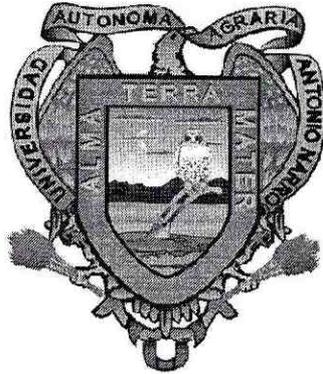


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
“ANTONIO NARRO”
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS EN PERROS DE
TORREÓN, COAHUILA**

POR:

JUAN MIGUEL JIMAREZ MARTÍNEZ

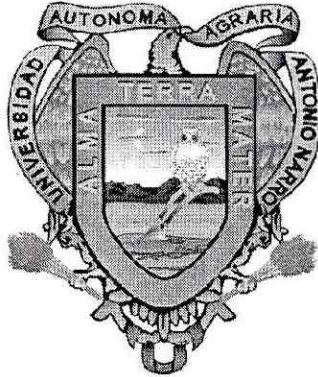
TESIS:

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL
TÍTULO DE:**

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
"ANTONIO NARRO"
UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS EN PERROS DE
TORREÓN, COAHUILA

POR:

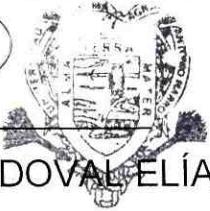
JUAN MIGUEL JIMAREZ MARTÍNEZ

ASESOR PRINCIPAL:

M.C. ESEQUIEL CASTILLO ROMERO

COORDINACIÓN DE LA DIVISIÓN DE CIENCIA ANIMAL

M.C. JOSÉ LUIS FRANCISCO SANDOVAL ELÍAS

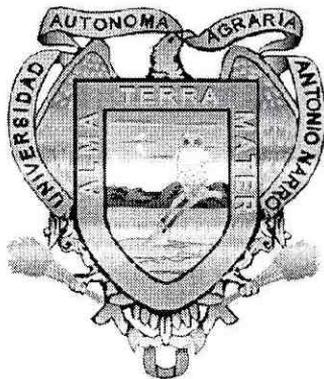

Coordinación de la División
Regional de Ciencia Animal
P. AAF. UB

Torreón, Coahuila, México

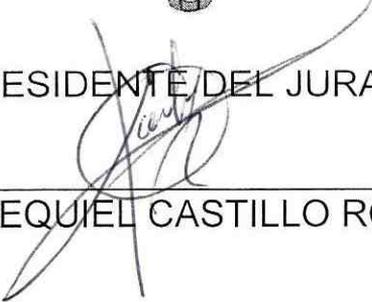
Febrero del 2007

00095

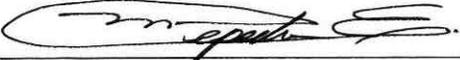
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
"ANTONIO NARRO"
UNIDAD LAGUNA
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



PRESIDENTE DEL JURADO


M.C.ESEQUIEL CASTILLO ROMERO.

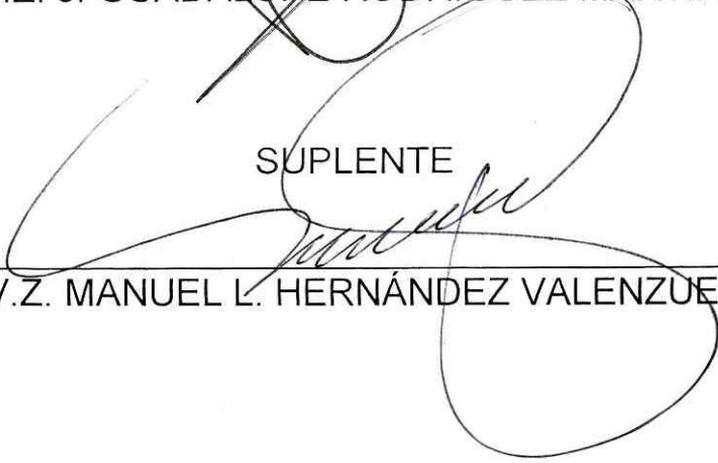
VOCAL


M.V.Z. E.P. MA. HORTENSIA CEPEDA ELIZALDE

VOCAL


M.V.Z. J. GUADALUPE RODRÍGUEZ MARTÍNEZ

SUPLENTE


M.V.Z. MANUEL L. HERNÁNDEZ VALENZUELA

DEDICATORIAS

A MIS PADRES

Juan Miguel Jimarez Quiroz y Bertha Eva Martínez Juárez gracias por darme este regalo tan maravilloso que es la vida y haberme transmitido esta educación, valores y buenos principios que hacen ser un hombre de bien, por tener su apoyo incondicional y por el sacrificio que hicieron para verme salir adelante GRACIAS PAPAS.

A MI HERMANO

Jair Jimarez Martínez por ser un hermano tan maravilloso que siempre ha estado apoyándome en todos los buenos y malos momentos que hemos vivido juntos, gracias por tu confianza, amor y cariño que siempre me has demostrado y por todo lo que sacrificaste para verme salir adelante GRACIAS HERMANO.

A MIS TIOS

Raúl, Miroslava, Chucho, Maxi, Lupita, Carlos, Graciela y Graciano por el apoyo incondicional que me brindaron en los momentos que más lo necesité así como el amor, cariño y confianza que siempre me demostraron.

A MIS PRIMOS

Christian, Miroslava, Carlita, Marcos, José Luis por el cariño y amor que me han demostrado, por estar conmigo en todo momento, porque nunca me dejaron solo y porque siempre he de contar con ustedes y ustedes conmigo.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS NUESTRO SEÑOR

Por darme el privilegio de vivir y llenarme de sabiduría durante todo este tiempo para poder salir adelante, por esto y más "GRACIAS SEÑOR"

A MI ALMA TERRA MATER

Por ser un hogar más para mí y por darme la oportunidad de culminar algo de lo más preciado que la vida me ha dado MI CARRERA.

A MIS ASESORES

La M.V.Z. Ma. Hortensia Cepeda Elizalde, M.C. Ezequiel Castillo Romero, M.V.Z. J. Guadalupe Rodríguez y M.V.Z. Manuel Hernández Valenzuela por toda la paciencia y tiempo dedicado a este trabajo ya que sin ellos no hubiese terminado este gran sueño.

A MIS AMIGOS

Delmar, Roony, Raúl, Juan José, Rafael, Juan Pablo, Miguel, Julio, Maynez, May, Gildardo, Gerardo, Floriberto y a los no mencionados por todos los buenos y malos momentos vividos, por la amistad que me brindaron por todo esto y más GRACIAS, DIOS LOS BENDIGA.

A LOS M.V.Z.

Irma Cecilia Ríos y José Manuel Lomas por todo el apoyo y facilidades brindadas en su clínica y por ser parte de este trabajo de investigación.

AL DR. RUBEN ATLATENCO LOPEZ

Por haberme brindado la oportunidad de desenvolverme en mi formación profesional durante mi estancia en su clínica veterinaria y sobre todo enseñarme el verdadero valor de la amistad, GRACIAS.

AL DR. JESUS GUZMAN MOYA

Por la amistad y apoyo que me ha brindado durante todos estos años tanto en mi vida personal como en lo profesional y por haberme enseñado que en esta vida no hay imposibles a pesar de las adversidades que se nos presenten, GRACIAS.

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue determinar la incidencia de diabetes mellitus en perros en la ciudad de Torreón, Coahuila, México, por medio de un muestreo sanguíneo que se realizó durante los meses de Agosto 2005 a Marzo 2006.

Se muestrearon 200 perros al azar de diferentes razas en la clínica veterinaria de la UAAAN-UL y en la Clínica Veterinaria Campestre. Los parámetros adoptados para la toma de muestras fueron los siguientes: raza, edad, sexo, peso, temperatura, tipo de alimento, hora del último alimento, hora de la toma de muestra, motivo de la consulta, medicamentos ingeridos y observaciones.

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 (One Touch). El número de razas muestreadas de mayor a menor número fueron: Mestizos (78), French Poodle (51), Cocker Spaniel (14), Cobrador de Labrador (8), Bóxer (6), Bullterrier (6), Chihuahua (5), Rottweiler (4), Bassethound (4), Shnauzer miniatura (4), Cobrador Dorado (3), Dachhound (2), Dálmata (2), Antiguo Pastor Inglés (2), Otras razas (10). Del número total de perros muestreados 90 machos y 110 hembras se obtuvieron los siguientes resultados: 6 presentaban sobrepeso, 18 tenían hipoglucemia, 20 hiperglucemia, 162 estaban en los niveles normales de glucosa y 1 hembra Cocker Spaniel de 10 años de edad presentó signos de diabetes mellitus saliendo positivo a las pruebas de glucosa.

Se concluye que la incidencia de diabetes mellitus en Torreón, Coahuila, México es de 1 de cada 200 perros al menos en nuestro estudio, se recomienda la insulino terapia como una herramienta para mejorar los niveles de glucosa, evitando complicaciones de la diabetes y mejorando la calidad de vida del perro diabético.

ÍNDICE

Contenido	Página
DEDICATORIA.....	i
AGRADECIMIENTOS.....	ii
RESUMEN.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	2
1.1 Hipótesis.....	4
1.1.1 Justificación.....	4
1.1.2 Objetivo general.....	4
1.1.3 Objetivos específicos.....	4
2. REVISIÓN DE LITERATURA.....	5
2.1 Páncreas.....	5
2.1.1 Insulina.....	5
2.1.2 Síntesis y liberación.....	6
2.1.3 Receptores.....	7
2.2 Acciones metabólicas.....	7
2.2.1 Glucagón.....	8
2.2.2 Acciones intracelulares.....	8
2.2.3 Somatostatina.....	9
2.3 Polipéptidos pancreáticos.....	9
3. ETIOLOGÍA.....	9
4. EPIDEMIOLOGÍA.....	10
4.1 Clasificación y causas.....	10
4.1.1 Diabetes secundaria.....	13
4.1.2 Factores ambientales en la diabetes tipo 1.....	14
4.1.3 Diabetes asociada a diestro y gestación.....	14

4.2	Ataque de diabetes juvenil en perros.....	15
4.2.1	Asociación entre diabetes y pancreatitis en perros.....	16
4.2.2	Factores genéticos en la diabetes tipo 1.....	17
4.2.3	Obesidad inducida a la resistencia de insulina en perros.....	18
4.3	Anticuerpos antiinsulínicos.....	20
5.	FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS CANINA.....	20
5.1	Diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM).....	20
5.1.1	Signos clínicos de la diabetes mellitus no cetósica o no complicada.....	22
5.1.2	Hallazgos durante la exploración física.....	23
5.1.3	Coma hiperosmolar.....	23
5.2	Signos clínicos de la diabetes mellitus cetósica complicada.....	23
5.2.1	Establecimiento del diagnóstico de diabetes mellitus.....	24
6.	MANEJO DE LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS.....	24
6.1	Cetoacidosis diabética.....	24
6.1.1	Hallazgos de laboratorio.....	26
6.1.2	Tratamiento.....	27
6.1.3	Hiperglucemia.....	28
6.2	Tasa de infusión constante de insulina regular.....	28
6.2.1	Administración de insulina regular cada hora.....	28
6.2.2	Sodio.....	30
6.2.3	Fósforo.....	30
6.3	Magnesio.....	30
6.3.1	Terapia de bicarbonato para la acidosis.....	31
6.3.2	Terapia de insulina.....	31
6.3.3	Diabetes mellitus hiperosmolar no metabólica.....	31
7.	CONTROL A LARGO PLAZO DE PERROS DIABÉTICOS.....	32
7.1	Tipos de insulina.....	32

7.1.1 Insulinas de acción rápida.....	32
7.1.2 Insulinas de larga acción.....	33
7.1.3 Insulinas de acción intermedia.....	34
7.2 Factores químicos que afectan la absorción de insulina.....	34
7.2.1 Almacenamiento de la insulina.....	34
7.2.2 Hiperglucemia inducida por insulina: Fenómeno de Somogyi.....	35
7.2.3 Factores que afectan el tiempo de absorción.....	36
7.3 Interacciones con drogas.....	36
7.3.1 Control a largo plazo utilizando hemoglobina glucosilada y fructosamina.....	36
7.3.2 Fructosamina.....	37
7.3.3 La curva de glucosa sanguínea.....	37
7.4 Interpretación de la curva de glucosa.....	37
7.4.1 Instrumentos para monitorear la glucosa sanguínea.....	40
8. TRATAMIENTO NUTRITIVO DE LA DIABETES MELLITUS.....	40
8.1 Terapia dietética para perros.....	40
9. COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES MELLITUS.....	43
9.1 Cataratas y uveítis inducida por el cristalino.....	43
9.1.1 Retinopatía diabética.....	45
9.1.2 Neuropatía diabética.....	45
9.1.3 Nefropatía diabética.....	46
10. COMPLICACIONES TARDÍAS E INFECCIONES CONCURRENTES EN LA DIABETES MELLITUS.....	47
10.1 Complicaciones hematológicas.....	47
10.1.1 Coagulación y fibrinólisis.....	47
10.1.2 Infecciones en vías urinarias.....	48
10.1.3 Infecciones dermatológicas.....	49
10.2 Infecciones múltiples dentales.....	49

11. MATERIAL Y MÉTODOS	50
11.1 Descripción del área de trabajo.....	50
11.1.2 Material.....	50
11.1.3 Método.....	50
12. RESULTADOS	53
13. CONCLUSIÓN	56
14. LITERATURA CITADA	57

ÍNDICE DE CUADROS Y FIGURAS

Grafica 1. Razas muestreadas durante los meses de Agosto 2005 a Marzo 2006, en las cuales se determinó la incidencia de diabetes mellitus en la ciudad de Torreón, Coah., México.....	54
Grafica 2. Animales (machos y hembras) muestreados, en los cuales se determinó las incidencia de diabetes mellitus en la ciudad de Torreón, Coah., México.....	54
Grafica 3. Razas de perros que exhibieron sobrepeso durante el estudio para determinar la incidencia de diabetes mellitus en la ciudad de Torreón, Coah., México	55
Gráfica 4. (Machos y Hembras) que presentaron alteraciones como: hipoglucemia, hiperglucemia y euglucemia durante el estudio de incidencia de diabetes mellitus en la ciudad de Torreón, Coah., México.....	55

1. INTRODUCCIÓN

Durante casi 2000 años, hasta el descubrimiento de la insulina en 1921, la diabetes fue una enfermedad mortal. En la actualidad, alrededor de 6.5 - 10 millones de mexicanos la padecen así como cientos de miles de animales de compañía (Greco et al., 1995).

El término diabetes mellitus (DM) abarca enfermedades de distinta etiología. La característica común a todos los tipos de diabetes es la secreción deficiente de insulina por las células pancreáticas β (Hoening, 1995). En 1979 se creó un sistema de clasificación (National Diabetes Data Group), que se revisó en 1985 (WHO Study Group, 1985), en el, la diabetes se clasifica en cuatro grupos: 1) Diabetes mellitus insulina dependiente (IDDM), 2) Diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM), 3) Diabetes de la gestación y 4) Diabetes asociada a determinados síndromes o afecciones (diabetes secundaria). La insulina es producida por las células β de los islotes de Langerhans del páncreas endocrino. En el páncreas del perro, se han detectado otros péptidos, como la sinaptofifina y el péptido YY, cuyo rol en la función de los islotes se desconoce hasta el momento. Con la insulina, se cosecreta el polipéptido amiloide del islote (PPAI), también conocido como amilina, este posee una secuencia amoloidogénica similar a la humana y a la felina, los perros no presentan amiloidosis de islotes, ya que la mayor parte de los perros diabéticos ya presenta destrucción de los islotes en el momento del diagnóstico (Hoening, 1995).

