

Práctica Empresarial Hospital Veterinario de la Universidad Austral de Chile (UACH).
Diabetes mellitus canina: caso clínico.

Trabajo de grado para optar por el título de Médico veterinario.

Luis Carlos Aguilar Pérez

Asesor

Víctor Manuel Molina Díaz

Médico veterinario, M.sc.

Corporación Universitaria Lasallista

Facultad De Ciencias Administrativas Y Agropecuarias

Medicina Veterinaria

Medellín - Antioquia

2017

Tabla de Contenido

Objetivos del trabajo de práctica:	12
Objetivo General.....	12
Objetivos Específicos	12
Introducción.....	13
Marco teórico	15
Definición de diabetes mellitus	15
Etiología.....	16
Diabetes mellitus insulino dependiente.	17
Diabetes mellitus no insulino dependiente.....	19
Diabetes mellitus asociada a progesterona.....	20
Fisiopatología.....	21
Complicaciones derivadas de DM crónica.....	26
Cetoacidosis diabética (CAD)	26
Signos clínicos de CAD:.....	27
Estado hiperglicémico hiperosmolar (EHH).....	27
Cataratas	28
Infecciones concomitantes	29
Neuropatía diabética.....	30
Perfil del paciente.....	30
Anamnesis.....	31
Progresión del diagnóstico clínico de diabetes mellitus: interpretación, ayudas y pruebas diagnósticas.....	32
Prueba de tolerancia a la glucosa	37
Medición de fructosamina:.....	38
Curva de glucosa	39
Tratamiento de diabetes mellitus:.....	40
Insulinoterapia.....	41
Manejo de CAD	49
Dieta	51
Ejercicio	55
Pronóstico.....	55
Materiales Y Métodos.....	58
Resultados:	60

Discusión:65
Referencias:84

Lista de tablas

Tabla 1. Preparaciones de insulina comúnmente implementadas para tratar DM en caninos	44
Tabla 2. Tratamiento ajustable de tasa de CRI IV de insulina aspartato o lispro y suplementación de dextrosa. Solución de insulina compuesta de 2,2UI/kg de insulina aspartato agregados a una bolsa de 250ml de NaCl al 0,9%.	48
Tabla 3. Reseña del paciente	58
Tabla 4. guía para interpretar las concentraciones de fructosamina en perros	74

Lista de ilustraciones

Ilustración 1. Paciente canino Pastor Alemán.	59
Ilustración 2. Ecografía abdominal en la que se puede apreciar la presencia de una estructura hipóecoica redondeada e irregular, con múltiples áreas hipo ecoicas compatibles con quistes en ovario.	60
Ilustración 3. Ecografía abdominal en la que se puede apreciar la presencia de una estructura hipóecoica redondeada e irregular, con múltiples áreas hipo ecoicas compatibles con quistes en ovario.	61
Ilustración 4. Exposición posquirúrgica de los ovarios y del útero posterior al ovario histerectomía, puede observarse un aumento de tamaño en el ovario izquierdo con una masa de más de 5 cm de diámetro en la bolsa ovárica, lo cual puede ser compatible con neoplasia ovárica o quistes ováricos.	62
Ilustración 5. Valores de Fructosamina del paciente indican un aumento por encima de los rangos normales, representativo de una pobre regulación de la glicemia por parte del paciente.....	63
Ilustración 6. hemoleucograma del paciente: nótese la presencia de una trombocitosis con hiperfibrinogenemia, acompañada de una leucocitosis con neutrofilia absoluta y relativa, monocitosis absoluta	70
Ilustración 7. Examen bioquímico: nótese aumento por encima de los rangos normales de ALT, fosfatasa alcalina, urea y creatinina.	72

Lista de gráficos

<i>Gráfico 1. curva de prueba de tolerancia de la glucosa.</i>	64
Gráfico 2. efecto Somogyi	75
<i>Gráfico 3. Curva de glicemia apropiada</i>	76
Gráfico 4. efecto corto en insulina	77
Gráfico 5. resistencia a la insulina.....	78
Gráfico 6. dosis insuficiente de insulina	79

Lista de esquemas

Esquema. 1: algoritmo guía para la interpretación de la curva de la glucosa: que hacer cuando la insulina instaurada no fue efectiva en la disminución de la glicemia.80

Esquema. 2 algoritmo guía para la interpretación de la curva de la glucosa: que hacer cuando la insulina instaurada es efectiva en la disminución de la glicemia.81

Resumen

Diabetes mellitus (DM) es una endocrinopatía clasificada dentro de las enfermedades metabólicas caracterizada por una disfunción en la capacidad del organismo para utilizar y almacenar glucosa, como consecuencia se produce un desbalance en su homeostasis tisular y sanguínea. Su etiología base yace en la incapacidad de las células β del páncreas endocrino en producir insulina a causa de una destrucción de dichas células, denominada diabetes mellitus tipo 1 o insulino dependiente (DM1 o DMID), o mediante el desarrollo de una resistencia a la insulina acompañado de una incapacidad de las células β para secretarla, denominada diabetes mellitus tipo 2 o no insulino dependiente (DMNI). como consecuencia se presentara una disminución del uso de glucosa en los tejidos periféricos, la cual es la fuente energética esencial para el funcionamiento adecuado de todos los sistemas orgánicos, esto conlleva a una disrupción en la homeostasis de este elemento en el organismo lo que produce desbalances en su disponibilidad mediante un aumento de su concentración en el torrente sanguíneo (hiperglicemia), y la búsqueda de fuentes alternas de energía mediante la movilización del tejido adiposo (ácidos grasos no esterificados) para la síntesis de cuerpos cetónicos por el hígado, causando un agravamiento crónico del cuadro inicial, denominado cetoacidosis diabética (CAD). Se ha determinado que tiene un origen genético e inmunomediado pero sin duda son múltiples los factores que favorecen su desarrollo. Caninos de diferentes razas con edad entre 7-9 años, con obesidad y hembras enteras están predispuestas al desarrollo de la enfermedad. Al momento de la consulta sus signos clínicos característicos son la poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso. El diagnóstico se hace mediante la medición de la glicemia y fructosamina, el desarrollo de pruebas de tolerancia a la

glucosa. El tratamiento para DM1 consiste en la implementación de insulina exógena que pueda suplir el trabajo de las ya disfuncionales células β , la insulina se clasifica en larga corta y mediana acción, y son implementadas dependiendo de la idiosincrasia de la respuesta a esta de cada paciente o en situaciones específicas que lo demanden (como el uso de insulina de corta acción en pacientes con CAD). El tratamiento para DM2 consiste en manejo de la enfermedad mediante dieta y ejercicio. El pronóstico es favorable siempre y cuando se haga una adecuada insulino terapia y se puedan eliminar factores y causas subyacentes. En casos óptimos se puede dar una buena calidad de vida al paciente por más de 5 años. Caso clínico: paciente canino de raza pastor alemán hembra de 7 años y 4 meses con un peso de 23,3kg cuyo motivo de consulta era decaimiento y pérdida de peso (14Kg en 2 meses). Al examen clínico el principal hallazgo fue la presencia de estructuras con forma circular-irregular de consistencia firme en región del hipogastrio, lo cual se confirmó como una masa mediante ecografía un aumento de tamaño en el ovario izquierdo con una masa de más de 5 cm de diámetro en la bolsa ovárica, compatible con neoplasia ovárica o quistes ováricos. La masa se extrajo mediante ovario histerectomía sin ninguna complicación. En el periodo post quirúrgico se notó la aparición de polidipsia y poliuria por lo cual se decidió hacer medición de glicemia y fructosamina sérica, las cuales estaban encima de los rangos normales. Desafortunadamente el propietario no pudo permitir la instauración de un tratamiento apropiado llevándose su perro a casa, sin embargo, mediante la compilación de múltiples fuentes bibliográficas se hace una explicación teórica del tratamiento adecuado a implementar.

Abstract

Diabetes mellitus (DM) is an endocrinopathy classified within metabolic diseases characterized by a dysfunction in the body's ability to use and store glucose, resulting in an imbalance in its blood and tissue homeostasis. Its underlying etiology lies in the inability of the β cells of the endocrine pancreas in the insulin production because a destruction of the β cells, termed type 1 diabetes mellitus or insulin-dependent diabetes (DM1 or IDDM) or by developing insulin resistance accompanied by a B cell inability to secrete, called diabetes mellitus type 2 or non-insulin dependent (NIDDM). As a consequence there is a decrease in the use of glucose in the peripheral tissues, which is the essential energy for the proper functioning of all organic systems, this leads to an alteration in the homeostasis of this element in the organism to produce imbalances in its (Hyperglycemia), and the search for alternative sources of energy by mobilizing adipose tissue (non-esterified fatty acids) for the synthesis of ketone bodies by the liver, causing a chronic worsening of the condition Diabetic ketoacidosis (CAD). It has been determined that it has a genetic and immunomediated origin but undoubtedly many factors that favor its development. Canines of different races of 7-9 years, with obesity and whole females are predisposed to the development of the disease. At the time of the consultation its clinical signs characteristic of polyuria, polydipsia, polyphagia and weight loss. The diagnosis is done by measuring the blood glucose (glycaemia), fructosamine and the development of a glucose tolerance tests. The treatment for DM1 consists of the implementation of insulin that can complement the work of dysfunctional β cells, insulin is classified in long, medium and short action, is implemented depending on the idiosyncrasy of the response to each patient. (Such as the use of short acting insulin in patients with CAD). The treatment for DM2 is to manage the disease through diet and

exercise. The prognosis is favorable as long as adequate insulin therapy is done and the underlying factors and causes are found. In optimal cases, a good quality of life can be given to the patient for more than 5 years. Case report: German shepherd dog, 7 years and 4 months weighing 23.3 kg, whose reason for the consultation was decay and weight loss (14 kg in 2 months). In the clinical examination the main finding was the presence of structures with a circular-irregular shape of firm consistency in the region of the hypogastrium, confirmed as mass by ultrasound an increase in size in the left ovary with a mass of more than 5 cm in diameter. The ovarian pouch, compatible with ovarian neoplasm or ovarian cysts. The mass is strange through uncomplicated ovariohysterectomy. In the post-surgical period, polydipsia and polyuria appeared, so it was decided to measure blood glucose and fructosamine, which were above normal ranges. Unfortunately the owner can not allow the installation of a suitable treatment to bring his dog home, however, by compiling multiple bibliographic sources a theoretical explanation of the appropriate treatment to be implemented is performed.

Objetivos del trabajo de práctica:

Objetivo General

Presentar, analizar y hacer revisión teórica acerca del caso clínico diabetes mellitus de un paciente canino en el hospital veterinario de la Universidad Austral De Chile.

Objetivos Específicos

- Hacer revisión bibliográfica referente diabetes mellitus canina con el fin de contribuir información actualizada que permita comprender mejor el caso clínico presentado.

- Reportar el caso clínico referente a la temática para poder comprender como se debe intervenir ante la ocurrencia de la llegada de un paciente con diabetes mellitus.

- Indagar acerca de los diferentes métodos terapéuticos aplicados y la estrecha relación que poseen con el monitoreo constante del perfil idiosincrático del paciente que padece dicha patología.

