación con el sexo de los perros muestreados no tuvieron relación. Donde 1 son las hembras y 2 son los machos se les asignó un número para poder correr los resultados para el análisis estadístico.



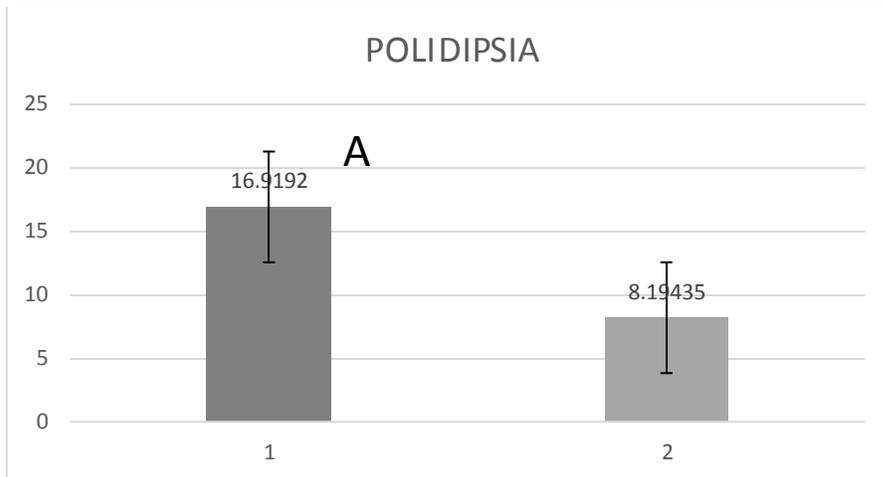
Grafica 4.

En la relación de los niveles de Glucosa en sangre con los perros, si está o no esterilizado donde 1 son perros esterilizados y 2 no esterilizados, no hay una relación significativa.



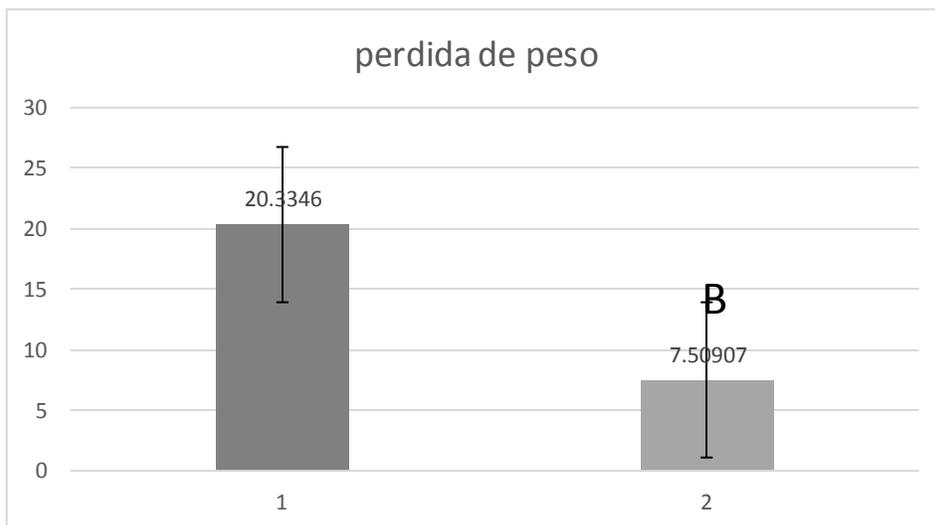
Grafica 5.

La edad se dividió en 3 grupos a los cuales se les asignó un número, donde 1=7-10 años de edad, 2=11-13 años de edad y 3 a perros mayores de 14 años, en los resultados nos indica que no hay una edad en específico para presentar diabetes, pero los perros que presentaron niveles elevados de glucosa son de 9 años en promedio.



Grafica 6.