La diabetes mellitus se observa en perros entre los 4 y los 14 años de edad, con una incidencia máxima entre los 7 y 9 años (Nelson, 1989; Plotnick y Greco, 1995). Entre las razas con mayor predisposición se incluyen los Puliks, Terriers Cairn, Pinschers miniaturas, perros de lana, Schnauzers miniaturas, Dachshunds y Beagles; en el Keeshond se sospecha que la diabetes mellitus tiene un origen genético. Las hembras tienen el doble de riesgo de desarrollar diabetes que los machos (Plotnick y Greco, 1995; Graves, 2005).

El diagnóstico de diabetes mellitus se basa en la presencia de signos clínicos compatibles con esta enfermedad, hiperglucemia en ayunas y glucosuria. La presencia únicamente de signos clínicos puede conducir al error (Plotnick y Greco, 1995; Nelson, 1989). Por tanto, para confirmar el diagnóstico de diabetes mellitus en perros y gatos, es imprescindible la presencia de los tres criterios (signos clínicos de la diabetes mellitus, hiperglucemia en ayunas y glucosuria) (Nelson, 1995).

Una de las medidas para un control del animal diabético a largo plazo es la medición continua de la hemoglobina glucosilada, donde en tres a cuatro semanas, pasa de $2.095 \pm 0.149\%$ (Miller, 1995; Loste y Marca, 2000).

En la actualidad existen instrumentos para monitorear la glucosa sanguínea, estos dispositivos son baratos, precisos, proporcionan resultados rápidos y solo requieren una gota de sangre completa para la medición. Una investigación llegó a la conclusión que instrumentos tales como el Glucometer III, el Accu-Check III y el One Touch proporciona una precisión correcta a la media (Miller, 1995).

En México, existe escasa o nula información científica acerca de la diabetes mellitus canina. No obstante en la actualidad la diabetes canina va en aumento. La necesidad de reconocer la gran deuda con los animales empleados en la investigación de la diabetes, dio como resultado el desarrollo de la insulino-terapia, bombas de insulina, transplantes pancreáticos, hipoglucemiantes orales, etc. (Feldman y Nelson, 2004).

En el presente estudio se revisa la diabetes mellitus canina determinando su incidencia en la ciudad de Torreón, Coah., pretendiendo contribuir con el conocimiento y estableciendo los tratamientos mas avanzados e investigación futura en nuestro país.

1.1 Hipótesis

En base al incremento de la incidencia de diabetes mellitus en caninos a nivel mundial, debe existir un alto porcentaje de diabetes mellitus en la población canina de Torreón, Coahuila.

1.1.1 Justificación

En la actualidad se cuentan con métodos avanzados y sencillos para determinar los niveles de glucosa en sangre tanto en caninos como en humanos. Estudios recientes han demostrado que de 6.5 a 10 millones de mexicanos padece diabetes mellitus. En cambio en perros existen pocos estudios que demuestren con que frecuencia se presenta esta enfermedad.

1.1.2 Objetivo general

Demostrar la incidencia de diabetes mellitus en perros de Torreón, Coahuila y determinar los niveles de glucosa en sangre de todos los perros que ingresaron a la Clínica Veterinaria de la UAAAN – UL y la Clínica Veterinaria Campestre durante los meses de Agosto de 2005 a Marzo de 2006.

1.1.3 Objetivos específicos

- a) Determinar un método apropiado en canideos, para la determinación de glucosa en sangre.

- b) Determinar los factores que aumentaron los niveles de glucosa en canideos.

2. REVISION DE LITERATURA

2.1 Páncreas

El páncreas se encuentra en la parte superior derecha de la cavidad abdominal en asociación estrecha con el duodeno, se compone de un tejido parenquimatoso o funcional, con poco estroma o tejido conectivo, dotado de una extensa red nerviosa y vascular. El páncreas exocrino es la principal glándula digestiva del cuerpo y su acción primordial es el procesamiento de los alimentos ingeridos con la finalidad de que estén disponibles para su absorción.

El páncreas endócrino esta compuesto por células que constituyen el 2 a 3% de la masa pancreática total y localizadas en los islotes de Langerhans, estas son inervadas por fibras simpáticas y parasimpáticas que influyen en la liberación hormonal, produciendo hormonas como insulina y glucagón. Se han descrito cuatro tipos de células funcionales en los islotes: Las células B localizadas en el centro representan el 60% del numero total de células, las células A, localizadas en la periferia representan el 30%, las células D localizadas entre las células A y B, representan el 10% de las células del islote, las células F están en números escasos y no siempre están en los islotes (Hsu y Crump, 1991).

2.1.1 Insulina

La insulina es una hormona producida en el páncreas por las células β de los islotes de Langerhans. Esta es una proteína que consiste 51 aminoácidos y tiene un peso mínimo molecular de 6000 Da. Esta es totalmente estable en soluciones acidas diluidas en un pH de 2.5 a 3.5. La molécula de insulina esta compuesta de dos cadenas de polipéptidos designadas "A" y "B" las cuales están conectadas por dos puentes disulfuros de cistina. El cerdo, perro y el humano tienen una insulina similar en la composición de aminoácidos en las posiciones y solo difiere en el enlace del carboxilo final de la cadena "B" (Schaer, 2005).

La insulina influye de manera directa en órganos blanco tales como: tejido adiposo, hígado y músculos esqueléticos. Su principal función es estimular las sustancias utilizadas como combustibles biológicos (carbohidratos, lípidos y proteínas). En contraste la insulina disminuye la gluconeogénesis, cetogénesis y proteólisis (Ruckebusch *et al.*, 1994).

2.1.2 Síntesis y liberación

La síntesis de la insulina surge como respuesta al aumento de concentración extracelular de glucosa, la cual es la principal fuente de calorías.

Las células β se estimulan para liberar la insulina almacenada en los gránulos secretores de una manera modulada, de acuerdo a las necesidades específicas. Además, varias de las hormonas gastrointestinales estimulan la liberación de insulina, entre ellas la gastrina, secretina, colecistocina, glucagón intestinal, polipéptido intestinal vasoactivo y en particular el péptido inhibidor gástrico (GIP) (Ruckebusch *et al.*, 1994).

La estimulación de glucosa induce el traslado de RNAm preexistente para la síntesis de insulina en los ribosomas que se adhieren a la superficie del retículo endoplásmico. La síntesis inicial empieza con una cadena polipeptídica de proinsulina, la cual se desdobra en un péptido de 81 a 86 aminoácidos residuales, la pro-insulina. Esta pro-hormona contiene las cadenas A y B de la molécula de insulina y la cadena de conexión C (Hsu y Crump, 1991; Ruckebusch *et al.*, 1994).

En el complejo de Golgi, la pro-insulina se convierte en insulina por eliminación enzimática de la cadena C, antes de su concentración y empaquetamiento a los gránulos secretores limitados por la membrana. Después del brote del aparato de Golgi al citoplasma, los gránulos esperan en estímulo apropiado para liberarse al líquido extracelular por exocitosis (HSU y Crump 1991; Ruckebusch *et al.*, 1994).

La sustancia estimulante se fija a receptores específicos en la membrana plasmática de las células β , activa a la adenilciclase y favorece a la formación de AMPc a partir de ATP-magnesio. El AMPc aumenta la permeabilidad de la membrana a iones calcio extracelulares para liberar iones calcio de las reservas citosólicas de las células β . Estos iones de calcio actúan como segundos mensajeros para activar los elementos contráctiles en el sistema de microtúbulos y microfilamentos para la liberación equimolar de los gránulos citosólicos cargados de insulina y de la cadena C o péptido C (Ruckebusch *et al.*, 1994).

2.1.3 Receptores

El receptor insulínico es una glucoproteína con dos unidades simétricas conectadas por un puente disulfuro. Cada unidad se forma de una subunidad alfa y beta que también se unen por un enlace disulfuro.

La insulina es eficaz cuando los receptores proteínicos específicos de la membrana plasmática están libres y disponibles. La vida promedio de un receptor de insulina es de casi siete horas. Un adiposito puede llevar casi 10000 receptores de insulina, pero la membrana plasmática de un hepatocito puede tener cinco veces más receptores de insulina (casi 50000). El número de receptores aumenta por una falta de insulina, inanición, hipoglucémicos orales (sulfonilurea) y disminuyen por grandes cantidades de insulina y por obesidad. (Greenspan *et al.*, 1995).

2.2 Acciones metabólicas

La insulina puede modificar el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. La insulina inhibe la degradación de glucógeno y activa la síntesis de glucosa en hígado y músculo. El almacenamiento de glucosa se estimula pero la destrucción de la glucosa por glucólisis y su oxidación por el ciclo pentosa-fosfato también aumenta.

También disminuye la gluconeogénesis e inhibe la liberación de glucosa del hígado (y los riñones), que es el único órgano que puede regresar en forma práctica la glucosa a sangre de sus reservas y promueve la entrada de glucosa a los músculos. La insulina aumenta la entrada de glucosa a las células de tejido adiposo y su transformación en triacilglicéridos (Ruckebusch *et al.*, 1994; Greenspan *et al.*, 1995).

2.2.1 Glucagón

El glucagón actúa como una hormona catabólica utilizada para la movilización de combustible durante periodos de ausencia de esta. El principal objetivo es almacenar combustibles biológicos durante periodos de abundancia de combustible. Se sintetiza por las células A que se encuentran en el páncreas. En ausencia de insulina, el mismo estímulo provoca una mayor liberación de glucagón. El ayuno por varios días, ejercicio intenso, estimulación vagal o acetil colina, estrés, catecolaminas, glucocorticoides, GH y estimulación α adrenérgica aumentan la síntesis y liberación de glucagón.

Las enzimas proteolíticas procesan el proglucagón en glucagón, estas ocupan el halo, mientras que el glucagón se localiza en el centro denso de los gránulos de las células A. Con suficiente estimulación, el proglucagón almacenado se desdobra y el glucagón se libera por exocitosis a la circulación portal (Ruckebusch *et al.*, 1994, Greenspan *et al.*, 1995).

2.2.2 Acciones intracelulares

Las células blanco provistas de receptores específicos para glucagón influyen sobre hepatocitos, adipocitos y células β de los islotes. El sistema receptor para glucagón, consiste de una subunidad de fijación, una proteína moduladora que lleva el estímulo solo si se fija a guanosina trifosfato (GTP) y un adenilato ciclasa. Contrario a los efectos de insulina, el glucagón tiende a aumentar las concentraciones plasmáticas de glucosa, de manera principal por

glucogenólisis hepática y gluconeogénesis (Hsu y Crump 1991; Ruckebusch *et al.*, 1994, Greenspan *et al.*, 1995).

2.2.3 Somatostatina

La somatostatina aislada originalmente del hipotálamo, esta ampliamente distribuida en las neuronas del SNC y del intestino, en las células δ de la mucosa gástrica, intestinal, del colon y de los islotes de Langerhans.

La pro-somatostatina tiene 92 aminoácidos y es sometida a un proceso de post-traducción diferencial y tejido específico que condiciona su expresión, la glucosa estimula su secreción con una relación dosis respuesta. Igualmente lo hacen los aminoácidos y cuerpos cetónicos. Los efectos parácrinos de la hormona consisten en inhibir la liberación de hormonas endócrinas por células α y β cercanas. Sus efectos endócrinos se manifiestan en células de músculo liso del tubo digestivo y la vesícula biliar, y reducen la motilidad de estos órganos (HSU y Crump 1991; Ruckebusch *et al.*, 1994, Greenspan *et al.*, 1995).

2.3 Polipéptidos pancreáticos

El polipéptido pancreático es una hormona péptida que contiene 36 aminoácidos, que se sintetiza en las células F de los islotes. Su función específica no es clara, excepto que estimula la secreción gástrica de hidrócloruro y pepsina, y que también puede actuar como un factor de saciedad (Ruckebusch *et al.*, 1994, Greenspan *et al.*, 1995).

3. ETIOLOGÍA

El término diabetes mellitus (DM) abarca enfermedades de distinta etiología. La etiología de la destrucción de células β en perros diabéticos es frecuentemente desconocida, aunque existe la evidencia de que es causada por un proceso de inmunidad-mediada similar a la diabetes tipo 1 de humanos.

La característica común a todos los tipos de diabetes es la secreción deficiente de insulina por las células pancreáticas β (Kimmel et al., 2000).

4. EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes mellitus es una de las enfermedades endocrinas más frecuentes que afectan a perros de media y avanzada edad, y la prevalencia se está incrementando (Guptil *et al.*, 2003; Rand *et al.*, 2004; Graves, 2005). Mientras que para 1970 la prevalencia era de 19 por cada 10000, para 1999 la prevalencia aumentó a 58 de cada 10000. La incidencia es similar en perros y gatos, en la actualidad la frecuencia reportada varía de 1 en 100 a 1 en 500 (Panciera *et al.* 1990; Feldman y Nelson, 2004).

Un estudio encontró que hembras que pesan menos de 22.7 Kg., y con edad de 10 a 15 años son los de mayor riesgo (Graves, 2005). Las razas más predisponentes de desarrollar diabetes mellitus, de acuerdo a un estudio son: Australian Terrier, Standard Schnauzer, Samoyedo, Schnauzer miniatura, Fox Terrier, Keeshond, Bichon Frise, Finís Spitz, Cairn Terrier, y Poodle Miniatura. Las razas con bajo riesgo de diabetes son Bóxer, seguido por el German Shorthaired Pointer, Airdale Terrier, German Shepherd, Pekingese, Collie, Shetland Sheepdog, Bulldog, Great Dane, y Cocker Spaniel (Plotnick y Greco, 1995; Graves, 2005; Feldman y Nelson, 2004).

4.1 Clasificación y causas

En la actualidad, no hay un criterio internacional aceptado para la clasificación de la diabetes canina. Si el criterio establecido para humanos es aplicado para perros, por lo menos el 50% de los perros diabéticos deben ser clasificados como tipo 1, porque en esto se demuestra que existen anticuerpos contra células- β . El resto tiene otro tipo de específico de diabetes que resulta de la destrucción pancreática o resistencia crónica a la insulina, además de la inducida por el diestro (Rand *et al.*, 2004). En 1979, se creó un sistema de clasificación (Nacional Diabetes Data Group), que se revisó en 1985 (WHO

Study Group, 1985) en el, la diabetes se divide en cuatro grupos: 1) la diabetes mellitus dependiente de insulina (IDDM), 2) la diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM), 3) la diabetes de la gestación y 4) la diabetes asociada a determinados síndromes o afecciones (diabetes secundaria).

La diabetes tipo 1 al parecer es la forma más común de los perros diabéticos, y se caracteriza por la destrucción de las células β que conduce a la deficiencia absoluta de insulina (Rand *et al.*, 2004). En los casos graves, es imposible detectar islotes, en pocas ocasiones, estos todavía son numerosos, aunque las células β también exhiben degeneración y desgranulación. Cerca del 75% de las células β deben ser destruidas antes de que se confirme hiperglucemia. Al igual que las neuronas, las células β también poseen poca capacidad de regeneración (Greco *et al.*, 1995; Hoening, 1995).