Introducción

la diabetes mellitus canina fue descrita por primera vez de forma acertada por Aretaeus de Capadocia (30-90 A.D) bajo el termino en griego de diabainein lo cual significa sifón con el fin de describir la abundante perdida de orina, sin embargo los primeros indicios que hacen referencia a esta enfermedad, datan del antiguo Egipto en el papiro de Ebers (1530 A.C), identificado como uno de los documento médicos egipcios más antiguos en los que se podían encontrar enunciados como "eliminar la excesiva producción de orina " o "poner la orina en orden" refiriéndose al signo clínico o característico de poliuria. No fue hasta el siglo XVII en el que un médico anatomista ingles llamado Thomas Willis (1621-1675) incluyó el termino "mellitus" describiendo la característica edulcorada como la miel que presentaban aquellos pacientes que padecían de poliuria; estos acontecimientos han sido a los se le atribuye el nombre de esta enfermedad. En 1889 fue la primer vez en la que se describió la diabetes mellitus en perros a través de experimentos hechos por von Mering & Minkowski los cuales consistían en pancreatectomizar caninos, que como consecuencia resultó en evidenciar la presencia de poliuria y polidipsia relacionado a la orina edulcorada, describiendo entonces que el páncreas cumplía una función antidibetogénica la cual posteriormente sería atribuida a la insulina. En la medicina humana la diabetes mellitus ha sido clasificada en diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2 y otros tipos específicos de diabetes. Con base en los avances dados en los estudios relacionados a la caracterización de la diabetes mellitus canina en los últimos años, se han permitido demostrar la exclusividad con la que esta se presenta en los pacientes caninos. En pacientes caninos la calcificación dada a los humanos no aplica en su totalidad debido a que se ha podido comprobar de que a causa de que poseer sistemas compensatorios

que permiten contrarrestar los efectos de los agentes etiopatogénicos asociados a diabetes mellitus tipo 2 (obesidad y acumulación excesiva de amilana en los islotes pancreáticos), hace improbable el hecho de que pueda padecerla. Por ello a lo largo del presente documento además de hacer una descripción acerca de la forma clásica de su clasificación, se indagará sobre los factores exógenos y endógenos que puedan favorecer el desarrollo de dicha enfermedad en el paciente canino (Catchpole, Kennedy, Davison & Ollier, 2008; Dupras, Williams, Willems & Peeters, 2010; Karamanou, M., et al, 2016; Lakhtakia, R, 2013; Maraschin, Murussi, Witter & Silveiro, 2010).

Marco teórico

Definición de diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) es una endocrinopatía clasificada dentro de las enfermedades metabólicas cuyo origen orgánico deviene en el paciente canino por la disfunción en la capacidad del organismo para mantener las concentraciones de glucosa sanguínea (también definida como glicemia) y tisular en homeostasis, producto de una absoluta o relativa pérdida de la capacidad del organismo para sintetizar la insulina o resistencia a ejercer su función, a causa de deficiencia en la actividad de los receptores GLUT, para permitir el ingreso de glucosa al interior de la célula (Cervantes-Villagrana y Presno-Bernal, 2013; Kumar. P, Kumari, Jumar, Kumar. S & Chakravarti, 2014; Ettinger & Feldman, 2007,).

La disminución de la síntesis de insulina se origina por una disfunción en el páncreas, órgano encargado de producir insulina en su porción endocrina, dicha porción está compuesta por los islotes de Langerhans, los cuales son definidos como pequeños acúmulos de células, ubicadas entre un gran número de células secretoras acinares exocrinas, estas células corresponden entre el 1 y 2 % de la masa pancreática (Longnecker, 2014).

En estos islotes se han podido identificar cuatro diferentes tipos de células, los cuales se basan en variaciones morfológicas y de pigmentación, al ser sometidos a la coloración de hematoxilina eosina (Samuelson, 2007); las células son: alfa (α), que secretan glucagón, células β que secretan insulina, células delta secretoras de somatostatina y células F que secretan polipéptido pancreático. Al presentarse alguna

alteración en este grupo de células afectara por ende la secreción de sus productos en el organismo, aumentándose o disminuyéndose. En el páncreas endocrino una de las alteraciones más frecuentemente encontrada es la DM, la cual es causada por la deficiencia parcial o completa de las células β para sintetizar insulina (Ettinger & Feldman, 2007; Vala et al., 2013).

Etiología

La diabetes mellitus está clasificada básicamente en 2 tipos dependiendo de la fisiopatología generada en las células β para el desarrollo de la enfermedad.

La diabetes mellitus tipo I (DM₁), también llamada diabetes insulino dependiente (DMID), es causada por susceptibilidad de tipo genética e inmunológica que generara la lisis de células β , como consecuencia se genera una hiperglicemia etiológicamente causada por anticuerpos que actúan en contra de la insulina, células β o ácido glutámico descarboxilasa propia del organismo (auto-anticuerpo), su tratamiento consiste en inyecciones de insulina. Esta es considerada la forma más común de diabetes en caninos (Fleeman & Rand, 2013; ALPCO, 2015).

La diabetes mellitus tipo II (DM₂) es causada por desarrollo de la resistencia a la insulina o por incapacidad intrínseca de las células β para ejercer su función de sintetizar insulina (Miller, 2014). Se puede atribuir a factores genéticos, medioambientales como fisiopatológicos adyacentes (obesidad). Resulta un tipo de diabetes complicado debido a que, a diferencia de la DM₁, en la DM₂ no es posible ser controlada por medio de insulina. (Thomassian, 2015) Por esta razón también pueden ser clasificadas como diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) y diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID), para poder tratar esta última se recomiendan dietas especiales, rutinas de

ejercicio y medicamentos hipoglucemiantes orales, como meformina, gliclazida, ascarbosa, glibenclamida y glimeperidina (Molina, 2016; Baynes, 2015).

Dentro de los diagnósticos diferenciales etiológicos para el desarrollo de resistencia a la insulina, se puede encontrar la inadecuada absorción subcutánea de insulina, resistencia de origen inmunológico, infecciones, obesidad, acromegalia, hiperadrenocortisismo, hipotiroidismo, hiperlipidemia, medicamentos (glucocorticoides y progestágenos) y cetoacidosis, dentro de las más importantes (Greco, 2014).

El diagnóstico se basa con miras a clasificar el tipo de enfermedad que padece el paciente, aunque sea del modo menos preciso se basa finalmente en la resistencia que genere el organismo a la insulina, esto puede resultar impreciso porque pueden presentarse pacientes que en un principio aparenten padecer DMID y que posteriormente aparenten padecer DMNID, y oscile progresivamente entre uno y otro tipo (Hess, 2010). Esto depende del verdadero agente etiológico y otros padecimientos concomitantes que puedan aumentar o disminuir la gravedad de los daños causados en las células β del páncreas o el grado de resistencias que se desarrolle en el organismo; padecimientos tales como infecciones, inflamaciones, neoplasias, trastornos hormonales etc. (Wubie & Gashaw, 2015).

Diabetes mellitus insulino dependiente.

Es la clase de diabetes más común en el paciente canino, la cual se caracteriza por la presencia de una hipoinsulinemia y dependencia total de administración exógena de insulina, para evitar la cetoacidosis y sobrevivir, no está clara la etiología, pero es indudable que es multifactorial (Ciobotaru, 2013). Se ha reportado que autoanticuerpos de 65Kda de ácido glutámico descarboxilasa, y autoantígeno asociado a insulinoma-2,

el complejo mayor de histocompatibilidad, puede determinar la susceptibilidad para adquirir enfermedades inmunomediadas. Ciertos alelos y haplotipos están implicados. Diferencia en la localización de los aminoácidos puede impactar en la presentación de péptidos antigénicos por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), que influenciaran la respuesta inmune a la tolerancia y la autoinmunidad, sin embargo, el mecanismo no está establecido. Se ha podido determinar que la DM presenta un compromiso de tipo genético a causa de que hay razas que son más susceptibles a padecer, al igual como hay razas que son más resistentes, se piensa que a la susceptibilidad está localizada en los genes de respuesta inmune que codifican el MHC 2 del canino. Se ha encontrado que los haplotipos de este MHC que marcan la susceptibilidad a DM son más abundantes en raza samoyedo demostrando la raza es un factor necesario, pero no suficiente para desencadenar la enfermedad ya que dependería de la variación de otros factores de riesgo y medio ambientales que determinen la presencia o no de DM (Catchpole, et la; 2008).

Aunque Se asume que los pacientes que presentan esta patología, poseen un factor genético que hace que estos estén predispuestos a adquirir esa enfermedad, también se describe que puede ser originada por una forma congénita. es bien sabido que algunos caninos están predispuestos gracias a la constante noxa generada por algún factor externo del paciente, que por consiguiente desencadena el desarrollo de esta enfermedad; enfermedades concomitantes, fármacos antagonistas de la insulina, obesidad, pancreatitis, predisposición genética, insulinitis inmunomediada,

enfermedades endocrinas concurrentes, medicamentos como glucocorticoides y progestágenos, infecciones enfermedades cardiacas, renales e hiperlipidemia.

En un estudio en el cual se realizó un cuestionario sobre los factores que podrían estar implicados en el desarrollo de la diabetes, la percepción de los dueños era que factores relacionados como: dieta no exclusivamente comercial (70,9%), obesidad (76,3%), el diestro(68%), salir a caminar fuera de la casa (59%) y la profilaxis dental (73,6%), podrían desencadenar la diabetes mellitus (Pöppel et al ., 2013), lo cual es debatible, a excepción de factores como la obesidad y dietas ricas en carbohidratos de fácil digestión, que favorecen fenómenos de hiperglicemia (Feldman y Nelson, 2007). Dentro de las anormalidades histológicas que se pueden encontrar en esta clasificación es una reducción de los islotes pancreáticos, disminución de la cantidad de células dentro de los islotes y degeneración y vacuolización de las células β . La forma juvenil se caracteriza por tener cambios extremos, como una ausencia marcada de células β acompañado de aplasia de islotes pancreáticos. (Nelson y Reusch, 2014).

Diabetes mellitus no insulino dependiente.

También llamada diabetes tipo II es una patología que tiende a ser más frecuente en el gato (el 80%) y se diferencia del tipo I por una resistencia de los tejidos por acción de la insulina. Esto hace que se produzca a una hiperinsulinemia la cual si no es corregida inducirá una destrucción de las células β pancreáticas (Arenza, 2014).

Esta patología tiende a ser más infrecuente en caninos, se han hecho reportes de resistencia a la insulina inducida por la obesidad y sobre nutrición acompañado de una predisposición genética a la resistencia a la insulina y la presencia de una deficiencia

relativa de insulina de causa no autoinmune, pero en algunos casos progresa a tal punto de convertirse en DM tipo II (Nelson y Reusch, 2014).

Diabetes mellitus asociada a progesterona

Principalmente clasificada en 2 diferentes causas etiológicas como diabetes del diestro y diabetes gestacional, Este tipo de DM importante en hembras tanto preñada como no. Este cuadro se encuentra patológicamente asociado como un subtipo de DM₂, en donde hormonalmente el eje central del desarrollo de este tipo de diabetes es la progesterona, asociada a cortisol, lactogeno placentario. la razón del porque la progesterona puede inducir el desarrollo de DM es porque esta impide que la insulina se pueda ligar a su receptor, además de generar un aumento en la producción de la hormona del crecimiento (GH) por parte de las glándulas mamarias, las cuales en algunos casos pueden conducir a acromegalia. La GH regula la capacidad de la insulina para actuar en su receptor, a causa de mecanismos intracelulares que interrelacionan el insulin like grow factor-1(IGF-1), la insulina y la GH. Durante los 2-3 meses de diestro las hembras presentan las mismas concentraciones de estrógenos, andrógenos y progestágenos que una hembra preñada sugiriendo que ambas enfermedades pueden presentar el mismo comportamiento sin importar la etiología base. (Pöpl, Mottin y González, 2013). También se ha hecho el reporte de diabetes mellitus generada por actividad luteal ovárica como el complejo hiperplasia endometrial quística-piometra. Aumento de progesterona en circulación también puede ser originado iatrogénicamente por la suplementación iatrogénica de progesterona la cual disminuye la respuesta a la insulina en un 35 % (Wejdmark, Bonnett, Hedhammar & Fall, 2011; Pöpl, Mottin y González, 2013; Mared, 2010).

El promedio de desarrollo de la enfermedad es entre los días 32-64 post-apareamiento, con un promedio de 8,7-9 años, siendo mayor la proporción diagnosticados con DM 46 días posteriores al estro que en pacientes preñadas (43: 5). La presencia de otras comorbilidades concomitantes como el sobrepeso y la alimentación de mascotas con alimento no comercial como residuos de alimentación humana representan un factor de riesgo. Los Spitz Nórdicos, Elkhound (Noruegan y Swedish) parecen predispuestos., se puede presentar la afección de la progenie, con un aumento de la mortalidad (27% de mortalidad reportada) (Fall, Johansson, Juberget, Bergström & Hedhammar, 2008; Wejdmark et al., 2011).

Para el caso de la diabetes gestacional esta puede ser evitada o tratada con insulina NPH humana o porcina dos veces al día normalmente a dosis mayores a 1,5ui/kg o por medio de la terminación de la gestación con aglepristone u ovariectomía (OVH). Posterior al tratamiento y constante monitoreo (resolución de los signos aproximadamente 9-21 días) se debe determinar si el paciente conserva de forma permanente la enfermedad, o bien vuelve a la normalidad (transitoria). (Fall et al., 2008; Wejdmark et al., 2011).