Perros que presentaron polidipsia, donde 1= positivo y 2= negativo. La presencia de polidipsia si tiene relación con la medición de glucosa en sangre lo que nos indica presencia de una probable diabetes ya que es uno de los principales signos de esta enfermedad.



Grafica 7.

Perros que presentaron pérdida de peso, donde 1= positivo y 2= negativo. Los perros al tener una pérdida de peso con algún otro signo, si tiene relación con la medición de glucosa en sangre lo que nos indica presencia de una probable diabetes.

13. Discusión

Una vez realizada la glucometría se realizó la comparación de los niveles de glucosa obtenidos en cada paciente, el valor de referencia para la medición de glucosa en esta investigación es de 80-160 mg/dl o 3.3-6.7 mmol/l ya que se tomó a varios autores que coincidieron con este valor, (Feldman, 2015; Ettinger *et al.*, 2017; Feldman y Nelson, 2007), considerando hipoglucémicos a los animales que presentaron niveles de glucosa menores a 80 mg/dl; (3.3 mmol/l) normo glucémicos a los que presenten un rango entre 80 – 160 mg/dl e hiperglucémicos quienes presentaron niveles superiores a 160mg/dl (6.6 mmol/l) de glucosa, con edades entre 7 y14 años, en promedio (Feldman *et al.*, 2015). Siendo más frecuente en las hembras que en los machos (Catchpole *et al.*, 2013). El hecho de que las hembras sean más afectadas por la diabetes es por el efecto antagónico de la insulina promovido por el estrógeno en las fases del diestro y del estro (Ettinger y Feldman, 2007). Además, se encontró similitud con lo descrito en este trabajo, donde caninos de raza poodle, chihuahua, Cocker spaniel, schnauzer, doberman, fueron los que más presentaron hiperglucemia. Nuestros resultados coincidieron con lo descrito por (Ettinger, 2017). Los signos clínicos más frecuentes en los caninos de este estudio fueron poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso como lo describe (Clemente *et al.*, 2006) en la presencia de diabetes. La correcta insulinoterapia, dieta y ejercicio en pacientes con Diabetes, reduce las posibilidades de desarrollar cetoacidosis diabética (Ford y Mazzaferro, 2012). Según, cuando un animal sufre ayuno se produce una disminución de la glucemia y se consumen rápidamente las reservas de glucógeno, una vez agotadas estas, el organismo recurre a la gluconeogénesis, a partir de los depósitos grasos y de los aminoácidos, para

mantener los niveles de glucosa y nutrir los tejidos; Si la inanición se prolonga el organismo disminuye su tasa metabólica, en estas circunstancias de ingestión inadecuada de glucosa y otras sustancias requeridas para la gluconeogénesis hepática desencadena una hipoglucemia (Cunningham y Klein, 2009) . En cuanto a la relación edad niveles de glucemia (Nelson y Couto, 2008) menciona que, si hay asociación entre estas dos variables al encontrar una frecuencia de 37% en niveles de hiperglucemia en animales en edades comprendidas de 9 a 14 años, esto es corroborado por (Catchpole *et al*, 2005) quien reporta el diagnóstico de diabetes mellitus en perros de 9 años. En la presente investigación no se encontraron animales hiperglucémicos, que se puedan relacionar con las edades agrupadas de 7 a 10 años, de 11 a 13 años y mayores de 14 años, pero asociando los perros normo glucémicos se observa que no existe relación entre edad y niveles de glucemia. Datos preliminares del Estudio Nacional de Animales de Compañía, mencionado por (Ford y Mazzaferro, 2012; Rodríguez *et al.*, 2009) indican que cerca del 25% de los perros tienen sobrepeso u obesidad, se encontró que los animales con sobrepeso u obesos están 2.6 veces más predispuestos a desarrollar una diabetes mellitus que un animal en condición corporal normal o baja; este resultado nos muestra que la obesidad no es una causa de diabetes mellitus si no es un factor predisponente, por lo tanto no todos los perros obesos y adultos padecerán de esta enfermedad.