La diabetes usualmente ocurre por el proceso vía autoinmune mediado por células y esta asociada con múltiples predisposiciones genéticas y algunos factores ambientales definidos. Similar a la diabetes canina, la tasa de incidencia de diabetes tipo 1 en humanos esta en aumento, debido a la relación de factores ambientales y genéticos. En humanos, la presencia de la deficiencia absoluta de insulina es mucho más rápido en niños y jóvenes y más lento en adultos. La mayoría de los perros afectados son mayores a 7 años de edad, y la presencia de signos clínicos es típicamente insidioso, oscilando de semanas a meses de duración.

La infiltración de células inflamatorias en islotes pancreáticos ocurre en un 46% de los perros diabéticos, y un 50% de perros diabéticos tienen anticuerpos circulatorios contra las células β . La presencia de anticuerpos a insulina o antígenos de membrana de células β o ambos, pueden ser una causa o una consecuencia de la destrucción de células β (Rand *et al.*, 2004).

Es probable que en la diabetes canina también estén implicados procesos citotóxicos, similares a los observados en otros animales con diabetes espontánea y en diabéticos humanos. A pesar de la formación de anticuerpos, esta implicado en la patogenia de la diabetes canina un fenómeno

autoinmunitario, en esta especie raramente se ha descrito infiltración de linfocitos en islotes. Esto podría deberse al hecho de que el diagnóstico de la diabetes sea más tardío en el perro que en las personas; en la mayor parte de los casos de DM canina, se observa atrofia o fibrosis, esto en humanos se observan en los estadios finales de la IDDM. En el perro, la diabetes no suele diagnosticarse hasta la aparición de signos, con una hiperglucemia inequívoca (Hoening, 1995).

La destrucción de los islotes mediada por mecanismos inmunitarios, que conduce a IDDM en seres humanos, se ha dividido desde el punto de vista conceptual en seis etapas; empezando con la susceptibilidad genética (Feldman y Nelson, 2004).

La etapa 2 incluye un fenómeno desencadenante que conduce a autoinmunidad de células β . Los factores ambientales que desencadenan inmunidad contra células β se han definido de manera deficiente, pero tal vez incluyen fármacos y agentes infecciosos.

La etapa 3 es el periodo de autoinmunidad activa, pero se conserva la secreción normal de insulina. Durante la etapa 4 persisten las anomalías inmunitarias, pero se pierde de manera progresiva la secreción de insulina estimulada por glucosa a pesar de la conservación de la euglucemia. Durante la etapa 5 aparece diabetes manifiesta (clínica), aunque se conserva algo de secreción residual de insulina. La etapa 6 se caracteriza por destrucción completa de células β . Con base en la comprensión actual del trastorno, parece probable que la patogénesis de la diabetes mellitus en perros progrese por etapas similares. Por desgracia los autores no suelen identificar diabetes en perros si no hasta la etapa 5 o 6, cuando el tratamiento con insulina es indispensable (Feldman y Nelson, 2004).

La diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por resistencia a la insulina y por células β disfuncionales. Las cantidades totales de insulina secretada pueden estar aumentadas, disminuidas o ser normales en comparación con el animal normal en ayuno. Independientemente de esto, esa cantidad de insulina

es la suficiente para superar la resistencia a la misma en los tejidos periféricos. En base a estudios sobre la secreción de insulina tras una sobrecarga de glucosa, la NIDDM es rara en el perro. La mayor parte de la NIDDM canina se observa en casos de obesidad acusada (Hoening, 1995). Otra causa que se incluye en la IDDM es el periodo de luna de miel.

Durante las semanas o meses que siguen al diagnóstico de IDDM en seres humanos, las necesidades de clasificación de insulina pueden reducirse e incluso progresar a requerimiento pequeño o nulo. A esto se le denomina periodo de luna de miel (Rossetti *et al.*, 1990). Dicho periodo también ocurre en algunos perros diabéticos recién diagnosticados y se caracteriza por un excelente control de la glucemia con dosis pequeñas de insulina (0.2 U/Kg por inyección). Probablemente, la presencia funcional residual de las células β al diagnosticar la diabetes y la corrección de la toxicidad causada por glucosa luego de iniciado el tratamiento con insulina expliquen la facilidad inicial con que se trata el estado diabético. La destrucción progresiva y continua de células β funcionales residuales provoca una pérdida cada vez mayor de la capacidad secretora de insulina endógena, además de una mayor necesidad de insulina exógena para controlar la diabetes. El resultado es un control más difícil de la glucemia. Las dosificaciones de insulina aumentan y las cantidades se requieren con mayor frecuencia (0.5 a 1.0 U/Kg por inyección). Por lo general, este incremento en las necesidades de insulina ocurre en el transcurso de los primeros 6 meses de terapéutica (Feldman y Nelson, 2004).

4.1.1 Diabetes secundaria

Este tipo de diabetes provocada por otras afecciones o que suele detectarse asociada a otra enfermedad (lo que implica una relación etiológica entre ambas) constituye una tercera subclase de diabetes: la diabetes secundaria. En perros, las afecciones más frecuentemente asociadas a esta subclase de diabetes son de carácter endócrino, como el hiperadrenocorticalismo, las anomalías de la hormona del crecimiento, y las inducidas por progesterona. Estas hormonas antagonizan la acción de la insulina y provocan resistencia a la misma. Cerca de un 15% de los casos de

diabetes se cree secundaria a una pancreatitis aguda, posiblemente por destrucción progresiva del tejido pancreático (Hoening, 1995).

4.1.2 Factores ambientales en la diabetes tipo 1

Aunque la susceptibilidad genética al parecer es un prerequisite en la diabetes tipo 1, los factores ambientales múltiples probablemente inician la autoinmunidad de células β , las cuales, una vez iniciada, procede a un camino patogénico común. La autoinmunidad propaga la destrucción de células β y previene la degeneración de células de islotes después de la lesión. Aunque la tasa de progresión es irregular, la destrucción acelerada de células β puede ocurrir solo antes del diagnóstico (Kukreja y Maclaren, 1999). Esto puede ser debido a influencias ambientales, en humanos la diabetes mellitus tipo 1 es diagnosticada más frecuentemente en otoño e invierno. Interesantemente, una incidencia estacional muy significativa de diagnóstico de diabetes canina también existe, y alcanza el máximo en invierno (Rand *et al.*, 2004).

Los factores ambientales comunes deben resultar potencialmente en la diabetes mellitus en esos perros. En suma, esos perros no tienen potencial para ser expuestos a drogas o toxinas, tal como aloxan y estreptozotocina, la cual puede llevar a la destrucción de células β del páncreas con subsecuente desarrollo de IDDM (Kimmel *et al.*, 2002).

4.1.3 Diabetes asociada a diestro y gestación

La diabetes gestacional es otra clasificación de diabetes reconocida en humanos. En la mujer, esta es definida como cualquier grado de ataque de intolerancia a la glucosa. Si la diabetes manifestada persiste después de finales del embarazo, entonces esta es reclasificada como tipo 1, tipo 2, u otro tipo de diabetes. La disminución de sensibilidad de insulina ocurre en perras sanas por los días 30-35 de la gestación y llega a ser más severa durante la gestación avanzada (Rand *et al.*, 2004).

La fase de diestro en la perra es similar en duración a las 9 semanas de embarazo, y esto generalmente esta de acuerdo con los perfiles hormonales durante el diestro y preñez que son esencialmente idénticos. Sin embargo, la reducción de la sensibilidad de la insulina es más pronunciada durante la preñez que durante el diestro, y la alteración en el control metabólico de crecimiento hormonal durante la gestación puede en algunos casos ser específicos durante la preñez en perras (Rand *et al.*, 2004).

No obstante, la elevación de progesterona causa intolerancia a la glucosa y manifiesta diabetes en perras durante el diestro (Eigenmann *et al.* 1983; Scaramal *et al.*, 1997). La progesterona también estimula a la glándula mamaria de perras para producir un crecimiento hormonal, la cual es potente instalador de resistencia a la insulina (Rand *et al.*, 2004).

Consecuentemente, si la diabetes es diagnosticada en la perra durante la preñez o diestro, debe ser clasificada como una diabetes gestacional humana. Si la diabetes persiste después de la preñez o al final del diestro, entonces esta debe ser reclasificada como tipo 1 u otra tipo de diabetes específica. El periodo de influencia de diestros asociados con la resistencia a la insulina puede contribuir al incremento de riesgos para desarrollar diabetes en hembras comparadas con perros machos y destaca el rol de las influencias ambientales que juegan un rol en la patogénesis de la diabetes canina (Feldman y Nelson, 2004; Rand *et al.*, 2004).

4.2 Ataque de diabetes juvenil en perros

Caracterizada por la abiotrofia de los islotes de las células β en línea en los perros Keeshond, es un ejemplo raro de "otro tipo específico" de diabetes canina y presumiblemente tiene una base genética (Rand *et al.*, 2004).

4.2.1 Asociación entre diabetes y pancreatitis en perros

Los daños pancreáticos extensos, los cuales probablemente son resultado de una pancreatitis crónica, son los responsables del desarrollo de diabetes en un 28% de los perros diabéticos. La tasa de aumento en la pérdida de células β esta siendo investigada en perros con pancreatitis crónica usando exámenes de secuencia de estimulación de glucagón. Los resultados preliminares indicaron que algunos perros con pancreatitis crónica tienen una reducción en la función de células β y al parecer son prediabéticos.

Aunque el daño extensivo pancreático es responsable para el desarrollo de la diabetes en un 28% de perros diabéticos, la evidencia de pancreatitis aguda o crónica es encontrada en una larga proporción (40%) (Rand *et al.*, 2004). Quizá sea de mayor relevancia clínica que la diabetes secundaria a una enfermedad pancreática exócrina donde el estado de la diabetes también puede ser un factor de riesgo para la pancreatitis (Hess *et al.*, 2003).

La hipertrigliceridemia si estuvo propuesta en una causa incitante posible de pancreatitis canina y es comúnmente vista en perros diabéticos (Rand *et al.*, 2004).

La comparación de incidencia de pancreatitis en perros diabéticos relacionada con la edad en perros no diabéticos ayudaría a clarificar este rol en la patogénesis de la diabetes canina.

La obesidad afecta a un 8.3% de los perros presentados en la práctica veterinaria, y esta asociada con un incremento de riesgo de pancreatitis. La pancreatitis al parecer es una causa común de diabetes en perros, otra relación entre obesidad y pancreatitis en perros tuvo relevancia en la patogénesis de la diabetes canina. Factores como dietas altas en grasas resultan en lipidemia y disturbios en el metabolismo y están implicados como factores etiológicos potenciales en perros con obesidad asociada a pancreatitis, y probablemente esto juega un rol en el desarrollo de pancreatitis en perros diabéticos (Rand *et al.*, 2004).

4.2.2 Factores genéticos en la diabetes tipo 1

La diabetes humana tipo 1 es la principal enfermedad de caucásicos, y de mayor susceptibilidad genética esta unida a un complejo de alelos de mayor histocompatibilidad sobre el gen del leucocito antígeno sobre el cromosoma 6p, aunque muchos otros genes contribuyen (Kukreja, 1999).

Se tiene evidencia de una base genética similar para diabetes canina. La predisposición de razas existentes, y predisposición familiar esta reportada en perros Samoyedos y Poodles miniatura y esta documentada por autores en Rottweiler (Rand et al., 2004).

El análisis de secuencia preliminar del gen antígeno leucocito del perro (DLA) en una población heterogénea de caninos diabéticos revela que un haplotipo esta anulado. Este haplocito similar al complejo mayor de histocompatibilidad en el humano esta asociado con la susceptibilidad a la diabetes tipo 1. Los perros con uno de los haplotipos DLA son tres veces más probables de desarrollar diabetes que en perros con otro tipo de diabetes. La asociación entre diabetes canina y complejo mayor de histocompatibilidad en una población heterogénea fuertemente hace pensar que ambos en una predisposición genética y respuesta inmune tienen rol en la patogénesis de la diabetes en perros (Rand *et al.* 2004).

En perros con genotipo dm/dm (diabetes mellitus), la presencia de la diabetes fue mas frecuente antes de los 6 meses de edad, sin embargo, ocurrió la presencia en algunos perros viejos. El genotipo (dm) fue descrito como un recesivo autosomal (Kramer *et al.*, 1988).

El rasgo de DM fue heredado fácilmente de los perros Keehonds a los perros mestizos, demostrando que los factores genéticos necesarios para estas expresiones son encontradas en otras razas. La presencia de diabetes ocurrió después de los 6 meses de edad (Kramer *et al.*, 1988).

Aunque la incidencia de diabetes mellitus es grande en Samoyedos comparada con todas las razas. Sin embargo, un pronóstico no debe estar basado solo en la incidencia exclusivamente. En suma, la incidencia superior de esta raza puede soportar la posibilidad de una predisposición genética para el desarrollo de IDDM (Kimmel *et al.*, 2002).

4.2.3 Obesidad inducida a la resistencia de insulina en perros

Hoy en día, la obesidad es el trastorno nutricional más común en perros. Se estima que la incidencia de la obesidad en perros a nivel mundial esta entre un 25 y 44% y la expectativa sigue en aumento. Es mas frecuente encontrar perros obesos cuando se dan las siguientes características: edad madura, que estén esterilizados, que pasan la mayor parte en un espacio reducido y los que tienen una predisposición genética (Flickinger, E.A., and Sunvold, G.D., 2005).

Aunque la obesidad causa resistencia a la insulina en perros, no hay datos publicados que indiquen claramente si la obesidad es un factor de riesgo para la diabetes canina (Rand *et al.*, 2004). La obesidad es una fuente de factores de riesgo para la diabetes tipo 2 en gatos y humanos (Hoening M., 2002). En contraste, los perros no son reportados para desarrollar una forma de diabetes análoga a la diabetes tipo 2. En estos, la obesidad causa resistencia a la insulina, la cual es la mecha para la insulinemia y el daño de la intolerancia a la glucosa.

Esos efectos son particularmente pronunciados cuando la obesidad es inducida por una dieta alta en alimento y grasas saturadas. Los perros alimentados con una dieta alta en grasas desarrollan resistencia a la insulina que no es compensada por un incremento de secreción de insulina, resultando además en una intolerancia a la glucosa severa. No obstante la evidencia de que la obesidad causa daño a la tolerancia de glucosa, aparece en muy pocos perros que desarrollan diabetes manifiesta como una consecuencia de la resistencia a la insulina por obesidad-inducida (Rand *et al.*, 2004).

La mayoría de las causas de resistencia a la insulina deben ser consideradas, entre las cuales se encuentran:

- 1.- Drogas diabetogénicas (glucocorticoides, progestinas)
- 2.- Hiperadrenocorticismo (perros-gatos)
- 3.- Diestro (perros- ninguno que tenga resistencia a la insulina)
- 4.- Acromegalia (gatos)
- 5.- Infección (enfermedad periodontal, UTI)
- 6.- Hipotiroidismo (perros)
- 7.- Hipertiroidismo (gatos)
- 8.- Insuficiencia renal
- 9.- Insuficiencia hepática
- 10.- Insuficiencia cardíaca
- 11.- Glucagonoma (perro)
- 12.- Pheochromocitoma
- 13.- Inflamación crónica, especialmente pancreatitis
- 14.- Insuficiencia pancreática exocrina
- 15.- Obesidad severa
- 16.- Hiperlipidemia
- 17.- Neoplasia

Ante esto cualquier perro o gato que tienen pobre control hipoglucémico y esta recibiendo una dosis de insulina mayor de 1.5 U/Kg./dosis tendrá resistencia a la insulina. Las causas más comunes de resistencia son hiperadrenocorticismo o esteroides exógenos (Hoening M., 2002) infección bacteriana, hipotiroidismo y diestro (en ese orden). De este modo, en perros, habría que incluir un examen para hiperadrenocorticismo (examen de estimulación de ACTH o un examen de bajas dosis de dexametasona), hipotiroidismo (libre T4, niveles de TSH, pancreatitis (examen ultravioleta, Cali) y tratamiento de algunas infecciones (ej. Enfermedad periodontal, UTI, dermatitis, etc.) (Zoran, 2005).