Fisiopatología

Una vez se da contacto con el agente etiológico, las células pancreáticas sufren alteraciones tales como aumento del depósito amiloidea en las células pancreáticas producto de la liberación del polipéptido amiloide inducido por el aumento de producción de insulina (Arenza, 2014) que finalmente inducen una disfunción del páncreas endocrino para secretar insulina total o parcialmente, por consiguiente y de forma paulatina, finaliza en el cuadro correspondiente a diabetes mellitus (Woldemeske,2012).

En la diabetes mellitus tipo II la resistencia a la insulina se desarrolla como consecuencia de factores inflamatorios y hormonales, estrés de retículo endoplasmático y acumulación de subproductos de la sobrecarga nutricional en tejidos sensibles a la insulina (Kaku, 2010). Se ha descrito que es posible que la sobre nutrición de la mascota hace que la carga del retículo endoplasmático de los adipocitos se incrementa, lo cual conduce a una disrupción del plegamiento de proteínas, y la activación de proteínas no plegadas lo cual es conocido por inducir mecanismos de respuesta al estrés (Fall, 2009).

La deficiencia de insulina genera una disminución tisular de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos por consiguiente se generan mecanismos compensatorios como gluconeogénesis y glucogenolisis para generar fuentes alternas de energía en forma de glucosa, la cual igualmente no es utilizada por la mayoría de tejidos del organismo y queda almacenada en grandes cantidades en el torrente sanguíneo (hiperglicemia), esto también favorecido por la glucosa dietaría. El organismo al estar saturado de glucosa tiende a eliminarla mediante diferentes mecanismos. compensatorios como las células de los túbulos renales son incapaces de reabsorberla para retornarla al torrente sanguíneo como resultado el paciente desarrolla glucosuria. El umbral glicémico alcanzado para presentar glucosuria en caninos es de 180-220 mg/dL (Qadri, Ganguly, Kumar, Wakchaure, 2015), valores por encima de este umbral favorecen los fenómenos de glucosa en orina (glucosuria), la cual favorece in un aumento de su osmolaridad, la cual se traduce en un incremento en la diuresis (producción de orina) y una disminución de absorción de líquidos, este efecto fisiopatológico lleva a la conocida diuresis osmótica que signológicamente es evidenciado como poliuria (Chew, Dibartola & Schenck, 2011), la cual lleva a la compensación con el aumento en la ingesta de agua, que sobrepasa

los 60 ml/kg/día, normal para un canino, llevando a este al segundo signo típico la polidipsia (Feldman y Nelson, 2007).

Otro de los síntomas que acompaña la diabetes en caninos relacionados con la condición corporal esta la pérdida progresiva de peso y polifagia, ya que el organismo no encuentra saciedad por la deficiencia de glucosa a nivel tisular, esta escasez es percibida por el centro de la saciedad en la región ventromedial del hipotálamo, y el centro de la alimentación en la región lateral del hipotálamo, quienes se encargan de regular el proceso de alimentación (Nirmala, Suchitra, Pavankumar, 2009), es decir los estados de hambre y saciedad, los cuales están frecuentemente estimulados, haciendo que la polifagia sea otro de los signos clínicos característicos, como se describe a continuación.

Mientras que el centro de la saciedad funciona por la estimulación de las concentraciones de glucosa, que mientras esta aumenta proporcionalmente el organismo tiene menor sensación de hambre (Schneeberger, 2014). El problema es que este centro es insulino dependiente por lo cual la glucosa no puede ser captada sin la presencia de insulina, Por esta razón los pacientes se presentan con un aumento del apetito e ingesta de alimento, reconocido medicamente como polifagia a pesar de tener grandes niveles de glucosa sanguíneos (Langhans & Geary, 2010).

De forma progresiva y a causa de una comprensión tardía de los propietarios de que su mascota presenta alteraciones manifestadas por los cuatro signos principales de la diabetes (poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso) esta avanza hasta el desarrollo de cetoacidosis diabética (CAD) (Ovalle, 2014). En vista de que el organismo no cuenta con fuentes de energía disponible, este se encarga de buscar otras fuentes

de energía mediante la gluconeogénesis y glucogenolisis. Durante ese proceso se producen cuerpos cetónicos (acetona, acetoacetato, β -hidroxibutirato), que son producidos por la oxidación de ácidos grasos no esterificados (NEFA) por el hígado en caso de escasas de glucosa tisular (Mužík, Mainz, Huml, Sindberg & Moesgaard, 2011).

Es importante tener en cuenta varios elementos de por medio que son requeridos para la síntesis de cuerpos cetónicos; esto es que se debe disponer de tejido adiposo para la extracción de triglicéridos que posteriormente serán ácidos grasos libres, que estos AGL se sometan al metabolismo hepático para ejercer la cetogénesis, esto depende principalmente de su capacidad oxidativa y de almacenamiento (Hoening, 2014).

Un mecanismo importante por el cual se da la movilización grasa es la insulina que se encarga de regular la cetogénesis, un aumento de la insulinemia genera una inhibición de la cetogénesis, por el contrario, pasa cuando hay ausencia de esta hormona. Como consecuencia el almacenamiento de AGL y la cetogénesis hepática se generan a grandes escalas. En pacientes que presenta resistencia a la insulina, la aparición de la CAD es un problema médico, a causa de que los tratamientos con insulina exógena, no serán suficientes para poder evitar que se dé la movilización, oxidación y cetogénesis de las grasas (Lovesio, 2006).

La disminución de insulina además induce que se produzcan mayor cantidad de sustancias antagonistas de la misma, por ello es importante encontrar factores que puedan inducir resistencia a la insulina, como infecciones, pancreatitis, insuficiencia renal, otros trastornos hormonales concomitantes. por ello es importante determinar y tratar que otros factores pueden favorecer la cetogénesis, entre estos factores podemos

encontrar: drogas diabetogénicas, hiperadrenocorticismo, diestro, hipotiroidismo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, glucagonoma, feocromocitoma, inflamaciones crónicas en especial en pancreatitis, insuficiencia pancreática exocrina, obesidad severa, hiperlipidemia y neoplasias (Zoran, 2005).

En vista de la ausencia de un mecanismo que genere *feedback* negativo en la cetogénesis, se dará un aumento exacerbado de la concentración de cetonas sanguínea. Definido como hiperacetonemia, y al igual que la hiperglicemia coexistente, las acetonas saturan la capacidad absorbente de los túbulos renales, favoreciendo la diuresis osmótica producida por la glucosuria. Además, la deficiencia de insulina favorece la pérdida de agua y electrolitos. Lo que finalmente genera un desbalance hídrico y electrolítico que concluye en deficiencia de perfusión orgánica y en una azotemia prerrenal (Crivellini, Borin, Brum & Tinucci-Costa, 2010).

Además de esto se da la aparición de una acidosis que satura el sistema tampón, local a largo plazo va a producir el desarrollo de episodios de emesis y diarrea, que por consiguiente favorece la pérdida de líquidos y la continuidad de un círculo vicioso que agravará aún más la acidosis metabólica, agravando más la azotemia prerrenal y conduciendo al paciente a un estado de deshidratación más grave, esto conlleva a que la funcionalidad renal para excretar glucosa y acetonas se vea comprometida agravando aún más la hiperglicemia e hiperacetonemia, lo cual aumenta más la acidosis metabólica. Finalmente, el agravamiento de la diuresis osmótica genera una deshidratación multiorgánica además de la pérdida de electrolitos importantes como el sodio; esta deshidratación celular produce el desarrollo de un cuadro estuporoso seguido de coma diabético, finalmente causar la muerte (Ettinger & Feldman, 2007).

Complicaciones derivadas de DM crónica

Cetoacidosis diabética (CAD)

Ya habiendo conocido la fisiopatología y los mecanismos mediante los cuales la CAD se desarrolla es necesario saber reconocer cuando un paciente presenta este cuadro, mediante el reconocimiento del perfil del paciente y sus signos, además de su diferenciación de otras causas.

Perfil del paciente:

La CAD está caracterizada por pacientes con $9,2 \pm 2,3$ (oscilando entre 2-16) años, respecto al estado reproductivo tiende a ser más frecuente en hembras intactas, seguido de hembras castradas y machos intactos, siendo menos frecuente en machos castrados. Dentro de las razas más predispuestas están los poodle miniatura, toy poodle, rottweiler, yorkshire terrier, Labrador Retriever, mestizos, Yorkshire Terrier, bichon maltes, Tibetan Terrier, Bichon Frisé, pastor belga malinois, Cocker Spaniel inglés, Pincher. Aproximadamente la mitad de pacientes (42,6-65%) con CAD logran ser diagnosticados antes de DM, la mayoría de estos (73,9% (de los 42,6%)) había sido tratados con insulina, es por ello que el control de la medición de estos perfiles es importante en todos los pacientes que presenten o no DM ya que puede servir de indicativo de una mala de la glicemia, por uso inadecuado de dosificación de la insulina o por dificultad de su administración. se ha reportado que el intervalo de tiempo entre el diagnostico de DM-CAD es de $11,8 \pm 14,2$ (oscilando entre 0-72) meses. (Causmaecker, Daminet y Paepe, 2009 ; Hume, Drobotz y Hess, 2006).

Signos clínicos de CAD:

Pacientes con CAD además de los signos clásicos de la DM, del más común a menos común esta la presentación de poliuria, polidipsia, anorexia, letargia, emesis, pérdida de peso, diarrea, sobrepeso, síntomas de shock, (mucosa pálidas, taquicardia, pulso débil), disnea, taquipnea, abdomen distendido, debilidad, melena, vomito fecaloide y secreción nasal, oliguria, tos, problemas de deglución, polifagia, ganancia de peso, constipación, hematuria, otros signos menos frecuentes (halitosis, ceguera, ataxia, heces sólidas, fiebre y piel delgada.) (Causmaecker et al., 2009; Hume, Drobatz y Hess, 2006). Organomegalia craneal, dolor abdominal, soplos cardiacos, alteración neurológica y decaimiento mental. Dermatitis otitis, alopecia, disnea tos o sonidos pulmonares anómalos, cataratas (Hume, Drobatz y Hess, 2006).

Estado hiperglicémico hiperosmolar (EHH)

(Del inglés hyperosmolar hyperglycemic state (HHS)) es una complicación de DM caracterizada por un aumento de la hiperosmolalidad sérica. Puede presentarse de forma cetónica o no cetónica. Su diagnóstico se basa en identificar un aumento en osmolalidad efectiva (Osm_e) Osm_e sérica representa la porción de la osmolalidad total que influye en el movimiento del agua, esta puede ser calculada con las mediciones sanguíneas de sodio potasio y glucosa ($Osm_e (mOsm/L) = 2 (Na + K) + GLU / 18$) (rangos de referencia: 276-381). Inicialmente la hiperosmolalidad genera pérdida de agua del tejido neuronal, resultando en una deshidratación y disfuncionalidad celular. EHH está caracterizado por presentarse en el 5% de los perros con DM la presencia o no de cetonuria, con edades de 9.7 ± 3.1 , la mitad suelen ser pacientes no

diagnosticados previamente, sin embargo, también puede presentarse en pacientes con insulino terapia establecida. La duración media de los signos es 0.30 ± 0.39 meses, dentro de los cuales están inapetencia letargia, vomito, poliuria, polidipsia, cambios de comportamiento (asociados a glicemias debajo de 65 mg/dl). Moderada a severa deshidratación. Pueden presentar estados mentales alterados (73%), decaimiento, depresión o coma la mayoría de estos tiene un mal pronóstico (5 de 6 mueren). organomegalía craneal, dolor abdominal, aumento de frecuencia y esfuerzo respiratorio. Hiperadrenocortisismo y terapias con corticoides (18 % cada uno), con una mortalidad del 38% (Trotman, Drobatz y Hess, 2013; Schermerhorn & Barr, 2006).