(Mooney y Peterson, 2012), Indican que las causas que provocan un mayor consumo de agua y una mayor producción de orina son varias pueden ser no endocrinas (insuficiencia renal crónica o aguda, enfermedades/ infecciones de

tracto urinario, urolitiasis, piometra, hipercalcemia, hepatopatías, hiper e hipopotasemia, polidipsia psicógena). En esta investigación en los pacientes que fueron analizados el 10 % presentó poliuria y 9 % polidipsia según la anamnesis, en el examen clínico general los pacientes aparentemente estaban sanos, pero si se realizaba otro tipo de exámenes como hemogramas, química sanguínea, uroanálisis se podía sospechar de alguna patología no endocrina. Por otro lado, el hecho de que la hiperglucemia no haya tenido una diferencia significativa, se recomienda la necesidad de realizar un abordaje completo y secuenciado en los pacientes diabéticos, incluyendo exámenes bioquímicos séricos, urianálisis, y si es posible, análisis de los electrolitos y gases sanguíneos, estos estando en un ayuno mínimo de 8 horas para que no se alteren los resultados, como también lo señala (Mooney y Peterson, 2012).

14. CONCLUSIÓN

Realizada la historia clínica y el muestreo en sangre y orina, en caninos de diversas razas y criollos, con edades entre 7 a 14 años y no todos mostraban sobrepeso; se ha verificado los signos clínicos característicos de la diabetes, ya que es una enfermedad que tiene más importancia hoy en día en los perros de compañía.

Se concluye que la presencia de diabetes en perros mayores de 7 años en Torreón si es frecuente en perros con sobrepeso e índice de condición corporal ≥ 4 , se recomienda realizar nuevamente el experimento tomando en cuenta las 8 horas mínimo de ayuno y algunos otros exámenes para que nos de mejores resultados y las mediciones no salgan alteradas ya que algunos de los perros muestreados no tenían un ayuno y en las mediciones salían valores elevados, pero al realizar la muestra con orina salían negativos, ya que los perros chicos son más longevos de igual manera hay que relacionarlo con la edad y promedio de vida. Así mismo se recomienda hacer el estudio con una población más grande de perros para determinar la presencia de diabetes, al efectuar el análisis de sangre de los perros que sea con el ayuno antes mencionado, a todos los propietarios de los perros muestreados se les informo sobre tomar medidas preventivas y de control sobre la diabetes, para que los perros tengas una mejor calidad de vida siempre y cuando sea diagnosticada a tiempo. La utilización de puro glucómetro no nos lleva a un diagnóstico de diabetes ya que puede salir valores altos por no tener el ayuno recomendado, siempre hay que complementarlo con otras pruebas como urianálisis, biometría hemática y química sanguínea. La hiperglucemia, puede ser un indicativo de presencia de diabetes en nuestros caninos de ciertas razas e incluso criollos, esto igual depende de algunos componentes nutricionales que

conlleven a la obesidad, en la actualidad se tiene otro concepto sobre el cuidado de nuestras mascotas, que va más allá de un simple afecto, sino más bien un cariño que requiere atenciones diarias por parte de los propietarios, es por esta razón que en este proyecto se encamina a preocuparse por un mejor cuidado de la mascota, tratando a tiempo e impidiendo la diabetes mellitus en nuestras mascotas.