4.3 Anticuerpos anti-insulínicos

Los anticuerpos anti-insulínicos se desarrollan siguiendo el tratamiento con insulina, lo cual puede comprometer el control glucémico. Estos anticuerpos son diferentes a los anticuerpos insulínicos presentes en algunos humanos diabéticos antes de la administración de insulina exógena, la cual se piensa esta asociada con la destrucción autoinmune de los islotes pancreáticos. En suma, los autoanticuerpos insulínicos son mas específicos que los anticuerpos anti-insulínicos, los cuales reaccionan cruzados con la insulina bovina, porcina y humana (Davison *et al.*, 2003).

Los anticuerpos anti-insulínicos también han sido documentados en perros siguiendo tratamiento con insulina exógena. Similar a humanos, los anticuerpos caninos anti-insulínicos fueron encontrados al estar en reacción-cruzada en especies de insulina. La subunidad específica de insulina de los anticuerpos anti-insulínicos, no ha sido investigada en caninos diabéticos.

En suma, la subunidad específica de anticuerpos anti-insulínicos en perros tratados y no tratados requiere extensa investigación., y el efecto de anticuerpos anti-insulínicos sobre la estabilización clínica de caninos diabéticos permanece para ser determinada (Davison *et al.*, 2003).

5. FISIOPATOLOGIA DE LA DIABETES MELLITUS CANINA

5.1 Diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM)

La diabetes mellitus se origina por deficiencia relativa o absoluta de la secreción de insulina por parte de las células β . La deficiencia de dicha hormona, a su vez, disminuye la utilización de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos por los tejidos. La glucosa que se obtiene a partir de la dieta o por gluconeogénesis hepática, que ocurre a una tasa modesta con la hiperinsulinemia, se acumula en la circulación, lo que produce hiperglucemia. Conforme aumentan las cifras plasmáticas de glucosa se excede la capacidad de las células de los túbulos renales para resorber glucosa a partir del

ultrafiltrado glomerular, lo que produce glucosuria. Esto ocurre cuando la concentración plasmática de glucosa excede los 180 a 220 mg/dl en perros. La glucosuria crea una diuresis osmótica y produce poliuria. La polidipsia compensadora evita la deshidratación. La menor utilización histioperiférica de la glucosa ingerida origina pérdida de peso a medida que el organismo intente compensar la "inanición" percibida (Plotnick y Greco, 1995; Feldman y Nelson, 2004).

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 la saciedad afecta directamente la sensación de hambre y viceversa. La capacidad de glucosa para entrar a las células en el centro de saciedad esta mediada por insulina. En diabéticos con falta relativa o absoluta de insulina, la glucosa no entra alas células del centro de la saciedad, lo que origina falta de inhibición del centro de la alimentación (Feldman y Nelson, 2004).

Algunas de las alteraciones mas profundas observadas en la diabetes son las que afectan al 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 hormona da lugar al signo clínico de perdida de peso en el animal previamente obeso o con sobrepeso (Plotnick and Greco, 1995).

La asimilación hepática de los ácidos grasos, al depender del ritmo de lipólisis, también se acelera. Los ácidos grasos no esterificados son devueltos al hígado para su transformación a triglicéridos, o son utilizados como combustible oxidativo por tejidos extrahepáticos.

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 el 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-hidroxibutirato y acetona.

Cuando la carencia de insulina culmina en cetoacidosis diabética (CAD), la acumulación de cetonas, ácido láctico en la sangre, pérdida de electrolitos y agua a través de la 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 cetonemia, contribuyen a la deshidratación ocasionada por la diuresis osmótica. La deshidratación y el shock conducen a la hiperazoemia prerrenal y a la reducción de la filtración glomerular. Este último fenómeno provoca la acumulación adicional de glucosa y de cetonas en la sangre (Plotnick y Greco, 1995).

Finalmente, la deshidratación intensa puede resultar en hiperviscosidad, tromboembolia, acidosis metabólica grave, insuficiencia renal y muerte (Plotnick y Greco, 1995). En los perros, las hembras tienen el doble de riesgo de desarrollar diabetes que los machos (Feldman and Nelson, 2004).

5.1.1 Signos clínicos de la diabetes mellitus no cetósica o no complicada

La polidipsia fue el signo clínico más frecuente en la diabetes mellitus canina (93%), la poliuria, por el contrario, solo se observó en un 77% de los perros. Quizá la polidipsia sea más notoria en los perros que en los gatos. A menudo, es la pérdida acentuada y rápida de peso en animales con un apetito bueno o incluso voraz lo que lleva al propietario a consultar un veterinario. La pérdida de peso se observó en un 44%. Dada la patogenia de la diabetes mellitus, solamente el 19% de los perros exhibieron polifagia. En el perro, es

frecuente que la poliuria, polidipsia y pérdida de peso se desarrollen rápidamente, a lo largo de un periodo de varias semanas (Plotnick y Greco, 1995).

5.1.2 Hallazgos durante la exploración física

Los hallazgos de la exploración física en perros con diabetes mellitus no cetosica son típicamente inespecíficos. Los hallazgos mas frecuentes durante la exploración física son deshidratación (48%) y perdida de masa muscular o delgadez (44%), solo un 17% presentó hepatomegalia y las cataratas diabéticas se observaron en un 40% (Plotnick y Greco, 1995).

5.1.3 Coma hiperosmolar

El síndrome hiperosmolar no cetósico es inhabitual en perros; se caracteriza por alteraciones neurológicas y gastrointestinales. En general, estos signos van precedidos por los signos clásicos de polidipsia, poliuria, pérdida de peso y polifagia, que acompañan a la diabetes mellitus no complicada. La exploración física revela deshidratación acentuada, hipotermia, abatimiento extremo, letargo y coma (Plotnick y Greco, 1995).

5.2 Signos clínicos de la diabetes mellitus cetoacidósica o complicada

En perros, el abatimiento (37%), los vómitos (38%) y la anorexia (25%) son los antecedentes más corrientes en la cetoacidosis. Los animales con cetoacidosis diabética frecuentemente son traídos a la consulta en estado de shock. Los hallazgos de la exploración física pueden consistir en abatimiento, taquipnea, deshidratación, debilidad, vómitos y ocasionalmente, un aliento con fuerte olor a acetona (en un 20% de perros). La deshidratación se presenta en un 48% de los perros y el vomito se observo en 38% (Plotnick y Greco, 1995).

5.2.1 Establecimiento del diagnóstico de diabetes mellitus

Requiere la presencia de signos clínicos tales como poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y documentación de hiperglucemia y glucosuria persistentes en ayuno. En el perro, la insuficiencia del páncreas exócrino (IPE) puede cursar con signos similares a los de la diabetes mellitus, por ejemplo polifagia y pérdida de peso (Plotnick y Greco, 1995; Feldman y Nelson, 2004).

La medición intrahospitalaria de la glucemia y de la glucosuria con pruebas apropiadas de reactivas en tiras de sangre, permite confirmar con rapidez la diabetes mellitus en perros. La documentación de cetonuria establece cetoacidosis diabética.

Es importante documentar tanto hiperglucemia como glucosuria cuando se establece un diagnóstico de diabetes mellitus. La hiperglucemia permite distinguir entre diabetes mellitus y glucosuria renal primaria, en tanto la glucosuria permite distinguir entre diabetes mellitus y otras causas de hiperglucemia, entre las que destacan hiperglucemia por tensión inducida por adrenalina (que puede aparecer al momento del muestreo sanguíneo) (Feldman y Nelson, 2004).

6. MANEJO DE LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS

6.1 Cetoacidosis diabética (DKA)

La cetoacidosis diabética (DKA) es una complicación tenaz de la diabetes mellitus (DM) que produce marcada hiperglucemia, acidosis metabólica profunda, e hiperketonemia en pacientes severamente afectados. La DKA es frecuentemente discutida como una condición que es separada de la complicación tenaz de la diabetes mellitus (Schermerhorn, 2005; Hume *et al.*, 2006).

La DKA puede ser precipitada por factores como una inadecuada terapia de insulina, stress fisiológico, drogas que afectan la producción o acción de la

insulina, infección bacteriana, y disminución de la toma de fluido. Las enfermedades concurrentes son comunes en animales con DKA. Entre los que se encuentran la infección del tracto urinario, neoplasia, neumonía, prostatitis, falla renal, hiperadrenocorticismos, falla del corazón, y terapia de drogas (corticosteroides y progestinas), entre otras (Schermerhorn, 2005).

No hay característica o signología específica para animales con DM. La DKA está asociada con signos no específicos. Los animales severamente afectados pueden presentar shock o coma sin ningún apoyo en su historia (Schermerhorn, 2005; Zoran, 2005).

La polidipsia y la poliuria son más frecuentes reportados en perros y gatos con DKA. Otras complicaciones comunes incluyen:

- Letargia y debilidad
- Anorexia
- Vómito
- Pérdida de peso
- Signos de dolor abdominal
- Deterioro neurológico arrancando de depresión mental a coma.

En la examinación física encontramos:

- Deshidratación (moderada a severa).
- Temperatura anormal del cuerpo (hiper- o – hipotermia).
- Dolor abdominal.
- Ictericia.
- Taquicardia, disminución del pulso femoral, tiempo prolongado en el recambio capilar, y extremidades frías debido a un colapso vascular y shock en pacientes hipovolémicos severos.

- Rangos de anormalidades neurológicas de moderadas (depresión mental, conducta tranquila) a severas (letargo, coma).
- Otras causas encontradas son aquellas detectadas en animales con DM e incluyen, pérdida de peso, flacidez muscular, hepatomegalia, cataratas (perros) y anormalidades dermatológicas.
- El olor a cetonas es detectado sobre la respiración de algunos animales con DKA.

La acumulación de cetoácidos más allá de una concentración basal lleva al desarrollo de acidosis metabólica (Schermerhorn, 2005; Zoran, 2005; Hume *et al.*, 2006).

6.1.1 Hallazgos de laboratorio

- Hiperglucemia (100% de los pacientes) la cual puede ser severa (> 500 mg/dl).
- Glucosuria (100% de los pacientes) cuando excede el umbral renal cerca de 200 mg/dl en perros y 220 mg/dl en gatos.
- Cetonemia y Cetonuria son detectadas en el 100% de los pacientes.
- Acidosis metabólica aunque su severidad varia, una disminución en el pH de la sangre provoca la concentración de bicarbonato debido a la producción de la cetoacidosis.
- Aumento en el vacío del anión en paralelo a la producción de aniones cetoácidos. El rango normal es 12-24 m Eq/L.
- Hiperosmolaridad: La elevación notable de la glucosa sérica aumenta la efectividad del suero osmolar rango normal (280-295 mOsm/L)
- Azoemia

- Anormalidades en electrolitos: Hiponatremia, hipocloremia, e hipocalemia además hipofosfotemia e hipomagnesemia pueden también estar presentes, pero usualmente se desarrollan después la terapia de insulina.
- Hiperlipidemia: pueden existir elevaciones en los lípidos séricos y concentraciones de triglicéridos.
- Piuria, hematuria, proteinuria y bacteriuria son encontradas cuando se precipita una infección urinaria con DKA.
- Anemia moderada es comúnmente en perros y gatos con DKA.
- Leucocitosis con una desviación a la izquierda ocurre, cuando la infección esta presente (Schermerhorn, 2005; Zoran, 2005).

6.1.2 Tratamiento

Los fluidos cristaloides IV son preferidos. El fluido escogido es la solución salina fisiológica (0.9%) de cloruro. La proporción inicial de la administración del fluido depende del estatus de hidratación del paciente.

Choque hipovolémico. La dosis de fluido es de 90 ml/Kg./hr para perros; 50 ml/Kg./hr para gatos es usada por volumen para la resucitación de los animales con shock hipovolémico. Una recomendación aprobada es la infusión en porción (e.j. 25-50%) del total del volumen del shock estimado como un bolo y la re-evaluación del paciente necesita un fluido adicional. La rápida administración de largos volúmenes de fluido esta contraindicada cuando la DKA es precipitada por una falla cardiaca (Schermerhorn, 2005; Zoran, 2005).

Cuando exista deshidratación moderada a severa el fluido salino se proporcionará para cubrir los requerimientos de mantenimiento a razón de 2 – 4 ml/Kg/hr (Schermerhorn, 2005; Zoran, 2005; Hume *et al.*, 2006).

6.1.3 Hiperglucemia

Todas las complicaciones diabéticas requieren insulina para bajar la glucosa en sangre. Únicamente la insulina regular es apropiada para el manejo de emergencia de la DKA.

La insulina es administrada IM e IV, la absorción subcutánea puede disminuir en pacientes rehidratados. Puede ser administrada efectivamente usando una tasa constante de infusión (CRI). La tasa de infusión puede ser ajustada como los cambios de concentración de glucosa.

La insulina es dada IM en una dosis inicial de 0.2 a 2.0 U/Kg. y seguida por 0.1 U/Kg. cada hora (Schermerhorn, 2005; Zoran, 2005).

6.2 Tasa de infusión constante (cri) de insulina regular

- 1.- Añadir a la dosis un total de 2.2 U/Kg. de insulina regular para 250 ml. De suero salino fisiológico al 0.9% de NaCl de fluido.
- 2.- La solución de insulina es infundida en una tasa inicial de 10 ml/hr. (Una bomba de infusión es recomendada).
- 3.- La infusión debe ser continuada cuando la cetosis ha sido resuelta.
- 4.- Cuando la glucosa en sangre cae a 250- 300 mg/dl, la tasa de infusión de insulina es disminuida a un 25-50% y un contenido fluido de glucosa (2.5 – 5% de dextrosa) es infundida para prevenir hipoglucemia. Si la glucosa en sangre es < 100 mg/dl, la infusión de insulina es detenida temporalmente (Schermerhorn, 2005; Zoran, 2005).

6.2.1 Administración de insulina regular cada hora

- 1.- La dosis inicial es 0.2 a 0.5 U/Kg. IM.
- 2.- Continuación de la dosis de 0.1 a 0.2 U/Kg. IM es dada cada hora.
- 3.- La administración de insulina regular es continua hasta que la cetosis es resuelta en el paciente.

4.- Cuando los niveles de glucosa caen a 250 – 300 mg/dl la dosis de cada hora se disminuye en un 25 – 50% y el fluido del contenido de glucosa (2.5 – 5% dextrosa) es infundida para prevenir hipoglucemia. Si los niveles de glucosa son < 100 mg/dl, la administración de insulina se detiene temporalmente (Schermerhorn, 2005; Zoran, 2005).

Las preparaciones de insulina son de intermedia y de larga acción. La administración de los depósitos de preparaciones de insulina (e.j. NPH) es constante hasta que el paciente esta estable y comiendo, y la producción de cetonas esta detenida.