Cataratas

Las cataratas son definidas como el desarrollo de opacidad ubicada en el cristalino y/o en su capsula. Su clasificación principal es dada por el grado de madurez que esta posea. Pueden ser insipiente, inmadura, madura e hipermadura. (Acevedo, Ramírez y Restrepo, 2011). En DM los componentes etiológicos desde los que esta emerge son la glucosa y la galactosa, ya que la primera resulta ser la principal fuente de energía del cristalino, por medio de la vía de síntesis de sorbitol (aldosa reductasa) que es oxidado a fructosa. En pacientes normoglicémicos solo equivale a un 5% del metabolismo energético (Salinas, 2012). En el paciente hiperglicémico la vía anaeróbica de la hexoquinasa (que produce ácido láctico) se satura, lo cual hace que la vía de la aldosa reductasa aumente su actividad. El sorbitol atrapado en la cápsula del cristalino, genera un desbalance en los gradientes osmóticos, arrastrando agua dentro, hinchando las fibras del cristalino y rompiéndolas. Posteriormente se produce vaoulización y cataratogenesis (Wilkie et al., 2006). La catarata generada por diabetes puede agravarse a tal punto en que el acumulo de líquido induzca una ruptura de la capsula del cristalino

con el desarrollo subsecuente de una uveítis, lo cual posteriormente puede evolucionar a desprendimiento de retina y/o glaucoma por lo cual se recomienda que las cataratas sean tratadas en especial si la opacidad ocular evoluciona de forma rápida, incluso si diabetes mellitus no ha sido diagnosticada en su totalidad (Buse, 2014). Al menos el 8% de los perros desarrollan cataratas 470 días posteriores al diagnóstico de DM, casi la mayoría desarrollan esta complicación posterior mente. (Oliver, Clark, Corletto & Gould, 2010). Es importante tener presente todos los datos anamnésicos y un examen detallado del paciente antes de concluir equívocamente que este pueda padecer de un cuadro crónico de DM o peor aún presumir un diagnóstico de la enfermedad; la predisposición racial (53,9%), envejecimiento (23,2%), atrofia retinal progresiva (7,6%), son primordialmente factores etiológicos determinantes del desarrollo de cataratas antes que DM (6,7%) (Park et al., 2009).

Infecciones concomitantes

Las infecciones son otra complicación a la que el paciente diabético es susceptible. Se han hecho reportes sobre diferentes tipos de infecciones. Infecciones dentales en caso de diabetes mellitus puede estar asociado a signos como aumento de la placa dental, sarro, abrasiones y/o fracturas dentales generalizadas y gingivitis. Cuando no se logra controlar de forma adecuada la DM. Se desarrolla una disrupción en la resistencia a infecciones por deficiencia en la función granulocítica y retraso en la reparación de heridas.

Infecciones acompañadas de CAD también pueden ser encontradas en más de la mitad de los pacientes (55,6% infección con *Escherichia coli* en, por cultivo de orina).

(Causmaecker et al., 2009). Pacientes con EHH (24%) pueden presentar infecciones del tracto urinario caracterizadas principalmente por *Escherichia coli* (Trotman, et al 2013).

Neuropatía diabética

La manifestación de esta complicación se da con la aparición de signos asociados a polineuropatía simétrica, en las que el paciente puede ponerse en posición palmigrada o plantigrada, acompañado de hiporeflexia y paresia, atrofia muscular de los miembros torácicos y pélvicos, dificultad para saltar, problemas sensitivos que conducen al desarrollo de parestesia (Cuddon, 2008). Su diagnóstico se basa en la presencia de signos clínicos, anormalidades electromiográficas, biopsia de nervio y biopsia de musculo, Dentro de los hallazgos histopatológicos esta la degeneración axonal, con desmielinización segmental y remielinización (Morgan, Vite, Radhakrishnan, & Hess, 2008).

Perfil del paciente

La prevalencia de la DM en caninos es de 1 de cada 100 A 1 EN 500 perros (Herrtage, 2009) siendo más pronunciada en pacientes geriátricos de entre 7 y 9 años de edad, sin embargo, es posible el padecimiento de diabetes juvenil en pacientes menores de 1 año de edad, aunque esta última tiende a ser infrecuente.

Basado en un estudio publicado por Fall "En promedio 8,6 años de edad siendo el 37% menor de 10 años, y el 72% fueron hembras" de una población de 180.000 caninos dentro de las razas más afectadas están los Labradores, Dreyer, Samoyedo, Swedish Elkhound, Border Collie, Poodle y Mestizos (Fall, Hamlin, Hedhammar, Kämpe, & Egenvall, 2007).

en un estudio hecho en Japón en 2372 perros machos y 2585 perros hembras se encontró que el promedio de edad es de 5-11 años, además de encontrar de que la condición corporal del paciente puede influenciar siendo los pacientes con una clasificación de 1/5 y 2/5 más es propenso a adquirir diabetes (9,4-10,1% más de probabilidad), esto indica que es más común que los propietarios se den cuenta de que su paciente presente DM al notar un aumento en la disminución del peso (usui, Yasuda, & Koketsu, 2015).

En un estudio hecho en la región oeste de Bengala se presentó una prevalencia del 1,8% de los casos , se encontró que dentro de las causas principales, era inherente la resistencia a la insulina causada por múltiples factores como inactividad física, obesidad, consumo de carbohidratos refinados altamente digeribles ; lo cual resulta en una excesiva demanda de producción de insulina para las células β , generando un desgaste en dichas células y produciendo DM , todo esto último fue más pronunciado en invierno , la edad más frecuentada en promedio fue de 7-9 años , más frecuente en hembras (Das y Lodh, 2015).

Anamnesis

El cuadro típico reportado por los propietarios al momento de llegar al consultorio se be encabezado por los principales cuatro signos de la diabetes los cuales comprenden polifagia, poliuria, polidipsia, pérdida de peso.

En hembras es común encontrarlo en Metaestro, además también se pueden evidenciar otras alteraciones como la hepatomegalia, pérdida de masa muscular, infecciones urinarias y del tracto respiratorio pueden notarse durante la examinación,

lesiones ulcerativas de la piel, y xantomas cutáneos (Banajee, Orandle, Ratterree, Bauer & Gaunt, 2011).

En estados avanzados de diabetes esta da por manifestó signos clínicos relacionados a CAD, que principalmente son los signos presentados por la acidosis metabólica causada por la acetonuria. Esto conduce a la presentación de depresión, anorexia, vomito, deshidratación rápida, y aumento de la diuresis osmótica manifestado en un agravamiento de la poliuria o polaquiuria. finalmente, la manifestación de coma y muerte son resultado de una marcada hipovolemia la deficiencia de fuentes energéticas a nivel cerebral debido a que es la única fuente energética que puede ser usada por este órgano y colapso circulatorio severo, (Herrtage, 2009; Díaz, 2002).

Progresión del diagnóstico clínico de diabetes mellitus: interpretación, ayudas y pruebas diagnóstica.

son numerosos los trastornos que pueden comprometer o generar alguna alteración en la glucosa sanguínea en el paciente canino, entre estos se pueden encontrar enfermedades como el hiperadrenocorticismos, enfermedades renales crónicas, feocromocitoma y pancreatitis, siendo estas 2 últimos causas muy infrecuentes de hiperglicemia poliuria y polidipsia (Huang, 2012).

El acercamiento a la diabetes mellitus depende del estado de severidad que alcance el paciente, de lo cual depende de factores que influencien en la progresión de la misma; grado de hiperglicemia, manifestación de signos y otras enfermedades coexistentes a través del tiempo (Rucinsky et al., 2010).

el siguiente paso a seguir posterior a la determinación de la aparición de signos clínicos que nos pueden sugerir la presencia de DM, es hacer medición de la glicemia del paciente. Históricamente, Antes de 1975 la glucosa solo podía ser determinada por su medición en orina, hasta alrededor de 1980 el monitoreo por medio de glucosa sanguínea reemplazó el urinario. Actualmente puede ser efectuada utilizando glucómetros portables veterinarios o para humanos, o medidores automáticos de glucosa plasmática en laboratorio, la técnica consiste en obtener la sangre a través de la punción de un área capilarizada o de una vena por medio de una lanceta o aguja hipodérmica. La realización de las pruebas tiene una base fundamentada en reacciones químicas calculadas del producto obtenido de las tiras reactivas impregnadas de glucosa oxidasa, peroxidasa y cromogenicidad. La precisión de estas medidas tiende entonces a variar dependiendo del dispositivo de medición implementado, sus resultados no siempre coinciden, sin embargo, esto no tiene consecuencias clínicas severas. (Borin, Crivelenti, Rondelli & Tinucci-Costa, 2012; Johnson, Fry, Flatland, & Kirk, 2009). Otros modelos más innovadores utilizados son los sistemas de monitoreo de glucosa continuo (SMGC) Los cuales permiten detallar la magnitud, dirección duración y frecuencia en las variaciones de la glicemia además de determinar de forma más precisa las causas de fluctuaciones que se pueden presentar a lo largo del día (ejercicio, alimentación, administración de insulina, periodos de hipoglicemia) (Clarke & Foster, 2012). Por estas mismas fluctuaciones, se pueden presentar para el caso de un modelo de medición clásica con glucómetro (1-2 horas/ 12-24 horas) limitaciones en la significancia de las interpretaciones de las variaciones dadas. Un smgc llamado gluco day® (menarini diagnostics) ha sido implementado en caninos, el cual implementa una técnica de microdialisis recolectora de glucosa intersticial a través de una fibra semipermeable,

midiendo las concentraciones de glucosa cada 3 minutos con un biosensor de la reacción de glucosa oxidasa, presentando 480 mediciones en un periodo de 24 horas (Affenzeller, Benesch, Thalhammer & Willmann, 2010). Su aplicabilidad en un ambiente hogareño no resulta difícil ya que este sistema no resulta incómodo para el paciente siempre que el dispositivo está bien instalado (comúnmente en el área torácica lateral) y sus complicaciones suelen ser de fácil manejo (sacudidas, eritemas post remoción, incomodidad del propietario). a los perros monitoreados por este sistema suelen tener un mejor replanteamiento de su terapia , disminución de dosis de insulina cuando gran porcentaje del día el paciente presenta hipoglicemia y/o la identificación del efecto somogyi, complementando este hallazgo con medición de fructosamina y declaración de signos observados por el propietario; aumento de la dosis de insulina en casos de hiperglicemia persistente; determinación de efectividad de la insulina y cambios en la dieta (Affenzeller, Thalhammer y Willmann,2011).

El valor de glucosa en sangre sugestivo de una hiperglicemia relacionada a diabetes mellitus debe superar los 180 mg/dl, esto sin embargo no deja de ser más que un indicativo de que hay algún trastorno que está generando una hiperglicemia en el paciente, por ello se recomienda la confirmación de DM mediante la determinación de la fructosamina que será descrita más adelante (Pérez, 2009).