15. LITERATURA CITADA

1. Ahlgren, K., Fall, T., Landegren, N., Grimelius, L., Euler, H., Sundberg, K., Lindblad, K., Lobell, A., Hedhammar, A., Andersson, G., Hansson, H., Lernmark, A., Kämpe, O. (2014). La falta de pruebas para un papel de la autoinmunidad de los islotes en la etiología de la diabetes mellitus canina. *Plos One Journal*. Vol. 9. No. 8.
2. Álvarez, B., Ávila, F., López, S. (2017). Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus en perros. *Abanico veterinario*. Vol. 7. No. 1.
3. Andrade, O., Galarza, E., Narváez, J., Pesántez, M. (2017). Prevalencia de diabetes mellitus en perros adultos con sobrepeso en Cuenca, Ecuador. *Maskana*. Vol.8. No. 1.
4. Barta, O. y Blanco, J. (2005). Enfermedades inmunes de los animales domesticos. Argentina: Intermedica.
5. Bistner, S., Ford, R., Raffe, M. (2001). Manual de terapéutica y procedimientos de urgencias en pequeñas especies. Séptima edición. México, DF: McGraw-Hill, interamericana.
6. Bonagura, J. y Twedt, D. (2009). *Kirk's Current veterinary Therapy XIV*. 14th edition. Estados Unidos de América. Saunders Elsevier.
7. Brandan, N., Llanos, I.C., Miño, C.A., Ruiz, D. (2006). Hormonas pancreáticas.
8. Catchpole, B., Adams, J.P., Holder, A.L., Short, A.D., Ollier, W.E., Kennedy, L.J. (2013). Genética de la diabetes mellitus canina: se identifican los genes de susceptibilidad a la diabetes en seres humanos implicados en la susceptibilidad de la raza a la diabetes mellitus en perros. *The veterinary Journal*. Vol. 195. No. 2. Pp. 139-147
9. Catchpole, B., Ristic, J.M, Fleeman, L.M. Davison, L.J. (2005). Diabetes mellitus canina: pueden los perros viejos enseñarnos nuevos trucos. *Diabetología*. Vol. 48. No. 10. Pp.1948-1956

10. Clark, M. y Hoening, M. (2016). Metabolic effects of obesity and its interaction with endocrine diseases. *Veterinary Clinics of NA: Small Animal Practice*. Vol. 46. No. 5. Pp. 797-815
11. Clemente, M., De Andrés, P.J., Pérez, D. (2006). Estudio retrospectivo de cetoacidosis diabética en especie canina. *Clínica veterinaria de pequeños animales*. Vol. 26. No. 3. Pp. 237-242
12. Cunningham, J.G., Klein, B.G. (2009). *Fisiología veterinaria*. 4^{ta} edición. Barcelona, España. Elsevier.
13. Díaz, C., Rios, C., Crossley, J. (2002). Diabetes mellitus en perros, técnicas de diagnóstico. *Monografías medicina veterinaria*. Vol. 22. No.2. Pp. 31-39
14. Ettinger, S y Feldman, E.C. (2007). *Tratado de medicina interna veterinaria*. Sexta edición. Madrid, España: S.A Elsevier España.
15. Ettinger, S., Feldman, E.C., Cote, E. (2017) *textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat*. Eighth edition. Canada. Elsevier.
16. Feldman, E.C. y Nelson, R.W. 2007. *Endocrinología y reproducción canina y felina*. tercera edición. WB Saunders, Philadelphia, USA.
17. Feldman, E.C., Nelson, R.W., Reusch, C., Scott, J.C., Behrend, E. (2015). *Canine and feline endocrinology*. Fourth edition.
18. Ford, R. y Mazzaferro, E. (2007). *Kirt y Bistner: urgencias en veterinaria, procedimientos y terapéutica*. Octava edición. Estados Unidos. Elsevier.
19. Ford, R. y Mazzaferro, E. (2012). *Kirt y Bistner: urgencias en veterinaria, procedimientos y terapéutica*. Novena edición. Barcelona, España. Elsevier.
20. Guyton, A. y Hall, J. (2007). *Tratado de fisiología médica*. Madrid: Elsevier
21. Hess, R. (2010). Insulin Resistance in dogs. *Vet Clin Small Anim*. Vol. 40. Pp. 309–316.
22. Horst, E. y Hans, G. (2011). *Anatomía de los Animales Domésticos*. Segunda edición. Editorial medica panamericana.