El disturbio electrolítico mas común asociado con la DKA es la hipokalemia, la cual puede ser detectada en el tiempo de presentación o puede desarrollarse durante el tratamiento. Los almacenes de potasio del cuerpo se agotan incluso si la concentración de potasio en la sangre es normal. El tratamiento con insulina puede precipitar o empeorar la hipocalemia por el manejo del potasio dentro de las células. El tratamiento del fluido puede exacerbar la vía de hipokalemia y el efecto de dilución sobre el potasio sérico.

La suplementacion del potasio no debe exceder los 0.5 mEq/Kg./hr IV y esta contraindicado en animales con hipocalemia por falla renal aguda (Schermerhorn, 2005; Zoran, 2005).

La cantidad de KCl añadida para fluidos es ajustada relativamente a la concentración del potasio sérico.

Si la cantidad de potasio en suero es:

- > 3.5 – añadir 20 mEq por litro
- 3.0 – 3.5 – añadir 30 mEq KCL por litro
- 2.5 – 3.0 – añadir 40 mEq KCL por litro
- 2.0 – 2.5 añadir 60 mEq KCL por litro
- < 2.0 añadir 80 mEq KCL por litro

6.2.2 Sodio

Los déficits de sodio están dirigidos por el uso de 0.9% de NaCl para el fluido y la resucitación del volumen. Generalmente, la no suplementación adicional del sodio es requerida (Schermerhorn, 2005).

6.2.3 Fósforo

La suplementación rutinaria de fósforo para prevenir hipofosfotemia es controversial. La suplementación está indicada cuando el fósforo está < 2.0 mg/dl (rango normal $2.7 - 6.8$ mg/dl). La hipofosfotemia severa (1.0 mg/dl) puede conducir a hemólisis y signos neuromusculares. El fósforo está dado a una dosis de $0.01 - 0.03$ mmol/Kg./hr IV por 6 horas. Las concentraciones de fósforo sérico deben mantenerse > 2.0 mg/dl.

Las soluciones fosfatadas son incompatibles con muchas soluciones de fluidos intravenosos y drogas pero están reportadas para ser compatibles con un 0.9% de solución salina (Schermerhorn, 2005; Zoran, 2005).

6.3 Magnesio

La severa hipomagnesemia (total de magnesio < 1.2 mg/dl) es una indicación para la suplementación de magnesio.

Dosis: $0.75 - 1.0$ mEq Mg_{2t} /Kg/día en dextrosa al 5%, dar infusión IV.

Cloruro de Magnesio (9.25 mEq Mg_2 /gm) y sulfato de magnesio (8.13 mEq Mg_{2t} /gm) están disponibles comercialmente como soluciones al 50%. Estas soluciones están diluidas (concentración máxima 20%) en dextrosa al 5% para su administración IV. Las soluciones de magnesio son incompatibles con muchas soluciones de fluidos intravenosos y drogas (Schermerhorn, 2005; Zoran, 2005).

6.3.1 Terapia de bicarbonato para la acidosis

La anomalía más frecuente del ácido/base asociada con la DKA es la marcada acidosis metabólica, la cual se desarrolla por mecanismos severos y usualmente causa una elevación en el anión vacío. La causa más importante es la generación de cetonas ácidas (beta hidroxibutirato y ácido acetoacético) (Zoran, 2005).

Es controversial, sin embargo, si la terapia de bicarbonato es usada, solo administrar media dosis calculada por 4 - 6 horas, y entonces re-evaluar (Zoran, 2005).

6.3.2 Terapia de insulina

Existen tres protocolos para el mantenimiento de DKA descritos en la literatura veterinaria (todos usan insulina regular):

- 1.- Insulina IV CRI (2.2 U/Kg./día en 0.9% de Na Cl para perros, 1.1 U/Kg/día para gatos.
- 2.- Insulina IM cada hora (0.2 U/Kg IM primero hora, 0.1 U/Kg cada hora después de esto hasta BG < 300, entonces se cambia a q4h).
- 3.- Administración de insulina IM cada 4-6 horas (0.25 u/Kg q4h).

Los tres métodos son efectivos en la reducción de glucosa en sangre y el control de la cetogénesis, el protocolo escogido debe ser basado en la experiencia y preferencia del clínico (Schermerhorn, 2005; Zoran, 2005).

6.3.3 Diabetes mellitus hiperosmolar no metabólica

Es muy rara en el perro y el gato. El síndrome se caracteriza por una hiperglucemia severa (> 600 mg/dl de glucosa en sangre), hiperosmolaridad (> 350 mOsm/Kg), y deshidratación en ausencia de cetosis significativa. Los pacientes con esta condición frecuentemente presentan coma, debido a la severa hiperosmolaridad. Esta condición al parecer ocurre más comúnmente

en pacientes con concurrencia renal o fallo cardiaco, y el pronóstico es ciertamente empeorar con la presencia de ambos (Zoran, 2005).

El síndrome puede también estar precipitado por una pancreatitis concurrente, sepsis o terapia esteroidal. En general, la hiperglucemia de la DM hiperosmolar tiende a ser mucho mas severa (600 – 1600 mg/dl) que la de DKA (600 – 800 mg/dl).

Esto es debido a una combinación de disminuir la excreción de glucosa (en orina), y en la abstinencia de cetosis de algunos signos clínicos no tempranos, así la hiperglucemia es permitida para el desarrollo de un largo tiempo hasta que esta es notada. La terapia de la DM hiperosmolar es similar al tratamiento de la DKA: corregir la deshidratación, restauración de electrolitos, y proveer de insulina para corregir los defectos metabólicos., pero corrigiendo el estado hiperosmolar con terapia (0.9% de NaCl) y estabilización del estado hiperosmolar antes de iniciar la terapia con insulina. La razón principal es la rápida baja de glucosa en sangre que puede causar rápida disminución de la osmolaridad en el fluido extracelular, la cual puede provocar el desarrollo de edema cerebral. Desafortunadamente, el pronostico es diferente para DKA para la recuperación en animales con DM hiperosmolar es pobre, la mayoría muere de un fallo renal (Zoran, 2005).

7. CONTROL A LARGO PLAZO DE PERROS DIABÉTICOS

7.1 Tipos de insulina

Los varios tipos y actividades de insulina son seguidos por administración subcutánea. Las insulinas son convenientemente clasificadas de acuerdo al tipo y actividad después de la inyección (Schaer, 2005).

7.1.1 Insulinas de acción rápida

La insulina cristalina regular es de acción rápida donde el pico de su actividad ocurre de 1-5 horas después por inyección SC. La duración de acción es de 4-10 horas (Schaer, 2005).

La insulina regular es la única insulina que puede ser dada por tres rutas a saber SC, IM, e IV. Esta es usada principalmente durante el tratamiento inicial de los perros descompensados, es de acción rápida y su duración puede ser controlada. La insulina regular por precipitación en presencia de cloruro de zinc. El pH neutral mejora la estabilidad.

La insulina es de acción corta, esta insulina es usada en el hombre para compensar la hiperglucemia postprandial. Su pico de insulina ocurre en 0.5-1.5 horas después de la inyección y dura por lo menos de 6 horas.

La insulina Lispro es relativamente nueva usada en humanos para ayudar a conseguir el estricto control del diabético. Esto no es común, ni tampoco necesario, en la mascota diabética.

La insulina Aspart es similar a la insulina Lispro y es usada para objetivos similares. Su pico de actividad ocurre de 0.1-3.0 horas después de la inyección y su duración es por 3-5 horas (Schaer, 2005).

7.1.2 Insulinas de larga acción

Los productos disponibles incluyen insulina Ultralenta, Protamina zinc (PZI) y Glargina. La insulina Ultralenta en perros y gatos tiene un pico de actividad en 4-16 horas, posterior a la inyección. Esta duración de actividad puede alcanzar de 8-24 horas. A pesar de que esta descrita como de larga actividad, la ultralenta debe ser bien administrada dos veces al día como base (Schaer, 2005).

PZI es una insulina mas predecible de acción larga en el gato con un tiempo de pico de acción de 4-10 horas y una duración de actividad de 12-30 horas. Esta es usada raramente en perros. No es de uso humano, pero esta disponible para uso veterinario (Schaer, 2005).

Teóricamente, la fuente de insulina porcina puede ser la mas usada para perros porque esta tiene una secuencia de aminoácido como a la insulina canina (Monroe *et al.*, 2005). En un estudio pudo descubrir reportes de solo un producto de insulina, un recombinante humano de origen isofano o preparación

de tipo NPH, que ha sido evaluada prospectivamente en un largo número de perros para la seguridad y eficacia.

La suspensión de insulina zinc porcina examinada en un estudio actual ha sido usada para el tratamiento de perros diabéticos por varios años en Europa, Canadá, y Australia (Monroe *et al.*, 2005).

7.1.3 Insulinas de acción intermedia

Las insulinas NPH y Lenta son productos decrecientes en la categoría de acción intermedia. Pero son comúnmente usados en la compensación diabética del perro y son dados dos veces a diario llegando a una dosis de 0.5 unid/Kg. dividida por día (Schaer, 2005).

En el perro y el gato, estas insulinas tienen un pico de acción entre las 2-10 horas su duración y rango de actividad es de 4-12 horas. La mayoría de los perros son adecuadamente cubiertos con estos productos. La insulina NPH es conocida también como Isophano. Esta es una modificación, insulina cristalina protamina zinc. Estos efectos son comparables a una mezcla de 2 o 3 partes regular de insulina y 1 parte de insulina Protamina Zinc. La insulina Lenta es una combinación de Semi - Lenta (acción inducida) y Ultralenta dando al paciente el tipo de acción intermedia (Schaer, 2005; Feldman y Nelson, 2004).

7.2 Factores químicos que afectan la absorción de insulina

Las principales características físicas de la insulina que influyen en su absorción son el pH, tamaño del cristal, envoltura del Zinc, y envoltura de la protamina (Schaer, 2005).

7.2.1 Almacenamiento de la insulina

El propio almacenamiento es crítico. Las preparaciones de insulina en uso son generalmente estables por un mes si se guarda en el refrigerador a una temperatura entre 2 y 4° C (Schaer, 2005).

Antes de su uso es conveniente dispersar uniformemente la dilución. No agitar vigorosamente. Ellas no se deben exponer a temperaturas extremas ni a

la luz solar directa. Se permite refrigerar, pero no congelar (Schaer, 2005; Greco *et al.*, 1995).

7.2.2 Hiperglucemia inducida por insulina: fenómeno de Somogyi

Se origina por una respuesta fisiológica normal o hipoglucemia inminente inducida por insulina excesiva. Cuando la glucemia declina a menos de 65 mg/dl o disminuye con rapidez independientemente de la concentración de glucosa, se estimulan varios mecanismos fisiológicos que interfieren con los efectos de la insulina y estimulan la producción de la glucosa por parte del hígado, lo que aumenta la glucemia y minimiza los signos de hipoglucemia.

Esos mecanismos incluyen estimulación directa inducida por hipoglucemia, la glucogenólisis en el hígado y secreción de las hormonas diabetógenas, sobre todo adrenalina y glucagón, que aumentan la glucogenólisis hepática y disminuye la utilización periférica de glucosa sanguínea, debido en parte al antagonismo de la insulina en el receptor de la misma.

La hiperglucemia inducida por insulina puede ocurrir en perros que reciben dosificaciones de dicha hormona mucho menores de 2.2 U/Kg. El diagnóstico de hiperglucemia inducida por insulina requiere la presencia de hipoglucemia (menor a 65 mg/dl) seguida por hiperglucemia (mayor 300 mg/dl) en un transcurso de 24 horas posterior a la administración de insulina. El tratamiento incluye reducción de la dosis de insulina, lo que varía con la cantidad administrada al momento en que se genera la curva de glucosa. Si el perro recibe una dosis "aceptable" de insulina (es decir, menor 1.5 U/Kg en perros), la dosificación debe disminuirse del 10 al 25%. Si el perro o gato recibe una cantidad grande de insulina (p.ej. mayor 2.2 U/Kg), la regulación de la glucemia debe volverse a iniciar mediante la dosificación de insulina recomendada para la regulación inicial del perro diabético. Los efectos de la nueva dosificación de insulina sobre la glucemia deben valorarse 10 días mas tarde (Feldman y Nelson, 2004).

7.2.3 Factores que afectan el tiempo de absorción

- 1.- Volumen de dosificación. Un largo volumen de insulina debe ser absorbido más lentamente que una pequeña cantidad. Por ejemplo, 1 ml que contenga 40U es absorbido más lentamente que 0.4 ml en 100 ml.
- 2.- Unidad dosificadora. Conforme la unidad dosificadora aumenta también lo hace la tasa de absorción, sin embargo, una dosis elevada puede tener un efecto de ataque rápido.
- 3.- Sitio de la inyección. Inyectando la parte de un cuerpo movable mejorará la absorción
- 4.- Condición de la piel. Las cicatrices retardan la absorción de insulina
- 5.- Variabilidad individual. Algunas insulinas en tres diferentes individuos pueden tener una diferente tasa de absorción y duración de acción (Greco *et al.* 1995; Schaer, 2005).

7.3 Interacciones con drogas

Algunas drogas conocidas que reducen los efectos hipoglucémicos de la insulina, están incluidos corticosteroides, contraceptivos, diltiazem, dobutamina, tiazidas, albuterol, danazol, terbutalina, fenotiacinas. Algunos mejoran los efectos hipoglucémicos como el alcohol, esteroides anabólicos, bloqueadores β adrenérgicos, salicilatos, tetraciclinas, inhibidores ACE, e inhibidores MAO (Schaer, 2005).

7.3.1 Control a largo plazo utilizando hemoglobina glucosilada y fructosamina

El control a largo plazo de la glucemia de perros diabéticos puede evaluarse midiendo a la tasa de hemoglobina glucosilada o de fructosamina en hemolisados o en suero, respectivamente. La hemoglobina glucosilada se forma gracias a la unión no enzimática e irreversible de la glucosa con la molécula de hemoglobina, en el interior de los hematíes. Puesto que el

metabolismo de la glucosa en el eritrocito es independiente de insulina, la concentración de glucosa en el hematíe aumenta a medida que lo hace la glucosa plasmática (Miller, 1995; Loste y Marca, 2000).

7.3.2 Fructosamina

El suero de fructosamina es formado a través de reacciones irreversibles no-enzimáticas entre la glucosa y suero de proteínas. La concentración de fructosamina depende directamente sobre las concentraciones sanguíneas de proteína y su composición y su concentración sobre el plasma de glucosa. En perros, debido a que el promedio de vida de la albúmina es de 8.2 días, la concentración de fructosamina refleja el status glucémico sobre de 1-3 semanas previas (Loste y Marca., 2000).

7.3.3 La curva de glucosa sanguínea

Para la realizar la curva de glucosa, es preciso seguir varias normas claves. Primero, el animal debe ser alimentado como lo es habitualmente en su casa (mismo tipo y cantidad de comida y con el mismo horario). La insulina también se administrara a la hora habitual y preferentemente, a partir del mismo envase. El animal también se ejercitara de la forma acostumbrada en su domicilio. Las muestras de sangre se toman cada hora o cada dos horas, a partir de la inyección de insulina, durante por lo menos 12 horas (lo ideal son 24 horas). También es posible utilizar dispositivos de monitorización de la glucosa sanguínea, destinados para diabéticos humanos (Miller, 1995; Wiedmeyer *et al.*, 2003; Van de Maele *et al.*, 2006).