Además de las mediciones sanguíneas de glucosa, el médico veterinario debe apoyarse de todas las anomalías que pueda encontrar en las diferentes mediciones hematológicas y químicas realizadas rutinariamente, con el fin de corroborar el diagnóstico y la severidad de la enfermedad. Por ello Otras alteraciones es de esta índole

que pueden ser encontradas en el laboratorio deben ser analizadas. En el conteo de células sanguíneas se puede encontrar una disminución del hematocrito, del conteo de glóbulos rojos y concentración proteínas plasmáticas debido a la deshidratación. Además, puede evidenciarse la presencia de un hemoleucograma de estrés o inflamación. Se puede encontrar azotemia prerenal y dilución urinaria acompañado de glucosuria y disminución de la densidad urinaria, aparición de piuria, hematuria y proteinuria causadas por infecciones que comúnmente se desarrollan y ketonuria, (Thrall, Weiser, Allison & Campbell, 2012; Parrah et al., 2013). En caninos con DM experimentalmente inducida con aloxano a 120mg/kg se han encontrado alteraciones como un inicio de aumento significativo de los niveles sanguíneos de colesterol a partir del 5 día de realizado el ensayo, discutiéndose además de la factibilidad de que el canino diabético pueda presentar aumentos en los valores de enzimas hepáticas como la Alanina Aminotransferasa (ALT), Fosfatasa alcalina (FA) y Aspartato Aminotransferasa (AST) a causa de un daño hepatocelular y las grandes necesidades de substratos gluconeogénicos derivado de la condición del paciente con DM (Ismail, Hananeh, Alshehabat, Daradka, & Ali, 2015). En paciente con CAD los cambios que se pueden encontrar son aumento del BUN y creatinina (55,6%) y proteinuria 87,1%. (Causmaecker et al., 2009). El acumulo moderado de cetonas no tiende a ser aparente en los pacientes afectados hasta que se agrava en forma de CAD, la cual es definida como una acidosis metabólica. En el proceso por obtener fuentes de energía alterna, además mantener el metabolismo en homeostasis, el organismo sufre cambios hormonales hídricos, electrolíticos y de tipo ácido base. Se ha reportado que los pacientes con una concentración de glucagón $> 1000 \mu\text{mol/L}$, tiene una concentración sérica de insulina $< 5\mu\text{U/ml}$; todos los perros con valores de cuerpos cetónicos séricos $> 5,000 \mu\text{mol/L}$

tienden a presentar un aumento de las concentraciones de glucagón > 55 pg/mL (el valor más alto e pacientes sanos). esto indica que la hipoinsulinemia es necesaria pero no suficiente para para alcázar la condición de hipercetonemia, se ha reportado aumentos significativos en los ácidos grasos no esterificados, (NEFA), triglicéridos, cortisol y norepinefrina, estos se presentan como consecuencia de la enfermedad sin embargo no dejan de ser factores contribuyentes para su agravamiento , debido a que estas dos sustancias promueven la producción de cuerpos cetónicos , aumentando la producción de NEFA y la lipolisis. Es posible además encontrar alteraciones como aumento anión gap y diferencia de iones fuertes, disminución de *strong ion gap*. La razón de estos cambios es porque estos cálculos son basados en la concentración de electrolitos, los cuales, gracias a la fuerza osmótica que ejercen la glucosa y los cuerpos cetónicos, diluyendo los electrolitos por el aumento de líquido intravascular. También se ha encontrado que pacientes con aumento de cuerpos cetónicos $> 1,000$ $\mu\text{mol/L}$ tienen concentraciones de insulina < 5 $\mu\text{U/mL}$, pacientes con insulina > 20 $\mu\text{U/ml}$ presentan cuerpos cetónicos > 200 $\mu\text{mol/L}$, lo cual es sugerente de que la terapia con insulina buena opción para el tratamiento de cetosis (Durocher, et al, 2008).

Pacientes con EHH pueden presentar anomalías de tipo hematológico y químico. Hiperpotasemia, BUN, creatinina, hiponatremia, hiperosmolaridad sérica por correlacionado principalmente por anomalías en las concentraciones de Na que de Glucosa. en pacientes no cetonuricos, disminución del pH sanguíneo el cual era inversamente proporcional al pronóstico del paciente, alteraciones urinarias como hiperestenuria, cetonuria, proteinuria, hemoglobinuria y bilirrubinuria. (Trotman, Drobotz y Hess, 2013)

Prueba de tolerancia a la glucosa

La prueba de tolerancia a la glucosa tiende a ser uno de los métodos más precisos para el diagnóstico de DM e especial si este es realizado por vía endovenosa ya que evita que cualquier desorden metabólico que esté presente o no se vea se vea camuflado o mal interpretado por causas del estado del sistema digestivo del paciente. Dosis de 0,5 gr /kg a concentraciones de 25-50% son suficientes para la estimulación de la secreción de insulina, existen múltiples formas de diagnosticar la diabetes mellitus, una de sus bases es la presencia de los 4 signos clínicos típicos acompañado de pruebas de laboratorio. Pero normalmente estas son dicientes de la enfermedad cuando ya está en estadios avanzados a diferencia de la prueba de la tolerancia a la glucosa (Lovera, Phillips & Cabezón, 2002).

Se ha reportado un protocolo en Chile para la apropiada realización de esta prueba (Díaz, 2001):

Hospitalizar en ayuno al paciente 12 horas antes de realizar la prueba ; Inyectar en la vena yugular un catéter de 18 G conectado a una extensión de catéter de 15 cm enjuagado con heparina a 10 UI -100 ml de agua destilada; Se cateteriza el miembro anterior preferiblemente en la vena cefálica y Se suministra una dosis de glucosa a 0.5 mg/kg en una concentración de 30 % durante 30 segundos.; Hacer toma de muestra en tubos tapara roja sin anticoagulante o tapa gris con fluoruro de sodio; Los tiempos recomendados son 0,1 ,30 ,1 20. Se espera que en el momento 0 y uno se dé un aumento marcado de la glicemia la cual ira descendiendo paulatinamente en el minuto 30 hasta llegar dentro de los rangos normales al minuto 120.

Medición de fructosamina:

El término fructosamina ha sido adoptado para hacer alusión a todas las proteínas plasmáticas ligadas a la glucosa (Delgado, Novik, Cardemil, & Santander, 2011). La glucosa se liga de forma irreversible mediante una reacción no enzimática (glicosilación), resultando en una proteína glucosada, su utilidad diagnóstica yace en determinar el nivel medio de glucosa en las últimas 2-3 semanas dada por la vida media de la albumina (DePerno, Chitwood, Kennedy-Stoskopf & Jenks, 2015). Esta es evaluada por medio de espectrofotometría, en caninos los valores de referencia son de 190-350 $\mu\text{mol/L}$, es común encontrar que los pacientes caninos que padecen DM tengan sus valores por encima de 500 $\mu\text{mol/L}$ (Coppo, 2015). Según Colla *et al* (2014) Se debe ser claro en cuanto a que la fructosamina por sí sola no diagnostica de forma definitiva la DM en caninos aunque resulte sugerente es recomendado que esta esté acompañado de un perfil químico y hematológico ya que esta prueba puede variar a causa de diversos factores interferentes, tales como las concentraciones de hemoglobina la cual para caninos puede generar una interferencia negativa a partir de 1,20gr/L y la bilirrubina genera una interferencia positiva a partir de los 150mg/L (Colla *Et al.*, 2014). También se ha reportado aumentos de fructosamina, que pueden ser mal interpretados en pacientes euglicémicos que presenten otro tipo de patología, que para el caso reportado fue una gammopatía monoclonal de IgA derivada de un mieloma múltiple. Para descartar la presencia de DM se recomienda hacer medición de glucosa sanguínea y urinaria (Zeugswetter, Kleiter, Wolfesberger, Schwendenwein & Miller, 2010).

Curva de glucosa

La curva de glucosa se define como la medición de la glucosa sanguínea que se traza a lo largo del tiempo en el que esta se mide, además de tener un seguimiento de la oscilación de los niveles de glucosa a lo largo del día, también permite ajustar la dosis requerida por el paciente diabético, por medio del estudio de los cambios dados en la curva de la glucosa posterior a la inyección de insulina. (Eyac, 2012). el protocolo para la realización de la curva de la glucosa inicia con la primera muestra tomada inmediatamente antes de la alimentación e inyección de insulina, posteriormente se continúa tomando cada 1 o 2 horas a lo largo del día, la extensión de esta medición será dependiente del tipo de insulina a utilizar (Willems, Smets, Van de Maele, Vandenabeele, & Daminet, 2012). En la esquematización es importante observar la curva entera ya que esta representación es una base para impartir en todo lo que corresponde a la insulino terapia del paciente la cual varía dependiendo de los resultados que se presenten en la curva, las partes clave para analizar serían el punto más bajo de la curva (llamado en inglés NADIR), el cual debe medir entre 4,5-8,5mmol/L; el tiempo que toma en llegar hasta el punto más bajo. El inicio y el final de la curva donde se ubican los niveles más altos de la glicemia, la meta es mantener al paciente con una glicemia entre 5 (90mg/dl) y 15 mmol/l (270mg/dl) a lo largo del día y menor de 15mmol/L(270mg/dl) durante la noche (Nelson, 2013). El tiempo de duración de la curva (del efecto de la insulina) puede ser apropiado cuando dura entre 6 a 8 – 9 a 12 horas el cual determina que la administración diaria de insulina debe ser 3 (TID) o 2 (BID) veces al día (Scherk, 2015).

Tratamiento de diabetes mellitus:

Los objetivos del tratamiento para las DM consisten en hacer un tratamiento sintomático de la enfermedad y de los signos secundarios a la hiperglicemia y glucosuria, ya que la presencia continua de signos clínicos y el desarrollo de otros a causa de complicaciones secundadas por la cronicidad de la enfermedad, las cuales están relacionadas a la severidad y duración de la hiperglicemia son la principal complicación a manejar. Similar a como seda en la medicina humana el esquema empleado para dar una resolución al problema y garantizar una mejor calidad de vida en el paciente consiste en una apropiada insulino terapia, modificaciones dietéticas, pérdida de peso en animales obesos, ejercicio moderado, control de cetoacidosis diabéticas y otras complicaciones. (Maiochi, Machado, Daineze & Romão, 2015).

Es importante recordar que a causa de que la DM resulta ser un padecimiento cuya naturaleza hace que no pueda ser una enfermedad definitivamente curable, pero que gracias a la implementación de adecuada de su tratamiento esta pueda ser sobrellevada de forma estable a lo largo de la vida del paciente. Esto último resulta ser una responsabilidad que obliga al propietario cambiar su estilo de vida. La administración de insulina a horas específicas, el hecho de tener que inyectar a su mascota cuando nunca se había hecho antes, cambio gradual de la dieta, el costo del tratamiento, mayor frecuencia visitas para el control veterinario, medición de la glucosa sanguínea en casa. Por otro lado, el cambio de estilo de vida también puede llevar a que el dueño tenga un vínculo más cercano o apego hacia su mascota (Nelson, 2015)

Insulinoterapia

El tratamiento con insulina para tratar la diabetes mellitus y la CAD es fundamental. sin embargo este requiere de conocer el objetivo terapéutico de la misma así como hacer un manejo óptimo de su posología , de lo contrario puede resultar en consecuencias perjudiciales para el paciente como por ejemplo un exceso de insulina puede producir una hipopotasemia , hipofosfatemia, y una hipoglicemia como también puede desencadenar el efecto Somogy el cual consiste en un proceso de hiperglicemia producto de una administración de altas dosis de insulina que reducen la glicemia a 65mg/dL o por debajo de esta cantidad que genera la liberación de hormonas contra reguladoras de como el glucagón, cortisol , catecolaminas, hormona del crecimiento, etc. Lo que conduce a una hiperglicemia encima de 400 mg/dl que puede persistir por 24 - 72 horas (Barão, 2011; Ababa, Getaneh & Zemene, 2016).

Los pacientes que padecen de DM parcial o total en su mayoría requieren de la administración de insulina exógena para poder mantener una glicemia estable. Comúnmente la insulina se recomienda inyectar por vía subcutánea o intramuscular 1 vez al día en perros de raza grande. Para perros pequeños 2 veces al día, sin embargo, en general es recomendado que esta se haga 2 veces al día para poder tener un mejor control de la glicemia y evitar el desarrollo de hipoglicemia causada por insulina. Son múltiples los tipos de insulina que hay a disponibilidad, (tabla. 1) esto permite que haya una mayor facilidad al momento de ajustar la dosis requerida para mantener un nivel de glucosa estable a lo largo del día. Para reconocer que tipo de insulina es requerida, es menester partir de un manejo inicial de esta con el fin de estudiar la respuesta dada en el paciente (por medio de la curva seriada de glucosa explicada previamente) y llevar a

una dosificación óptima. (kumar et al., 2014; Ababa et al., 2016) . Recomienda iniciar con una dosis de 0,25 UI/kg acompañado de alimentación en la mañana y en la noche, hacer determinación de la glucosa sanguínea cada 2 horas por al menos 8-12 horas hasta encontrar el *nadir*. Si la glucosa sanguínea permanece dentro los valores relativamente normales envíe el perro a casa y repetir la medición de glucosa en una semana. Pero si la glucosa sanguínea alcanza niveles por debajo de los valores normales se recomienda disminuir la dosis en un 10 a 25%, y si es posible hospitalizar al paciente para identificar la respuesta a la modificación realizada y seguir del mismo modo la semana siguiente. La mayoría de caninos logran tener una glicemia bien controlada con una dosis de insulina a 0,5U/kg/BID con un rango de 0,2 a 1 UI/Kg (Rucinsky et al., 2010). Además es importante evaluar la respuesta del paciente a diferentes tipos de insulina ya que es posible que este desarrolle anticuerpos o auto anticuerpos en contra de la insulina implementada como tratamiento , factores como la estructuración , formulación ,especie de origen, método de inyección, adyuvantes y sustancias diseñadas para prolongar la actividad de la insulina (protamina)se ha reportado que paciente inyectados con insulina porcina o bovina presentan una reactividad, mayormente presentada en pacientes tratados con insuvet (PZI), se pudo determinar en una pequeña parte de la población del estudio presencia de anticuerpos en paciente con DM recién diagnosticada y antes de la terapia sugiriendo que entre los mecanismos de acción inmunológicos existe la autoreactividad con autoanticuerpos en contra de la insulina, sin embargo esto todavía no establece si es una patología inmunomediada , o producto de reactividad autoimune en contra de las células β .(Davison, et al, 2008).