23. Jack, C., Watson, P., Donovan, M. (2004). Guía de medicina veterinaria: canina y felina. México, DF: McGraw-Hill interamericana.
24. Jimarez, J.M. (2007). Incidencia de diabetes mellitus en perros de torreón Coahuila. Tesis para licenciatura. Universidad autónoma agraria Antonio Narro. México.
25. King, L. y Hammond, R. (2013). Manual de urgencias y cuidados intensivos en pequeños animales. Barcelona: Lexus.
26. López, I. y Mesa, I. (2015). Guía práctica de interpretación de analítica y diagnóstico diferencial en pequeños animales. España. Servet.
27. Lumbreras, A. (2017). Somatostatina: Bioquímica, Fisiología Y Uso Farmacológico. Tesis de licenciatura. Facultad de Farmacia Universidad Complutense.
28. Miller, E y Brines, C. (2018). Enfermedad ocular asociada a la diabetes mellitus canina. Topics in companion animal medicine. Vol. 33. No. 1. Pp. 29-34.
29. Mooney, C. y Peterson, M. (2012). Manual de endocrinología en pequeños animales. Barcelona: Lexus.
30. Muñoz, P., Morgaz, J., Galán, A. (2015). Manual clínico del perro y gato. Segunda edición. Barcelona, España. Elsevier.
31. Nelson, R y Couto, C.G. (2008). Small animal internal medicine. Fourth edition. China. Mosby Elsevier.
32. Niaz, K., Magbool, F., Khan, F., Hassan, F.I., Momtaz, S., Abdollahi, M. (2018). La aparición comparativa de diabetes en caninos, felinos y algunos animales salvajes y su asociación con enfermedades pancreáticas y cetoacidosis con enfoque terapéutico. Veterinary world. Vol. 11 n°4. Pp. 410-422.

33. Ovalle, R., e Illanes, J. (2014). Caso Clínico: Cetoacidosis diabetogénica y remisión de Diabetes Mellitus en una perra. Hospitales Veterinarios. Vol. 6. No. 1.
34. Parra. T. (2016). Revisión de tema en diabetes mellitus canina y discusión con un caso clínico. Trabajo para título de licenciatura. Corporación universitaria Lasallista. Antioquia.
35. Pérez, D., Arenas, C., Melian, C. (2018). Manual de endocrinología de pequeños animales. Segunda edición. Multimédica Ediciones Veterinarias.
36. Pérez, D. y Arenas C. (2014). Diabetes mellitus en pequeños animales. Buenos aires. Intermedica.
37. Plumb, C. (2010). Manual de farmacología veterinaria. Sexta edición. Buenos Aires. Intermedica.
38. Rijnberk, A. y kooistra, H. (2012). Manual ilustrado de Endocrinología clínica del perro y el gato. Primera edición. Temis Medical.
39. Rodríguez, G. (2003). Insulinoterapia. Revista Médica Herediana. Vol. 14. No. 3.
40. Rodríguez, E., Perea, J.M., López, A.M., Ortega, R.M. (2009). Obesidad, resistencia a la insulina y aumento de los niveles de adipoquinas: importancia de la dieta y el ejercicio físico. Nutrición Hospitalaria. Vol. 24. No. 4.
41. Shields E., Lam, C., Cox, A., Rankin, M., Van, T., Hess, R., Kushner, J. (2015). Deficiencia extrema de células beta en páncreas de perros con diabetes canina. Plos One Journal. Vol. 10 No. 6.
42. Williams, D.L. (2017). Effect of oral alpha lipoic acid in the prevention of Genesis of canine diabetic cataract: a preliminary study. Veterinary sciences. Vol. 4.no. 1. Pp. 18.
43. Wingfield, W. y Raffle, M. (2005). El libro de la UCI veterinaria urgencias y cuidados intensivos. Barcelona: Multimédica ediciones veterinarias.

44. Zuluaga, M.A y Jiménez, S.B. (2013). Síndrome poliglandular autoinmune.
Rev CES Med. Vol. 27. No. 2. Pp. 227-233