7.4 Interpretación de la curva de glucosa

Existen tres pasos importantes en la interpretación de la curva de glucosa, que son: 1) la evaluación de la eficacia de la insulina, 2) la evaluación del nadir de glucosa y 3) la evaluación de la duración de la acción de la insulina (Miller, 1995).

La eficacia de la insulina puede juzgarse observando la forma de la curva y calculando el diferencial de glucosa sanguínea (la diferencia entre el valor de glucosa sanguínea mas alto y el mas bajo). Si la curva es relativamente plana, sin grandes diferencias entre el valor máximo y mínimo de glucosa sanguínea (es decir, un diferencial de glucosa sanguínea bajo), quizá la insulina no este ejerciendo el efecto deseado (figura 1). Sin embargo, también debe tenerse en cuenta la concentración de glucosa en sangre. Un diferencial de glucosa sanguínea bajo, con concentraciones seriadas de glucosa entre los 100 y los 180 mg/dl, indica un control de glucemia excelente, mientras que un diferencial de glucosa sanguínea bajo, con tasas de glucosa superiores a los 250 mg/dl, puede indicar que la dosis de insulina es insuficiente, la técnica de administración de la misma es incorrecta, la acción de la insulina es demasiado corta, la presencia de estrés o de resistencia a la insulina.

La evaluación del nadir de la glucosa es el segundo paso en la interpretación de la curva de glucosa. El nadir de glucosa es la concentración de glucosa mas baja, lograda en el periodo de 24 horas. Este valor debería ser de 80 a 125 mg/dl. Ocasionalmente, existen animales que presentan dos nadir's de glucosa tras una dosis de insulina; esta es una de las razones de peso para trazar las curvas de glucosa a lo largo de 24 horas (Miller, 1995).

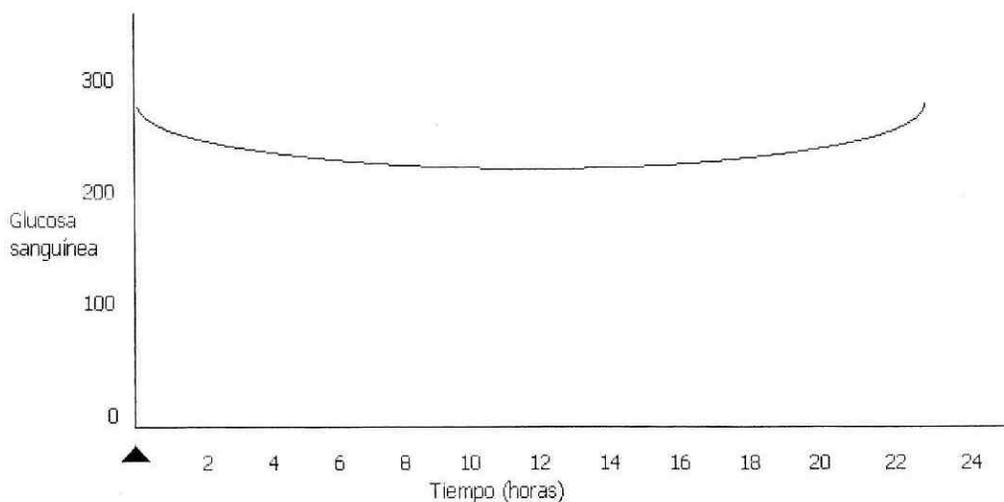


Figura 1. Esta curva de glucosa ilustra un diferencial bajo de glucosa sanguínea, con actividad insulínica deficiente (la flecha indica la inyección de insulina).

Las claves más importantes para las curvas de glucosa son:

- Si el nadir es menor que 60 mg/dl, o los perros muestran signos de hipoglucemia, la dosis de insulina debe ser reducido a un 50%.
- Si el nadir es menor que 100 mg/dl, o la pre-insulina de glucosa en sangre es menor que 200 mg/dl, la dosis de insulina debe ser reducida en un 20-25% (siempre redondeando al más próximo número total).
- Si el nadir cae entre 100-150 mg/dl, y la glucosa pre-insulina es mayor que 200 mg/dl, no se ajusta la dosis de insulina solo si se requiere.
- Si el nadir es mayor que 150 mg/dl, y la glucosa pre-insulina es mayor que 200 mg/dl, la insulina debe ser incrementada a un 20- 25%.
- La resistencia a la insulina o la ineffectividad esta sugestionada si la glucosa en sangre es muy alta (>550-600 mg/dl) en un perro recibiendo insulina (Zoran, 2004).

Por último, la interpretación de la curva de glucosa conlleva el determinar la duración de la acción de la insulina. Esto se hace muy bien cuando el nadir de glucosa sanguínea se acerca a los 100 mg/dl. Después del nadir, la concentración de glucosa debería aumentar regularmente en la mayor parte de los animales, especialmente tras la ingestión de comida. Cuando la concentración sanguínea de glucosa es superior a los 200 a 250 mg/dl, el efecto de la insulina está pasando o ha desaparecido (Miller, 1995).

7.4.1 INSTRUMENTOS PARA MONITOREAR LA GLUCOSA SANGUÍNEA

En los últimos años, ha ganado popularidad en perros y gatos diabéticos. Pueden ser tomadas de la oreja para la muestra de glucosa en sangre se usan, los glucómetros portables (PBGm) (Van de Maele *et al.*, 2006).

En un estudio se comparó la utilidad de tres monitores de glucosa en un hospital veterinario, se llegó a la conclusión de que los tres aparatos utilizados (Accucheck II, Glucometer II, y Glucoscan 2000) eran muy precisos en comparación con un Beckman Glucose Analyzer, que empleaba metodología de glucosa oxidasa. Otra investigación independiente, llegó a la conclusión de que el Glucometer II, el Accu-Check III, el Tracer – II y el One Touch (Lifescan) tienen una precisión superior a la media (ECRI) (Miller, 1995). Otro aparato disponible para proporcionar un detallado cuadro de glucosa, un sistema comercial disponible (CGMS (R), Medotronic Minimed, Northridge, CA) estuvo examinado para uso en especies veterinarias, llegando a la conclusión de promoverle diagnóstico e investigación potencial del monitoreo de glucosa sérica en especies veterinarias (Wiedmeyer *et al.*, 2005).

8. TRATAMIENTO NUTRITIVO DE LA DIABETES MELLITUS

8.1 Terapia dietética para perros

La clave para el tratamiento de la diabetes en perros es el uso de la terapia de insulina con dieta que sea directa a corregir la obesidad (si se presenta), manteniendo el tiempo y consistencia de las comidas, y

proporcionando una dieta que minimize el incremento postprandial de concentración de glucosa en sangre. En humanos y caninos diabéticos, la suplementación de fibra ha sido benéfica siendo beneficiosa retardando la proporción de absorción de glucosa del intestino y minimizando las fluctuaciones de la glucosa en sangre. En perros diabetes mellitus insulina-dependiente, un manejo, una dieta alta en fibra soluble puede ayudar en el control glucémico. En perros diabetes mellitus insulina-dependiente, un manejo, una dieta alta en fibra soluble puede ayudar en el control glucémico (Kimmel *et al.*, 2000; Graham *et al.*, 2002; Bartges, 2005; Zoran, 2005).

Algunos mecanismos severos para explicar las razones de los efectos positivos de la fibra en la diabetes: 1) ciertos tipos de fibra (soluble) retardan la evacuación y retardan la absorción intestinal de nutrientes, 2) las fibras pueden promover la liberación de hormonas reguladoras GI. El gel formador, fibras solubles tienen gran efecto en humanos dañan la transferencia conectiva de glucosa y agua al absorberse en la superficie del intestino, y esto es verdadero en los perros (Zoran, 2005). Sin embargo, muchas dietas caninas que contienen incremento de fibras son principalmente formuladas fuentes de fibras insolubles. La fibra insoluble no forma geles, pero aumentan el tránsito intestinal (este decremento de tiempo es para la digestión de nutrientes) y los resultados reducen la glucosa para la absorción y de esta manera, el control glucémico (Kimmel *et al.*, 2000; Graham *et al.*, 2002).

En general, las dietas contienen 12% más de fibra insoluble u 8% más de fibras mezcladas son más probables para ser efectivo en mejora del control glucémico en perros diabéticos. Los problemas grandes ocurren cuando los perros son alimentados con dietas que contienen únicamente fibra insoluble para el manejo de la diabetes, son: 1) excesiva frecuencia de defecación, desarrollando constipación u obstinación debido a la resequedad de los excrementos, o rechazo al consumo de la dieta. Las dietas de fibra soluble pueden resultar en incremento de flatulencias, excremento suave y rechazamiento de la dieta (Zoran, 2005). Por estas razones, las dietas que contienen fibras mixtas pueden ser preferidas (Kimmel *et al.*, 2000; Graham *et al.*, 2002; Zoran, 2005). Por tanto no ha habido una demostración clara del

beneficio clínico derivado de alimentar a los perros diabéticos con una formulación rica en fibra, en comparación con una dieta de mantenimiento típica del adulto. Al margen de la composición rica en fibra o de la duración del control de perros diabéticos, no se ha encontrado una diferencia significativa en cuanto al requisito de insulina diaria o de triglicéridos en ayunas entre grupos de perros diabéticos alimentados con dietas bajas o ricas en fibra, pese a la mejoría de los parámetros glucémicos (Graham *et al.*, 2002).

En general, esto es preferible para el uso de una dieta comercial conteniendo incremento de fibra, sin embargo en las mascotas que rechazan dietas altas en fibra o que están delgadas y necesitan una dieta con una densidad calórica superior, la fibra puede ser agregada a la comida. Un ejemplo de la fuente de mezcla de fibra que puede ser agregada a la comida enlatada es Metamucil (Zoran, 2005).

Otra herramienta alimenticia que mejora el metabolismo de la glucosa es el cromo. El cromo es un mineral esencial envuelto en el metabolismo de carbohidratos y lípidos (Schachter *et al.*, 2001).

El tripicolinato de cromo se reconoce ampliamente, por su capacidad para ayudar a disminuir los altos niveles de azúcar en la sangre. Los perros, alimentados con cromo suplementario pueden recibir beneficios similares. El cromo potencializa la acción de la insulina en los perros incrementando la sensibilidad de los tejidos a la insulina a la insulina, mejorando los enlaces de la insulina, aumentando el número de receptores de insulina presentes en la superficie de las células y/o aumentando la fosforilación de los receptores de insulina (Schachter *et al.*, 2001).

Las dietas Eukanuba y Optimum Weight Control Canine contienen tripicolinato de cromo para optimizar la sensibilidad a la insulina (Flinckinger y Sunvold, 2005).

9. COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES MELLITUS

9.1 Cataratas y uveítis inducida por el cristalino

Las cataratas constituyen la complicación a largo plazo más frecuente y una de las de mayor importancia de la diabetes mellitus en perros (Feldman y Nelson, 2004). La formación de cataratas diabéticas es una de las tempranas y más consistentes manifestaciones oculares en perros, el 75% desarrollan cataratas diabéticas dentro de los primeros 12 meses (Good *et al.*, 2003).

Se cree que la patogénesis de la formación de cataratas de origen diabético esta vinculada con relaciones osmóticas alteradas del cristalino. Este es libremente permeable a la glucosa, que entra a dicha estructura a partir del humor acuoso mediante el transporte facilitado. En circunstancias normales, la glucosa se convierte en ácido láctico por medio de la vía glucolítica anaerobia; sin embargo, con glucemia alta, las enzimas glucolíticas quedan saturadas. A continuación, la glucosa se metaboliza por medio de la vía del sorbitol hacia sorbitol y fructuosa los que la membrana celular no es libremente permeable, y actúan como compuestos hidrofílicos potentes, generando un flujo de agua hacia el cristalino, lo que da pie a tumefacción y rotura de las fibras del mismo y la aparición de cataratas.

La formación de cataratas es un proceso irreversible una vez que empieza y su aparición puede ser bastante rápida. En clínica los perros pueden progresar de visión normal a ceguera en el transcurso de días a meses. La ceguera puede corregirse al extirpar el cristalino anormal. La visión se restablece en alrededor del 75 al 80% de los perros diabéticos en los que se extirpan las cataratas (Feldman y Nelson, 2004).

Un estudio demostró que los perros diabéticos tienen una reducción significativa de la sensibilidad corneal en todas las regiones, comparada con perros no diabéticos normoglucémicos. La variación regional en la sensibilidad corneal es similar en perros diabéticos y normoglucémicos. Pero ningún control glucémico y ni la duración de la diabetes, como se estimó, esta significativamente correlacionada con la hiposensibilidad corneal. En suma la

formación de cataratas, y la diabetes mellitus ha sido asociada con cambios patológicos en la cornea de perros, ratas, y humanos. En perros las células endoteliales corneales pleomórficas y polimegetismo han sido documentadas que están directamente relacionadas con el grado de control del diabético (Good *et al.*, 2003).

En perros con cataratas maduras o hiper maduras, frecuentemente se observa una uveítis inducida por el cristalino. Probablemente se deba a la rápida progresión de las cataratas diabéticas y a la filtración de proteínas lenticulares hacia el humor acuoso. Otros signos consisten en disminución de la presión intraocular, oscurecimiento del iris, sinequia posterior, reflejos en cámara anterior y precipitados corneales o hipopion (Basher y Roberts, 1995).

La uveítis relacionada con una catarata hiper madura en resorción puede disminuir el éxito de la intervención quirúrgica para cataratas y debe controlarse antes de la operación. El objetivo de tratamiento de uveítis inducida por el cristalino es disminuir la inflamación y evitar mayor daño intraocular. Una alternativa es la administración de antiinflamatorios no esteroides por vía tópica (flurbiprofen al 0.03%) suele ser suficiente para controlar la uveítis leve inducida por el cristalino y prevenir los signos mas avanzados de hiperemia de la esclerótica, fotofobia y secreción ocular. Aunque no son antiinflamatorios tan potentes como los corticosteroides, los antiinflamatorios no esteroides no interfieren con el control de la glucemia (Feldman y Nelson, 2004; Fleeman, 2005).

La reabsorción espontánea de cataratas ocurre primariamente en perros jóvenes afectados con cataratas hereditarias, y mucho menos frecuente en perros con más de seis años de edad.

El proceso de reabsorción esta siempre asociado con iridociclisis, la cual puede ser difícil para controlar médicamente a perros jóvenes, en la cual la reabsorción de catarata es más frecuente causando severas complicaciones tal como glaucoma (González y Rodríguez, 2005).

9.1.1 Retinopatía diabética

Es una complicación rara en perros. Un investigador sugiere que sería necesario que el perro padeciese diabetes por lo menos durante cinco años, para que apareciesen signos clínicos de retinopatía diabética (Basher y Roberts, 1995). La incidencia de cataratas en perros diabéticos es muy alta, en un estudio de 200 perros el 75-80% desarrollo cataratas dentro de los 5-6 meses del tiempo de diagnóstico de la enfermedad.

Los cambios histológicos incluyen aumento del grosor de la membrana basal capilar, pérdida de pericitos, derivaciones capilares y microaneurismas. Se cree que los cambios histológicos se originan por isquemia retiniana. Los factores que disminuyen el flujo sanguíneo en la retina incluyen viscosidad sanguínea aumentada, sedimentación y agregación de eritrocitos, aumento de las concentraciones de fibrinógeno y fibrinólisis disminuida (Beam *et al.*, 1999).