Acorde al manejo inicial dado en el paciente, y su respectiva respuesta, es una ayuda la cual sirve como base para tomar en consideración a cuál tipo de insulina podría ajustarse mejor el paciente. Los diferentes tipos de insulina esta principalmente categorizados por su tiempo de acción en insulina de actividad corta, actividad intermedia, actividad prolongada (Miller, 2014).

Un tipo de insulina actualmente aceptada por la FDA es la insulina de zinc porcina (Vetsulin®, Intervet Inc, D/B/A Merck Animal health, New Jersey, USA). Con una concentración de 40UI/ml, en su manejo inicial se recomienda dar una dosis de 0,5UI/kg/SID/con o justamente después de la alimentación, si se planea hacer una terapia 2 veces al día a causa de que la duración de la insulina resulta inadecuada, se debe iniciar con la dosis necesaria para mantener el nadir estable en una dosis, pero reducida en un 25%. Su inicio de actividad se da a la hora de administrada y su duración es de 12 horas, con un alcance del nadir a las 8 horas (FDA, 2013).

La insulina recombinante humana de protamina de zinc (PZI) (ProZinc®, Boehringer-Ingelheim Vetmedica, Ingelheim/Rhein, Alemania). Con una concentración de 40UI/ml actualmente aceptado por la FDA para el uso en felinos. (FDA, 2009). Sin embargo, existe un estudio en el cual es implementada en caninos, en el que recomiendan dar un manejo inicial de esta a una dosis de 0,5UI/kg/BID, alcanza un NADIR en un intervalo de 8-10 horas. Con resultados favorables en la mayoría de los pacientes tratados, con una concentración en promedio de glucosa en 10 horas de 299mg/dl al día 60 de su aplicación diaria, decrecimiento significativo de la fructosamina sérica (maggiore, Nelson, Dennis, Johnson, & Kass, 2012).

Tabla 1. Preparaciones de insulina comúnmente implementadas para tratar DM en caninos (traducido y tomado de Nelson, R. W., y Couto, C. G. (2014). Small animal internal medicine. Elsevier Health Sciences.)

INSULINA	ORIGEN	INDICACIONES	RUTA	FRECUENCIA	DURACIÓN	PROBLEMAS COMUNES
		DKA	IV	infusión continua	-	disminución rápida de la glucosa sanguínea
Regular cristalina	Recombinante humana		IM	cada hora	4-6 hrs	puede causar hipokalemia
		diabetes en casa	SC		6-8 hrs	puede causar hipokalemia
		hiperkalemia severa	SC	una vez	-	puede causar hipokalemia
Lispro	análogo de Recombinante humana	DKA	IV	infusión continua	-	disminución rápida de la glucosa sanguínea; puede causar hipokalemia
NPH	Recombinante humana	diabetes en casa	SC	12 horas	6-12 hrs	corta duración
Lente	100% porcina	buen inicio de insulino terapia diabetes en casa	SC	12 horas	8-14 hrs	-
PZI	Recombinante humana	diabetes en casa	SC	12 horas	10-16 hrs	prolongada duración del efecto para perros con terapias de 12 horas tiempo en el desarrollo de nadir de glucosa impredecible prolongada duración del efecto
Glargina	análogo de Recombinante humana	diabetes en casa	SC	12-24 horas	8-16 hrs	para perros con terapias de 12 horas tiempo en el desarrollo de nadir de glucosa impredecible prolongada duración del efecto
Detemir	análogo de Recombinante humana	diabetes en casa	SC	12-24 horas	10-16 hrs	para perros con terapias de 12 horas la dosis de insulina requerida es considerablemente baja en comparación a otras preparaciones

La insulina neutra protamina de hagedorn (NHP). (Humulin N®, Eli Lilly, Indianapolis, USA). A una concentración de 100UI/ml, un análogo de esta ha sido experimentalmente utilizado en caninos a dosis de 0,4-0,97UI/kg (promedio de 0,6UI/kg). Alcanzando una concentración sérica máxima a las 1.6+/- 0,9 horas des pues de la administración con alimento. Alcanza un nadir de 4,9 +/- 3 horas, llegando a mantener las concentraciones séricas de glucosa con mediciones de 318 +/- 135mg/dl, con un periodo de duración de 7,75 +/- 2,7 horas. La insulina NHP administrada 2 veces al día por vía subcutánea resulta ser una alternativa efectiva de tratamiento para DM en caninos. (Palm, Boston, Refsal, & Hess, 2009).

La insulina Detemir (levemir®, Novo Nordisk A/S DK-2880 Bagsvaerd, Denmark) es un análogo de insulina soluble de larga acción, caracterizada por tener un inicio de efecto lento y un pico de acción menos pronunciado que la insulina NPH. A una concentración de 100UI/ml. En un estudio fue usada a dosis de 0,09-0,23UI/kg/BID/SC (con dosis inicial de 0,5Ui/kg que se fue ajustando según la respuesta de cada paciente). A comparación de la NPH y la glargina, la insulina detemir requiere una dosis mucho más inferior para lograr el control de la glicemia, incluso puede llegar llevar a periodos de hipoglicemia riesgo que debe ser considerado a la hora de su implementación (Sako et al., 2011).

La insulina glargina (Lantus®, Sanofi-Aventis, Frankfurt, Alemania), es un análogo de insulina humana, aunque esta difiere de la humana porque posee baja

solubilidad acuosa y un pH neutro, esta insulina está caracterizada principalmente, a diferencia de otra insulina de no tener un nadir tan pronunciado (disminución significativa de la insulina en algún momento determinado correlación a otros tiempos en que el efecto se realiza), sin embargo, se ha encontrado que en caninos este comportamiento puede variar encontrándose un nadir claramente definido aunque a razón de tiempo este puede variar en su aparición (0 a 12 horas post-administración) a causa de factores como del solapamiento de las administraciones dadas cada 12 horas, variabilidad en la dieta. Sus dosis iniciales pueden variar en 0,25 a 0,5 UI/kg/BID/SC, y en su ajuste puede llegar a dosis entre 0,11 a 1,17 UI/kg/BID/SC (Fracassi, Boretti, Sieber-Ruckstuhl, & Reusch, 2012). En un estudio se implementó en pacientes caninos la dosis inicial a 0,5 UI/kg /SC/BID. En un periodo de 12 horas mantuvo las concentraciones sanguíneas de glucosa a 181 +/- 115 – 238 +/- 114 mg/dl (2 horas y 12 horas post administración respectivamente) en pacientes que eran tratados por primera vez o tenían un mal manejo en la insulino terapia implementada previa al estudio, con dosis que oscilaban entre 0,36-0,67 UI/kg/BID/SC y 163 +/- 89 – 230 +/- 35 mg/dl en pacientes que tenían un buen manejo de la insulina previo al estudio con dosis que oscilaban entre 0,32-0,67 UI/kg. Al igual que lo reportado con la insulina detem se debe ser cuidadoso con los periodos de hipoglicemia severos que se pueden generar por ello se recomienda que las dosis iniciales de esta insulina sean de 0,3 UI/kg/BID/SC (Hess & Drobatz, 2013).

La insulina lispro, (Humalog®, Eli Lilly, Indianapolis, USA) es un análogo de insulina humana recombinante, es una insulina de rápida acción, debido a que es rápidamente absorbida por vía subcutánea y alcanza concentraciones séricas máximas (78 min) que la insulina humana normal con un inicio de su efecto en 15 minutos y una

duración de 2-5 horas en humanos (Simpson, McCormack, Keating, & Lyseng-Williamson, 2007). En un estudio realizado en perros, se pudo comprobar su efectividad para tratar cetoacidosis diabética, hiperglicemia y acidosis en conjunto en un periodo de 26-50 horas (hiperglicemia severa en 4 horas, la cetosis en 26 horas y la acidosis en 26 horas en promedio). La vía y modo de administración fue por tasa infusión continua endovenosa, con una dosis de 2,2 UI/kg agregadas a una bolsa de 250 ml de cloruro de sodio al 0,9%. La variación del tratamiento dependía principalmente de la glicemia del paciente. (Tabla 2) (Sears, Drobotz & Hess, 2012).

Insulina aspartato administrada por vía intravenosa o subcutánea, la segunda vía principalmente cuando ya hay resolución de la academia y cetonemia, y que el paciente presente un buen apetito y este bien hidratado, el protocolo. se recomienda administrar la insulina posterior a un monitoreo donde se confirme que el paciente este en un buen estado de hidratación de no ser así se recomienda reestablecer la volemia del paciente mediante uso de solución salina (NaCl 0,9%) usada principalmente para la cetoacidosis diabética, se recomienda que el protocolo sea acompañado de un manejo integrado de todos los padecimientos concomitantes que pueda presentar el paciente. entre ellos el manejo de antibióticos de manera preventiva hasta confirmar la presencia de infecciones de las vías urinarias (ampicilina 22mg/kg/TID y enrofloxacin 10mg/kg/sid, metronidazol 10mg/kg/BID) mediante cultivo o diagnóstico ecográfico; manejo de hipokaliemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia. la insulina actúa dando resolución de 3 alteraciones primordiales de la DKA: presenta sus efectos de resolución de la hiperglicemia a las 4 horas (0-10 horas) de su administración, de la cetonemia a las 22 horas (16-60 horas), academia 21 horas (10-116 horas) y de todos los parámetros en

promedio fue de 28 horas (20-116 horas). dosis utilizada en promedio es de 2,97 UI/kg (2,04-10,52 UI/Kg). se administró la infusión continua tal, la cual se descontinua bajo la premisa de una glicemia de 5,5mmol (100mg/dl) en promedio a las 4,8 más o menos 4,3 horas, esto último basado en los resultados proveídos por el estudio realizado, sin embargo, el tiempo de instauración de la terapia se determina basado en el criterio medico ayudado del protocolo planteado en la tabla como guía (Walsh, Drobotz y Hess,2016).

Tabla 2. Tratamiento ajustable de tasa de CRI IV de insulina aspartato o lispro y suplementación de dextrosa. Solución de insulina compuesta de 2,2UI/kg de insulina aspartato agregados a una bolsa de 250ml de NaCl al 0,9%.

glicemia (mmol/L [mg/dl])	solución para suplir los requerimientos de fluidos	tasa de administración de solución de insulina (ml/hora)	dosis de insulina (UI/KG/Hora)
>13.8 [250]	0.9% NaCl 0.45%	10	0.09 U/kg/h
11.1–13.8 [200–250]	NaCl + 2.5% dextrosa 0.45%	7	0.064 U/kg/h
8.3–11 [150–199]	NaCl + 2.5% dextrosa 0.45%	5	0.045 U/kg/h
5.5–8.2 [100–149]	NaCl + 5% dextrosa 0.45%	5	0.045 U/kg/h
<5.5 [100]	NaCl + 5% dextrosa	detener infusión de insulina	detener infusión de insulina

Tasa de infusión continua ajustable de insulina aspartato o lispro y dextrosa para perros con cetoacidosis diabética, se recomienda detener la terapia cuando las concentraciones de β -hidroxibutirato sanguínea sea $< 2\text{mmol/L}$ y el Ph sanguíneo sea $> 7,35$.(tomada de Walsh, E. S., Drobotz, K. J., y Hess, R. S. (2016). Use of intravenous

insulin aspart for treatment of naturally occurring diabetic ketoacidosis in dogs. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, 26(1), 101-107.; Sears, K. W., Drobatz, K. J., y Hess, R. S. (2012). Use of lispro insulin for treatment of diabetic ketoacidosis in dogs. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care, 22(2), 211-218.)