9.1.2 Neuropatía diabética

Las neuropatías diabéticas rara vez se informan en perros (Braun y Steiss, 1982; Katherman y Braun, 1983; Jonson *et al.*, 1983). Sin embargo, no se conocen los índices de prevalencia de la misma en perros (Muñana, 1995).

Los signos clínicos que apoyan una neuropatía en perros diabéticos incluyen debilidad, flexión hacia delante en la articulación metatarsofalangica y metacarpofalangica, atrofia muscular, reflejos deprimidos de las extremidades y déficit en pruebas de reacción postural. En perros es principalmente una polineuropatía distal, caracterizada por desmielinización en segmentos, degeneración y regeneración axónica (Feldman y Nelson, 2004).

La falta de informes acerca de neuropatías sensitivas clínicas en perros diabéticos quizá se deba a la dificultad de reconocer el síndrome y no a que este no exista. En animales diabéticos raramente se observa neuropatía autónoma. Existe un informe, sobre un perro diabético con peresia en los miembros pelvianos e hipotensión, esta última se cree que es debida a la neuropatía autónoma. No se dispone de un tratamiento específico, la

regulación energética de la glucosa con insulina puede mejorar la conducción de nervios, sin embargo la respuesta al tratamiento es variable (Muñana, 1995).

9.1.3 Nefropatía diabética

La nefropatía diabética se caracteriza por enfermedad glomerular progresiva. No existen demasiados datos acerca de los signos clínicos y de laboratorio de los perros diabéticos y son pocos los informes en que se mencionan la proteinuria o la insuficiencia renal (Muñana, 1995).

Los datos histopatológicos en la nefropatía diabética dependen de la duración de la enfermedad antes de la valoración del perro y del grado de control de la glucemia. Los datos histológicos incluyen glomerulopatía membranosa con fusión de los procesos podócitos, engrosamiento de la membrana basal glomerular tubular, aumento del material de la matriz mesangial, presencia de depósitos subendoteliales, fibrosis glomerular y glomerulosclerosis. Se desconoce el mecanismo patogénico de la nefropatía diabética, pero es probable que se origine por varias causas. La anormalidad inicial puede ser hipertensión intraglomerular crónica e hiperfusión renal inducida por hiperglucemia crónica. La presión glomerular aumentada origina depósito de proteína en el mesangio. El engrosamiento de la membrana basal glomerular también se ha atribuido a un incremento rápido de la producción de la membrana. La expansión mesangial la postre invade el espacio subendotelial y la luz capilar glomerular, lo que produce una declinación del flujo sanguíneo y de la filtración glomerular y, por último, da pie a glomerulosclerosis e insuficiencia renal. Los signos clínicos dependen de la gravedad de la glomerulosclerosis y de la capacidad funcional de los riñones para excretar desechos metabólicos.

Al principio la nefropatía diabética se manifiesta como proteinuria grave, principalmente albuminuria, debido a la disfunción glomerular. A medida que progresan los cambios glomerulares, la filtración glomerular se altera de manera progresiva, lo que origina azoemia y a la postre uremia (Feldman y Nelson, 2004).

El control estricto de la glucemia sigue siendo una de las piedras angulares del tratamiento, control de la hipertensión y la restricción de proteínas (Muñana, 1995).

10. COMPLICACIONES TARDÍAS E INFECCIONES CONCURRENTES EN LA DIABETES MELLITUS

10.1 Complicaciones hematológicas

Las complicaciones hematológicas comúnmente se desarrollan en pacientes humanos con diabetes mellitus. No hay reportes con respecto a las funciones de eritrocitos en caninos con diabetes mellitus. Las complicaciones hematológicas durante terapia de insulina son muy importantes porque ellas pueden influenciar fuertemente en ambos tratamientos y resultando en IDDM canina. La morfología del eritrocito, funciones y metabolismo pueden ser influenciadas por tres mecanismos generales: glicosilación de la membrana de proteínas y enzimas, principalmente daño oxidativo debido a la auto-oxidación de glucosa, y cambios a la cetoacidosis diabética (Christopher, 1995). Esos mecanismos causan glicosilación de la hemoglobina y afinidad de la alteración del oxígeno, disminución de la deformidad de la membrana y alteraciones de modelos metabólicos. Todos ellos contribuyen al corto estilo de vida del eritrocito o a la disminución de eficacia del oxígeno al tejido. El metabolismo del eritrocito está principalmente restringido a dos principales vías. La vía Embden-Meyerhof (EMP) está principalmente envuelta en ATP y en la generación de 2,3DPG en los eritrocitos, en la cual la vía de fosfatasa pentosa genera NADPH, como una fuente de reducción equivalente para proteger a los eritrocitos de la oxidación (Comazzi *et al.*, 2002).

10.1.1 Coagulación y fibrinólisis

La hiperglucemia va acompañada de activación de la trombina (en base al aumento de marcadores de plasma), hiperfibrinogenemia y aumento de las tasas de los factores VII, VIII, X, XI, XII y del factor de Willebrand. En la diabetes mellitus, la hiperfibrinogenemia está estrechamente asociada al

desarrollo de la enfermedad cardiovascular y coronaria. En los pacientes con diabetes, los inhibidores fisiológicos de la coagulación sanguínea tienden a estar deprimidos. La menor actividad de la ATIII (a pesar de una concentración plasmática normal) contribuye a disminuir la fibrinólisis y evita la inhibición de los factores II y X. También se ha descrito reducción de la concentración de las proteínas inhibitoras C y S. Parece ser que la glucosilación desempeña un papel fundamental en la función y concentración de muchas de las proteínas de la coagulación. Los peróxidos lipídicos también inhiben la actividad de la ATIII y actúan como procoagulantes. También se han descrito alteraciones del sistema de coagulación asociadas a la cetoacidosis. El tiempo de tromboplastina parcial está acortado o es normal y el número de plaquetas puede estar disminuido en la cetoacidosis, por lesiones endoteliales y activación del sistema de coagulación intravascular diseminada o de tromboembolia (Christopher et al., 1995).

10.1.2 Infecciones en vías urinarias

Las infecciones del tracto urinario son frecuentemente identificadas en perros con diabetes mellitus. Un incremento en el nivel de células blancas (WBC), en la orina, o piuria, definida como >3 WBC por alto-poder de campo (hpf) identificada sobre el sedimento urinario en muestras colectadas por cistocentesis, es el indicador más fiable de infecciones bacterianas en el tracto urinario. Las infecciones del tracto urinario con ausencia de piuria son consideradas para ser ocultas. En animales inmunosuprimidos, incluyendo a esos con diabetes mellitus, la ausencia de una respuesta inflamatoria para la infección puede resultar en un incremento de la incidencia de infecciones del tracto urinario, muchas de las cuales pueden ser ocultas.

Las infecciones ocultas del tracto urinario (sin piuria) ocurren relativamente y frecuentemente en perros con diabetes mellitus. Por lo tanto, no es una indicación fiable de infección del tracto urinario en esta población. La prevalencia de bacteriuria, fue incrementada en perros diabéticos con infecciones ocultas; sin embargo, la bacteriuria no fue un resultado consistente y de aquí puede ser inestable pronosticando presencia o ausencia de infección.

Consecuentemente, el cultivo de orina debe ser realizado rutinariamente en todos los perros diabéticos sin tener en cuenta la presencia o ausencia de signos clínicos o resultados de urinálisis sugestivo de infección del tracto urinario (Mc Guire *et al.*, 2002).

10.1.3 Infecciones dermatológicas

Las alteraciones de la piel, sobre todo estafilocócicas, son mas frecuentes en los diabéticos mal regulados. Las infecciones de la piel incluyendo otitis externa en conjunto constituyeron el segundo tipo de infecciones mas corrientemente diagnosticadas en los perros diabéticos (Diehl, 1995). En varios estudios retrospectivos de DM en perros, sea ha reportado que de 7 al 34% de perros diabéticos son afectados con alguna enfermedad cutánea u oído.

Las enfermedades cutáneas que han sido asociadas con DM en perros incluyen infecciones cutáneas bacterianas secundarias, otitis, candidiásis cutánea, enfermedad seborreica de la piel, piel delgada, alopecia, eritema migratorio necrolítico, necrobiósis lipoidica, demodicosis generalizada, y xantomas. Las infecciones cutáneas secundarias bacterianas han sido reportadas como la manifestación dermatológica más común de la DM en perros. La hiperqueratosis de los cojinetes plantares y costras o erosiones de tejidos mucocutáneos o puntos de presión en un perro diabético deben invocar sospecha de NME (Peikes *et al.*, 2001).

10.2 Infecciones múltiples dentales

Cuando una infección dental ocurre en un paciente con diabetes mellitus, cada una de esas condiciones puede complicar el manejo de otros. El tratamiento de la infección dental puede fallar si la diabetes concurrente no es reconocida o controlada, solo como un protocolo de diabetes manejada puede fallar si una infección dental no es dirigida (Van Nice, 2006).

11. MATERIAL Y MÉTODOS

11.1 Descripción del área de trabajo

El presente trabajo se realizó en la Clínica de Pequeñas Especies de la UAAAN-UL y en la Clínica Veterinaria Campestre del municipio de Torreón, Coah., ubicado en la latitud 26° Norte a una altitud de 1,400 metros sobre el nivel del mar. La temperatura promedio es de 23.4 °C, siendo la temperatura máxima de 40 °C en junio y la mínima de -3 °C en diciembre; la precipitación pluvial promedio anual es de 230 mm³ (Comisión Nacional del Agua, 2006; Schmidt, 1989).

11.1.1 Material

Según el método de Lifescan a Johnson Company se utiliza lo siguiente:

1. Medidor (One Touch Ultra)
2. Tiras reactivas (One Touch)
3. Dispositivo de punción
4. Lanceta estéril
5. Algodón
6. Alcohol

Se muestrearon 200 perros al azar, en 2 clínicas veterinarias de Torreón, Coah, México, mediante una muestra sanguínea para determinar el nivel de glucosa, clasificándolos de acuerdo a la raza, edad, sexo, peso, alimentación, nivel de glucosa y motivo de la consulta.

11.1.2 Método

Paso 1

Se insertó una lanceta, girando la capsula en sentido contrario al reloj para quitarla. Se insertó una lanceta en el port lancetas y se empujó

firmemente hacia abajo hasta que quedó bien insertada. Se giró el disco protector hasta que se separó la lanceta. Se colocó nuevamente la capsula girándola en sentido horario hasta que quedó ajustada.

Se ajustó la profundidad de la punción, si es necesario. Se giró la perilla hacia las marcas más pequeñas para una punción menos profunda o hacia las marcas mas grandes para una punción profunda.

Paso 2

Se cargó el dispositivo de punción.

Se deslizó el botón cargador hacia atrás hasta que hizo clic. El dispositivo de punción ya esta preparado para su uso.

Paso 3

Se insertó la tira reactiva en el puerto de análisis, con el extremo de barras de contacto hacia arriba. Se introdujo firmemente hasta que la tira llegó tope. El medidor se encendió automáticamente y apareció brevemente todos los elementos de la pantalla. Luego apareció el número de código seguido por el símbolo y la unidad de medida. Se aseguró de que el número de código de la pantalla coincidiera con el del frasco de tiras reactivas.

Paso 4

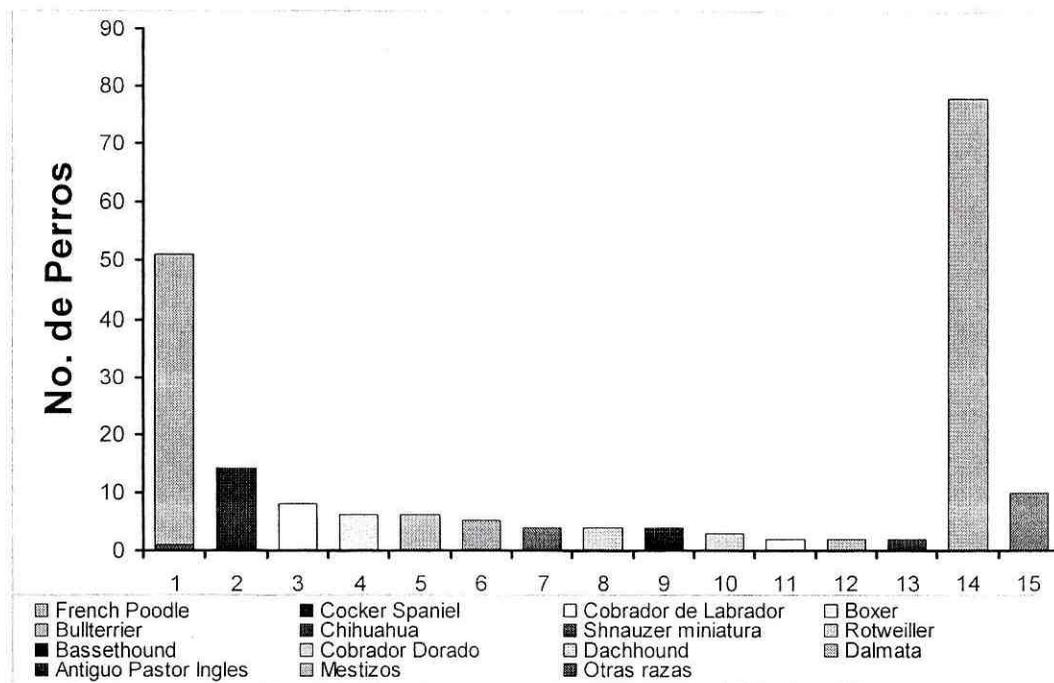
Se hizo la asepsia de la región donde se realizó la punción, en este caso, en la parte interna del labio superior, obteniendo una gota de sangre de al menos 1 microlitro (tamaño real), aplicándola y manteniéndola en el pequeño canal del borde superior de la tira reactiva. Manteniéndola hasta que la ventana de confirmación estaba completamente llena de sangre, antes de que el medidor comenzara la cuenta atrás. Si no se llenaba la ventana de confirmación, aparecía el mensaje Er 5 o el resultado del análisis no era exacto.

Paso 5

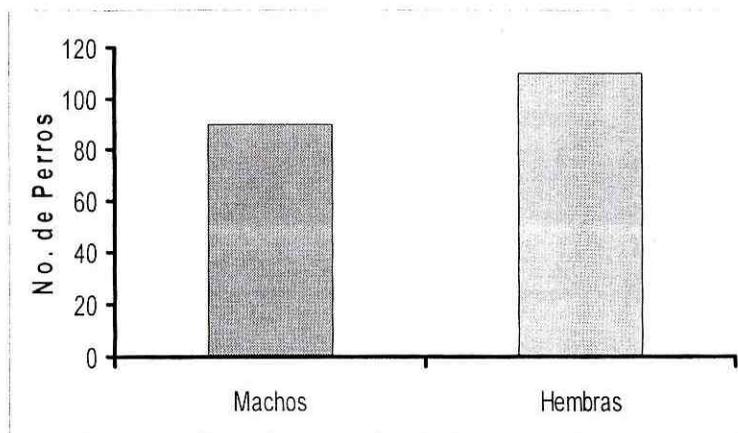
El resultado de análisis de glucosa apareció en la pantalla después de que el medidor realizó la cuenta atrás de 5 a 1. Los resultados del análisis se guardaron automáticamente en la memoria del medidor. Es importante desechar la lanceta usada.