Manejo de CAD

Hay 4 objetivos esenciales que permiten dar una adecuada resolución del CAD

.1) controlar la causa primaria, al igual que otros factores subyacentes que favorezcan el desencadenamiento de la complicación; 2) restitución de líquidos corporales, además de recuperación de Na, ya que el paciente sufre pérdidas importantes de este causado por diuresis osmótica. Como opción primaria existe el NaCl 0,9%, se recomienda uso de soluciones hipotónicas (NaCl al 0,45%) cuando la sangre presenta una osmolalidad mayor a 350 mOSm/kg, debe ser implementando con precaución para no generar un edema cerebral. La recuperación de los fluidos se hace implementando la fórmula que permite calcular la cantidad de líquidos perdidos acorde al porcentaje de deshidratación (peso en KG x % de deshidratación/ 1000), acompañado de la dosis de mantenimiento ($132 \times \text{peso en (Kg)}^{0,75}$). El tiempo recomendado si no se padece de alguna alteración renal cardiovascular es administrar el 20% de los fluidos la primera hora, seguido del 30% las próximas 4-5 horas y el otro 50% las 18 horas que quedan. 3) restaurara el equilibrio ácido básico y electrolítico. se recomienda uso de KCl. esto con el fin de recuperar las pérdidas de potasio sanguíneo, A causa de diuresis osmótica y la incapacidad de recuperarse adecuadamente por la carencia de insulina, la cual favorece su paso dentro de las células. Los valores ideales de potasio para perros y gatos oscilan entre 3,5-5,5mEq/L, su deficiencia es evidenciada por la aparición de signos de debilidad

muscular, arritmias cardiacas, poliuria y rabdomiolisis. Para la corrección de su déficit se recomienda suplementar fluidos con potasio 60-80mEq/L por vía parenteral a una tasa no mayor de 0,5 mEq/kg/hora (para evitar cardiotoxicidad). Para tratar la acidosis se recomienda suministra bicarbonato (HCO_3^-), sin embargo, su uso es controversial a causa de que puede agravar la hipocalemia y dificultar la distribución de oxígeno en los tejidos. Se recomienda administrar cuando haya un déficit del 50% del HCO_3^- normal ($< 12 \text{ mEq/L}$), o en el caso de que el pH sea inferior a 7,1. La cantidad de HCO_3^- a reponer se calcula: $\text{HCO}_3^-(\text{mEq}) / 6 \text{ horas} = \text{peso (kg)} \times 0,4 \times (24 - \text{HCO}_3^- \text{ del paciente}) \times 0,5$.

hipokalemia e hipofosfatemia empieza a ser aparente posterior a la instauración de la terapia con insulina. Signos clínicos de hipofosfatemia son debilidad muscular y anemia hemolítica. fosforo, puede ser suplementado en forma de fosfato de potasio (KPO_4) con dosis de 0,03-0,12mmol/kg/hr, además de aportar a la resolución de la hipokalemia, sin embargo, su aporte equivale a la mitad o la tercera parte de la totalidad a suministrar, el resto se puede cubrir con kCL. Consideraciones a tener en cuenta es la incompatibilidad de KPO_4 con el ringer lactato, además de hacer un monitoreo de los niveles sanguíneos de este para evitar una hiperfosfatemia iatrogenica la cual puede desencadenar una hipocalcemia. hipomagnesemia tiende a ser un síndrome más frecuente y reconocido en enfermedades críticas y DKA. Los Signos son inaparentes y siendo refractarios de la hipokalemia refractaria, inducida por aumento de perdida de potasio en la orina. Con tal de complementar la terapia de perdida de potasio la cual difícilmente se recupera si la hipomagnesemia persiste. El sulfato de magnesio (4mEq/L) puede ser aplicado por vía endovenosa a una tasa de infusión continua de 0,5-1mEq/kg/día. Más problemas con el bicarbonato además de que la fluido terapia y la insulina son efectivas para el control apropiado de la acidosis metabólica. 4) reducir la glucosa sanguínea, esta reducción

debe ser inmediata por lo cual debe ser implementadas insulinas de acción rápida y duración breve, como ya ha sido descrito. (Albacete y Aguilar, 2016; Bloor, 2015; Crivelentil et al., 2010; Kogika y Morais, 2008; O'Brien, 2010; Willard, 2008).

Dieta

Los cambios de la dieta del paciente diabético deben ser realizados con miras a corregir la obesidad, la cual se logra aumentando la cantidad de fibra en la dieta además de retardar el proceso de absorción de glucosa. Otros objetivos no menos importantes son ser consistentes en el tiempo de alimentación, el contenido calórico de cada dieta, y lograr que se minimicen las fluctuaciones postprandiales de la glicemia. Se debe evitar los alimentos húmedos y blandos a causa de que muchos de estos pueden poseer ingredientes hiperglicemiantes como disacáridos y propilenglicol. Existen múltiples dietas comerciales que proveen dichos beneficios, es importante recordar que la dieta debe ser un complemento de la insulinoterapia. (ababa et al., 2016).

Respecto a la composición de la dieta la fibra representa el factor más importante dentro de los ingredientes del alimento a implementar en la dieta. Fleeman y Rand (2008) hicieron una recolección de estudios ante la discusión de qué tipo de dieta se debe implementar para la alimentación en paciente canino diabético clasificando los estudios en 1) " Ensayos clínicos realizados de forma aleatoria y controlada en perros diabéticos; 2. Otros ensayos clínicos realizados en perros diabéticos; 3. Ensayos clínicos realizados de forma aleatoria y controlada en perros no diabéticos; 4. Opinión de expertos, experiencia clínica y conceptos fisiopatológicos. ". Basado en ello se puede llegar a la conclusión de:

Respecto a la fibra alimentaria total , se recomienda que esta esté en altas proporciones (en comparación a dietas con bajas proporciones) ya que está asociado a un mejor control de la glicemia sin embargo, puede pasar que las dietas bajas en fibra tengan alto contenido de almidón (a pesar de que este en pequeñas cantidades y en cantidades moderadas este no representa alguna contrariedad o beneficio para el control de la glicemia para la comida enlatada en comparación a dietas con bajo contenido de fibra y moderada cantidad de almidón.) lo cual hace creer que la disminución de la fibra altera la respuesta del paciente canino. Por lo cual se evidencia que no hay diferencia significativa respecto a las necesidades diarias de insulina. Sin embargo, se determinó que la respuesta a cada tipo de dieta está sujeta a muchos factores que hace que cada paciente responda diferente ya que también se ha demostrado una buena respuesta en pacientes con dietas bajas en fibra. Basado en esto se concluye que no todos los pacientes caninos responden de la misma manera una dieta, incluso malas adaptaciones a las dietas altas en fibra pueden estar presentes a causa de que estas pueden generar poca palatabilidad, dificultad para mantener el peso, pelo apagado y sin brillo, vómitos, heces voluminosas, flatulencias, diarreas, estreñimiento. Basado por el grado de solubilidad o fermentabilidad las fibras alimentarias pueden ser solubles, insolubles, fermentables y/o no fermentables respectivamente, por ello y basados en estas características se hace uso de las fibras solubles en busca de retener una mayor cantidad de agua en el intestino y generar una película viscosa que puede generar una absorción más rápida de la glucosa postprandial, aunque pueden desarrollar diarrea de tipo secretora. Cuando la fibra es de solubilidad intermedia esta puede disminuir la velocidad del tránsito gastrointestinal manteniendo estable la homeostasis glicémica en el perro. En cuanto a la fermentabilidad los alimentos, los que poseen fibra alimentaria

fermentable son degradadas con facilidad por la microbiota intestinal con el fin de producir ácidos grasos de cadena corta y utilizados como fuente de energía por el organismo; aumentan la capacidad del intestino para transportar la glucosa, aumenta la síntesis del péptido análogo al glucagón tipo1 (GLP-1) y aumento en la secreción de insulina en perros no diabéticos. Los alimentos con fibra insoluble y no fermentable solo son eliminados en las excretas teniendo poco efecto fisiológico en el intestino de los perros. Finalmente se concluyó que a la hora de comparar alimentos altamente solubles y fermentables (goma de guar), poco solubles y poco fermentables (celulosa) y mixtas soluble-insoluble moderadamente fermentable (pulpa de remolacha). En comparación a las dietas de control no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de glucosa e insulina y sangre durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral ni tampoco en la concentración de triglicéridos, colesterol, HDL, LDL, VLDL, los cambios significativos que se presentaron que la pulpa de remolacha generó disminución en los niveles séricos del colesterol y el aumento de los mismos niveles para aquellos que recibían celulosa, y concluyeron que los alimentos modificados en fibra pueden alterar la absorción de vitaminas y minerales pues se evidencio una disminución en el brillo del pelaje aunque no lo consideraron como una observación objetiva. Otros resultados que se pueden obtener son una disminución del pico de la glicemia postpandrial por la inclusión de fibras solubles en la dieta; mejor control glicémico y menos efectos secundarios en dietas con mayor cantidad de fibra insoluble (Fleeman y Rand, 2008).

La obesidad, factor importante en la salud de los animales y su inherencia a la progresión de la DM hace que esta sea un punto clave para el control de la enfermedad. Basado en el hecho de que entre el 17-25% de las calorías proveídas por la mayoría de

los concentrados comerciales proviene de la grasa, el método más tradicional para el manejo del peso se basa en la recomendación de dietas bajas en grasa y altas en fibra para reducir el consumo de alimento, y a su vez logre cubrir los requerimientos energéticos basales, esto acompañado de un esquema que permita hacer seguimiento de la pérdida de peso del paciente a lo largo del tiempo (Roudebush, Schoenherr & Delaney, 2008) .

En un estudio en el cual se compararon 3 dietas (alta en fibra , moderada en carbohidratos y moderada o alta en grasa vs moderada en fibra, baja en carbohidratos, alta en grasas) encontró que la primera (con grasa moderada) pudo disminuir significativamente los niveles de colesterol plasmático, de los gliceroles plasmáticos libres, ácidos grasos libres, y en los triglicéridos (este último no fue significativo, pero estuvo cerca del valor ($P= 0,06$) , acompañado de una pérdida de peso significativa ($P=<0,001$) de 1,67% del peso en 2 meses, todo esto sin generar alteración en los requerimientos de insulina o en la glicemia de los perros alimentados con ambas dietas (Fleeman, Rand y Markwell, 2009).

Aunque ya se ha discutido previamente el impacto de la obesidad sobre la predisposición al desarrollo de diabetes, es necesario reconocer que no siempre los pacientes que presenten DM estarán en un peso ideal o encima de este, por ello en caso de que el peso y condición corporal del paciente este debajo de lo adecuado, no se debe seguir la dieta standard, por el contrario, se debe actuar en pro de alcanzar el peso ideal. Esto se logra con la inclusión de dietas de alta digestibilidad y palatabilidad, con un contenido calórico más alto. (Naranjo, Morales y Melian. 2014).

Ejercicio

Se ha hecho estudios epidemiológicos en los que se pudo determinar que es menor la posibilidad de padecer DM si la mascota en cuestión tenía rutinas de ejercicio intenso (30% del total de perros con diabetes; $P = 0,04$) con un promedio de 41 días de ejercicio al año (grupo de control 145 días/ año) sin embargo el grado de intensidad que requiere cada paciente puede variar por otros factores como la raza. (Klinkenberg, Sallander y Hedhammar. 2006). Aunque el ejercicio induzca un aumento de la sensibilidad de la insulina, lo cual es beneficioso principalmente para los pacientes con DM2, es necesario moderar las sesiones de ejercicio porque a su vez puede tener efectos negativos. A causa de que se puede generar un aumento del gasto energético y una atenuación de la respuesta al glucagón incluso en ejercicio moderadamente intenso (Leclair et al., 2016).

Pronostico

El pronóstico de paciente depende del compromiso y la buena realización del tratamiento del propietario una vez el paciente es dado de alta. Regulación de la glicemia, presencia o reversión de los trastornos concurrentes, evitar que se presenten complicaciones crónicas por DM, la minimización del impacto de calidad de vida del propietario por causa del tratamiento, son parte de los ítems más importantes que pueden determinar la prognosis del paciente (Nelson, 2015).