12. RESULTADOS

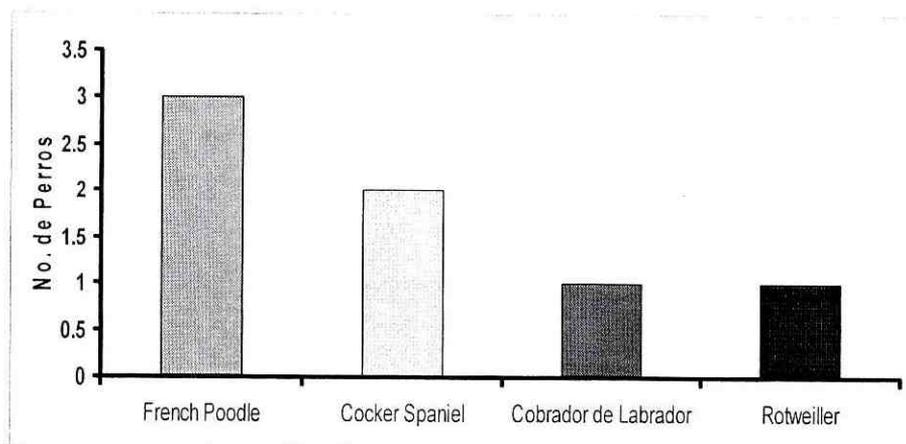
Gráfica 1. Razas muestreadas durante los meses de Agosto 2005 – Marzo 2006, en las cuales se determinó la incidencia de diabetes mellitus en la ciudad de Torreón, Coah. México.



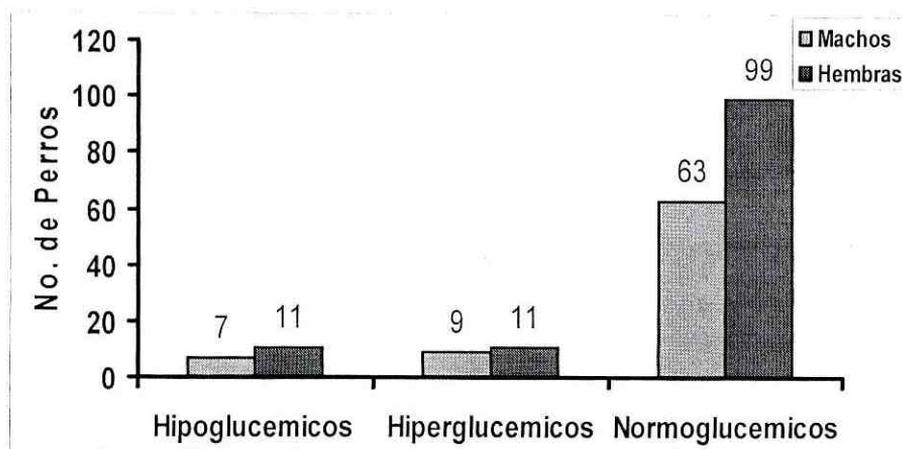
Gráfica 2. Animales (machos y hembras) muestreados, en los cuales se determinó las incidencia de diabetes mellitus en la ciudad de Torreón, Coah., México.



Gráfica 3. Razas de perros que exhibieron sobrepeso durante el estudio para determinar la incidencia de diabetes mellitus en la ciudad de Torreón, Coah., México.



Gráfica 4. (Machos y Hembras) que presentaron alteraciones como: hipoglucemia, hiperglucemia y euglucemia durante el estudio de incidencia de diabetes mellitus en la ciudad de Torreón, Coah., México.



De los 200 perros muestreados, se encontró que 20 presentaron hiperglucemia, de estos una perra Cocker Spaniel fue diagnosticada con diabetes mellitus, además de haber presentando una catarata en el ojo derecho.

La hipoglucemia se presentó en 18 perros (7 machos y 11 hembras) 7 fueron a cirugía y eran del Control Canino de la UAAAN – UL.

El número de perros que presentaron sobrepeso fueron 7, clasificándolos de la siguiente manera: French Poodle (3), Cocker Spaniel (2), Cobrador de Labrador (1), Rotweiller (1).

13. CONCLUSIONES

Podemos concluir que la incidencia de diabetes mellitus en Torreón, Coah., México se presenta en 1 de cada 200 perros en nuestro estudio.

La diabetes mellitus se diagnosticó en una perra Cocker Spaniel de edad adulta que presentaba poliuria, polidipsia, polifagia, deshidratación y presencia de una catarata en el ojo derecho.

Las razas que presentaron sobrepeso fueron: French Poodle, Cocker Spaniel, Cobrador de Labrador y Rotweiller.

Los perros que presentaron hiperglucemia se debió al consumo de alimento 1-2 horas antes de tomar la muestra y los hipoglucémicos tenían más de 12 horas de ayuno.

El método utilizado en este estudio es una opción práctica para llevar un mejor control de los niveles de glucosa, permitiéndonos establecer mejores tratamientos para un adecuado control del perro diabético y así evitar complicaciones a largo plazo.

Los resultados estadísticos no se determinaron porque no fueron significativos.

Se recomienda hacer el mismo estudio con un número mayor de perros durante un tiempo más prolongado para determinar una estadística más exacta y determinar las razas más predisponentes a la diabetes mellitus.

El diestro debe ser un parámetro a tomar en cuenta antes de establecer un diagnostico definitivo de diabetes mellitus, porque la elevación de progesterona causa intolerancia a la glucosa y manifiesta diabetes en perras durante esta etapa del ciclo estral.

15. LITERATURA CITADA

Akerblom, H.K et al. 2002. Environmental factors in the etiology of the type 1 diabetes. *Am. J. Med. Genet.* 115:18-29.

Bartges J. 2005. Canine Diabetic Diets. The North American Veterinary Conference. 301-302; Orlando Florida.

Basher, A.W. y Roberts, S.M. 1995. Manifestaciones oculares de la diabetes mellitus: cataratas diabéticas en el perro. *Clínicas Veterinarias de Norteamérica*: 685-700.

Beam, S., Correa, M.T. y Davidson, M.G. 1999. A retrospective-cohort study on the development of cataratas in dogs with diabetes mellitus: 200 cases. *Vet. Ophthalmol.* 2: 169-172.

Christopher, M.M. 1995. Complicaciones hematológicas de la diabetes mellitus. *Clínicas Veterinarias de Norteamérica*. 649-662. Editorial: Mc Graw Hill.

Comazzi S., Paltrinieri S., Spagnolo V., y Sartorelli, P. 2002. Some aspects of erythrocyte metabolism in insulin-treated diabetic dogs. *Res. Vet. Sci.* 72: 23-27.

Davison, L.J. Ristic, J.M. Hertage, M.E. Ramsey, y I.K. Catchpole, B. 2003. Anti-insulin antibodies in dogs with naturally occurring diabetes mellitus. *Vet. Immunol Immunopathol.* 91:53-60.

Diehl, K.J. 1995. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus: gastrointestinales e infecciosas. *Clínicas Veterinarias de Norteamérica*. 755-776: Editorial: Mc Graw Hill.

Eggmann, J.E., et al. 1983. Progesterone-controlled growth hormone overproduction and naturally occurring canine diabetes and acromegaly. *Acta Endocrinol. (Copenh)* 104: 167-176.

- Feldman y Nelson's.2004. Small Endocrinology and Reproduction. 3ed. 370-427. Editorial: Mc Graw Hill.
- Fleeman, L.M. 2005. Más allá de la insulino terapia; consecuencia de un control optimo en perros diabéticos. Revista WHALTAM Focus. 12-19.
- Flinckinger, D.R. y Sunvold, G. 2005. Manejo Temprano de la Alimentación para Reducir los Riesgos de Diabetes y Obesidad. The Iams Company. Lewisburg, Ohio, U.S.A.
- González-Alonso-Alegre E. y Rodríguez-Álvaro A. 2005. Spontaneous resorption of a diabetic cataract in a geriatric dog. J. Small Anim. Pract. 46: 406-408.
- Good M.K., Hollingsworth D.J., Scagliotti S.R., y Nelson R.H., R.W. 2003. Corneal sensitivity in dogs with diabetes mellitus. Am. J. Vet. Res. 64: 7-11.
- Graham P.A., Maskell E., Rawlings J.M., Nash A.S. y Markwell, P.J. 2002. Influence of a high fibre diet on glycaemic control and quality of life in dogs with diabetes mellitus. J. Small Anim. Pract. 43: 67-73.
- Graves Thomas K. 2005. Lots new in managing the diabetic dog. The North American Veterinary Conference. 321-322. Orlando Florida.
- Greco D.S., Broussard J.D. y Peterson, M.E. 1995. Insulinoterapia. Clínicas Veterinarias de Norteamérica. 701-715. Mc Graw Hill.
- Greenspan F.S y Baxter J.D. 1995. Endocrinología Básica y Clínica. 3^{era}. Ed. 661-672. Editorial: Manual Moderno.
- Guptill L., Glickman L. y Glickman N. 2003. Time trends and risk factors for diabetes mellitus in dogs: Analysis of veterinary medical data base records (1970-1999). Vet. J. 165: 240-247.

Hess R.S., Kass PH, y Van Winkle T.J. 2003 Association between diabetes mellitus, hypothyroidism or hyperadrenocorticism and atherosclerosis in dogs. *J Vet Intern Med.* 17: 489-494.

Hoening, M. 2002. Comparative aspects of diabetes mellitus in dogs and cats. *Moll Cell Endocrinology.* 197: 221-229.

Hoening, M. 1995. Fisiopatología de la diabetes canina. *Clínicas Veterinárias de Norteamérica.* 575-584. Editorial: Mc Graw Hill.

Hsu W.H. y Crump M.H. 1991. *Endocrinología Veterinaria y Reproducción.* 4^{ta}. Ed. 179-193. Editorial: Mc Graw Hill.

Hume D.Z., Drobatz K.J. y Hess R.S. 2006. Outcome of dogs with diabetic ketoacidosis: 127 dogs (1993-2003). *J Vet Intern Med.* 20: 547-555.

Kimmel S.E., Ward C.R., Henthorn P.S. y Hess R.S. 2002. Familial Insulin-Dependent Diabetes Mellitus in dogs in Samoyed Dogs. *J Am Anim Assoc.* 2002. 38: 235-238.

Kimmel S.E., Michel K. E., Hess R.S., Ward C.R. 2000. Effects of insoluble and soluble dietary fiber on glycemic control in dogs with naturally occurring insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Vet Med. Assoc.* 16: 1076-1081.

Kramer J.W., Klaassen J.K., Baskin D.G., Prieur D.J., Rantonen N.W., Robinette J.D., Graber W.R. y Rashti L. 1988. Inheritance of diabetes mellitus in Keeshond dogs. *Am J Vet. Res.* 49: 428-431.

Kukreja A. y Maclaren N.K. 1999. Autoimmunity and diabetes. *J. Clin Endoc. Metab.* 84: 4371-4378.

Loste, A. y Marca M.C. 2000. Fructosamine and glycated hemoglobin in the assessment of glycaemic control in dogs. *Vet Res.* 32: 55-62.

Mc Guire N.C., Schulman R. R. y Bollero G. 2002. Detection of occult urinary tract infections in dogs with diabetes mellitus. *J Am Anim Hosp Assoc.* 38: 541-544.

Miller, E. 1995. Control a largo plazo de los perros y gatos diabéticos: signos clínicos, determinaciones seriadas de glucosa sanguínea, glucosa en orina y proteínas sanguíneas glucosiladas. *Clínicas Veterinarias de Norteamérica.* 593-608. Editorial: Mc Graw Hill.

Monroe W.E., Laxton D., Fallin E.A., Richter K.P., Santen D.R., Panciera D.L., Towell T.L., Williams K.A., Hart J.R., Hill S., Flinkler M.R. y Shinn J.S. 2005. Efficacy and safety of a purified porcine insulin zinc suspension for managing diabetes mellitus in dogs. *J Vet Intern Med.* 19: 675-682.

Muñana, K. 1995. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus. *Clínicas Veterinarias de Norteamérica.* 649-662. Editorial: Mc Graw Hill.

National Diabetes Group: Diabetes mellitus. 1985. Geneva. WHO Technical Reports. 727. Pag. 111-113.

Nelson R.W. 1989. Diabetes mellitus in Ettinger SJ, Feldman E.C. *Textbook of veterinary Internal Medicine.* 4^{ed}. Philadelphia, W.B. Saunders 1995. 717-726.

Panciera DL. 1990. Epizootiologic patterns of diabetes mellitus in cats 333 cases (1980-1986). *JAVMA.* 197: 1504.

Peikes, H., Daniel O.M., Rebecka S. H. 2001. Dermatologic disorders in dogs with diabetes mellitus: 45 cases (1986-2000). *J Am Vet Med Assoc.* 219: 203-208.

Plotnick A.N. y Greco D.S. 1995. Diagnóstico de la diabetes mellitus en perros y gatos: contrastes y similitudes. *Clínicas Veterinarias de Norteamérica.* 585-594.

Rand, J.S., Fleeman L., Farrow H.A., Appleton D.J., Lederer R. 2004. Canine and Feline Diabetes Mellitus: Nature o Nurture? *The Journal of Nutrition*. 134: 2072S-2080S.

Rosseti L. 1990. Glucose toxicity. *Diabetes Care*. 13. Pag. 610

Ruckebusch Y., Phaneuf L.P. y Dunlop R. 1994. Fisiología de Pequeñas y Grandes Especies. 649-657. Editorial: Manual Moderno.

Scaramal J.D., y Renault A.G. 1997. Natural estrous cycle in normal and diabetic bitches in relation to glucose and insulin test. *Medicina*. 57: 169-180.

Schachter M., S. Nelson R.W., Kirk C.A. 2001. Oral chromium picolinate and control of glucemia in insulin-treated diabetic dogs. *J Vet Intern Med*. 15: 379-384.

Schaer M. Why so many and wich ones should we choose? 2005. The North American Veterinary Conference. 323-324. Orlando Florida.

Schermerhorn T. 2005. Understanding Diabetic ketoacidosis. World Congress. 903-911. D.F. México.

Stenner V.J., Fleeman L.M., y Rand J.S., 2004. Comparison of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of subcutaneous glargine, protamine zinc, and lente insulin preparations in healthy dogs. *J Vet Intern Med*: 444-445.

Vaarala, O. 1999. Gut and induction of immune tolerance in type I diabetes. *Diabetes Metab Res. Rev*. 15: 374-379.

Van de Maele I., Rogier N. y Damiet S. 2006. Retrospective study of owners' perception on home monitoring of blood glucose in diabetic dogs and cats. *Canada Vet J*. 17: 718-723.

Van Nice Eric, DVM. 2006. Management of multiple dental infections in a dog with diabetes mellitus. *J Vet Dental*. 23: 18-23.

WHO Study Group. 1985. Diabetes mellitus. Geneva. WHO Technical Reports, Series 727: 111-113.

Wiedmeyer C. E., Johnson P. J., Cohn L. A., Meadows R. L., Kerl M. E., Tessman R. K., Perlis J. y DeClue A. E. 2005. Evaluation of a continuous glucose monitoring system for use in veterinary medicine. *Diabetes Technol Ther*. 7: 885-895.

Wood P.A. y Smith J.E. 1980. Glycosilated hemoglobin and canine diabetes mellitus. *J Am Vet Med Assoc*. 176: 1267.

Zoran D. L. 2005. Insulin Resistance. The North American Veterinary Conference. 332. Orlando Florida.

Zoran D. L. Management of the complicated diabetic. The North American Veterinary Conference. 329-331. Orlando Florida.