Establecer un pronóstico de la enfermedad resulta un tema complicado si se tiene en cuenta de que la DM es una enfermedad multifactorial que puede estar acompañada de otros problemas concomitantes o de un mal manejo, etc. Basado en un estudio hecho en 120 perros en Brasil Teniendo estos factores en cuenta el pronóstico de vida para algunos pacientes posterior al diagnóstico, 5 pacientes murieron entre 1-5 días después,

6 vivieron entre 1-3 semanas y 46 de los 58 pacientes que habían muerto antes de hacer el cuestionario habían vivido entre 1-120 meses con una expectativa de vida de 24,4 meses. De los que aun Vivian después del estudio 11-96 y 31,8 respectivamente (Pöppel et al., 2013).

El pronóstico de vida de un paciente se tiene estipulado de 1 año 40%, 2 años 36 %, 3 años 33%, y el tiempo critico de vida del paciente es los primeros 6 meses debido a la alta tasa de mortalidad y la posibilidad del paciente de desarrollar complicaciones cuando aún no ha sido diagnosticado y tratado (Fall et al., 2007).

Sin embargo, si esta etapa de los 6 meses es pasada de forma estable se espera que el paciente tenga una buena calidad de vida por más de 5 años. (Nelson, 2015).

En cuanto a los pacientes que presentan CAD, se ha reportado una tasa de supervivencia del 75%, del 25% de los fallecidos La mayoría son hembras (justificado por el antagonismo de tipo hormonal generado en la insulina, asociado al diestro). > Frecuencia de signos clínicos como anorexia, vomito, postración y anuria con edema periférico. Enfermedades concomitantes como hiperadrenocorticismismo, insuficiencia renal aguda y piometra. En el perfil hematológico se reporta una disminución de hemoglobina en los pacientes que fallecen lo cual indica que este es un buen factor determinante del pronóstico del paciente a diferencia de otros valores que se ven alterados por la hemodilución y los desórdenes hídricos causados por el CAD. Presencia de un aumento (no estadísticamente significativo) de las enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatasa alcalina), determinantes de la función urinaria se presentaba una disminución de la densidad urinaria, con un aumento de proteinuria, cilindruria sugerente de necrosis

tubular aguda y mayor aumento de Urea y creatinina. (Borin, Brum, Crivelenti, Mesa,& Tinucci-Costa, 2011).

Materiales Y Métodos

Tabla 2: Reseña del paciente

Dato	Información del paciente
Fecha de ingreso	viernes 29 de julio del año 2016
Especie	canino
sexo	hembra
Raza	Pastor Alemán.
Edad:	7 años y 4 meses
Peso:	23,3 kg.



Ilustración 5: paciente canino Pastor Alemán.

Motivo de consulta: el propietario reportaba que su mascota estaba decaída y que había perdido mucho peso (14Kg en 2 meses).

Dieta: comercial 1kg/día, la ingesta es normal según el reporte del propietario.

Antecedentes: el paciente cuyo estado reproductivo era entero, se trató de usar para fines reproductivos, pero nunca conseguía quedar preñada.

No presenta carnet de vacunas ni de desparasitación en el momento que llegó

Resultados:

Al examen clínico se encontró que el paciente se presentaba con su temperamento dócil y una actitud alerta al medio, aunque algo de decaído (letargia), con una condición corporal de 2/5. En la palpación abdominal se encontró la presencia de estructuras con forma circular-irregular de consistencia firme en región del hipogastrio. La defecación y la micción y el consumo de alimento y agua se encontraban normales.

Se realizó una ecografía de abdomen y se encontró que caudal al polo caudal del riñón izquierdo se presenciaban estructuras compatibles con neoplasias ováricas.

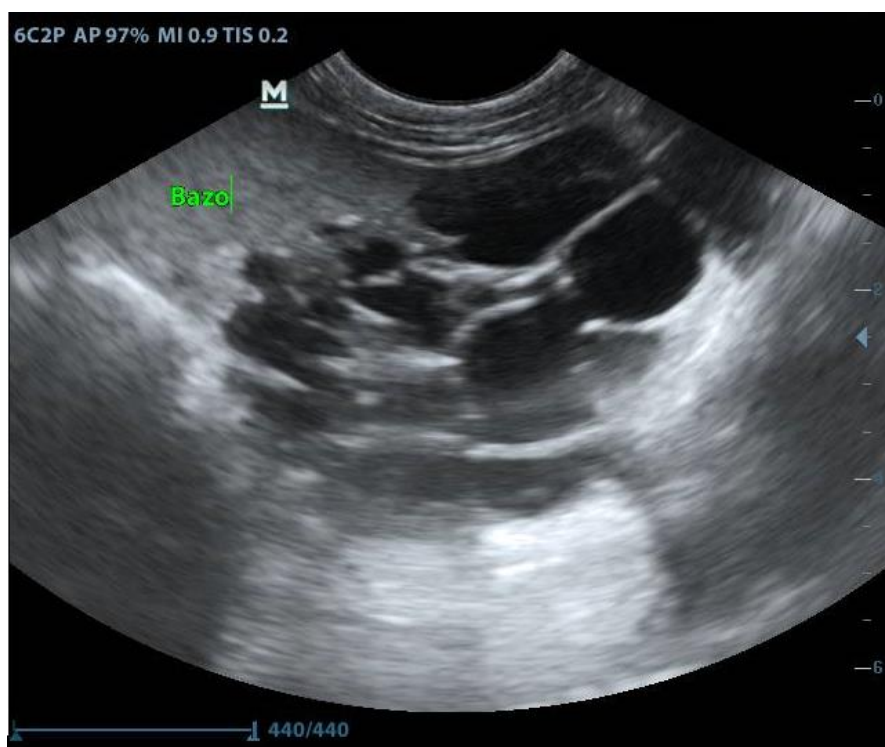


Ilustración 6. Ecografía abdominal en la que se puede apreciar la presencia de una estructura híperecoica redondeada e irregular, con múltiples áreas hipoecoicas compatibles con quistes en ovario.



Ilustración 7 Ecografía abdominal en la que se puede apreciar la presencia de una estructura hipóecoica redondeada e irregular, con múltiples áreas hipóecoicas compatibles con quistes en ovario.

72 horas después de la fecha de ingreso se llevó al área de cirugía hacer una laparotomía exploratoria que confirmara el Diagnóstico. Los ovarios del paciente se encontraban aumentados de tamaño con múltiples zonas quísticas por lo cual se procedió a realizar OVH la cual fue realizada sin ningún percance.



Ilustración 8: Exposición posquirúrgica de los ovarios y del útero posterior al ovario histerectomía, puede observarse un aumento de tamaño en el ovario izquierdo con una masa de más de 5 cm de diámetro en la bolsa ovárica, lo cual puede ser compatible con neoplasia ovárica o quistes ováricos.

En el periodo postquirúrgico el paciente se recuperó y sus constantes fisiológicas estuvieron dentro de los rangos normales, sin embargo, se encontró que el paciente presentaba polidipsia y poliuria. Por lo cual se sospechó que podría padecer de diabetes mellitus. Por esta razón se tomó una muestra de sangre para solicitar la medición de fructosamina. Posterior a la cirugía el paciente estuvo hospitalizado por un periodo de 6 días. Durante la hospitalización se mantuvo bajo monitoreo, en promedio presento temperatura corporal de 38,3°C (oscilando entre 38,2-38,5°C), Frecuencia cardiaca de

104 latidos por minuto (lpm) (oscilando entre 65-127lpm) y frecuencia respiratoria de 20 respiraciones por minuto (rpm) (oscilando entre 14rpm - jadeo), presenta 1 episodio de emesis (día 5) y reporte de mucosas pálidas (día 3), se puso un collar isabelino (día 1) de forma permanente (no se reporta cuando fue removido). En cuanto a la medicación, se administró Cefadroxilo a 20mg/kg/BID/PO (Días 1,2,3,4, 5, 6), Ketoprofeno a 1mg/kg/SID/PO (Días 1,2), carprofeno 2,2mg/kg/SID/PO (días 3, 4, 5), tramadol 2mg/kg/TID/IV (día 2), Ceftiofur 2,2 mg/kg/DU/IM (Día 1).

EXAMEN BIOQUÍMICO		LABORATORIO N°: 1406-16	
		Rut: 13520288-6	
Caso: 161107	Especie: CANINO Sexo: Hembra	Raza: Pastor Aleman	
Diagnóstico:			
ANÁLISIS	VALOR MUESTRA	RANGO REF.	DESV. C/MEDIA
Fructosamina	621 µmol/L	173 - 340	8,7
Obs.:			

Ilustración 5: valores de Fructosamina del paciente indican un aumento por encima de los rangos normales, representativo de una pobre regulación de la glicemia por parte del paciente.

Basado en el resultado, la presencia de poliuria y polidipsia la pérdida de peso reportada por el propietario, se sospechó de un probable diagnóstico de DM.

Se dio de alta a los 7 días posterior a la fecha de ingreso, y se citó nuevamente 6 días después para establecer tratamiento de insulina. Ese día presento temperatura 38,6°C, frecuencia cardiaca de 92 lpm y frecuencia respiratoria de 36rpm.

Se realizó prueba de tolerancia a la glucosa la cual posterior a un periodo de 12 horas de ayuno, Posterior a la alimentación se midieron los niveles de glicemia cada hora por 9 horas

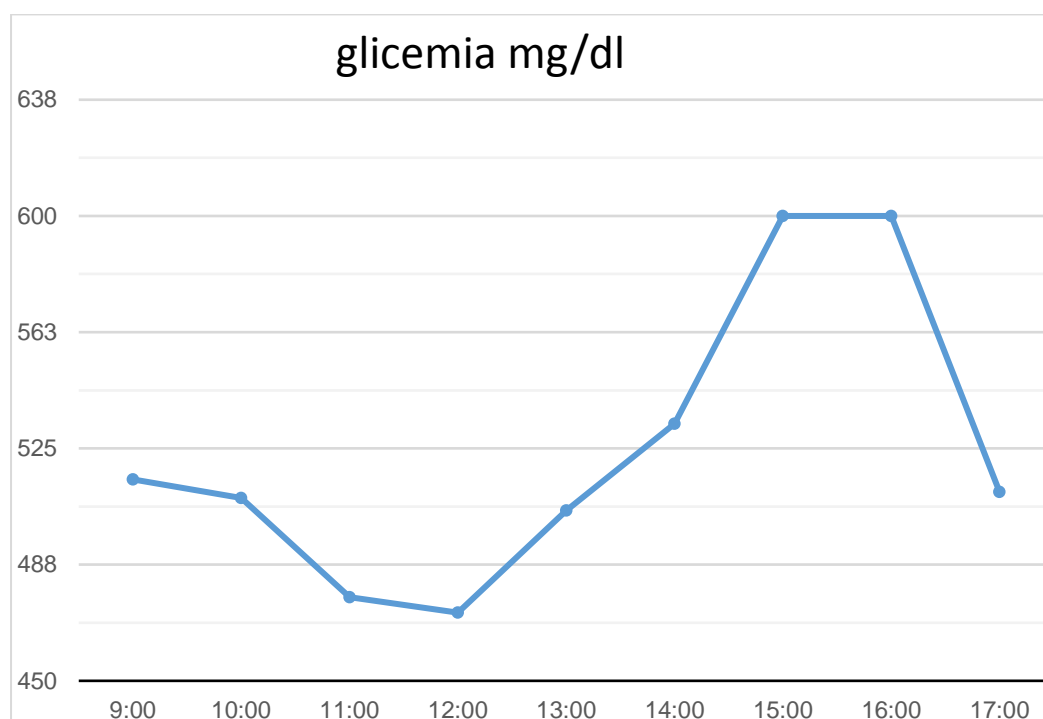


Gráfico 4: curva de prueba de tolerancia de la glucosa.

Por situaciones de fuerza mayor el propietario no pudo permitir continuar con el tratamiento, y decide llevarse a su mascota a casa, no se sabe nada del paciente hasta la fecha.

Discusión:

Basado a la revisión hecha en el perfil del paciente en cuestión, son varias las características que posee que nos permiten sospechar que padece de DM. El pastor alemán es considerado una raza poco representativa en la población de caninos con DM, clasificado como una raza relativamente de bajo riesgo, considerado como una poco susceptible similar al canino bóxer que carecen de haplotipos favorecen la probabilidad de sufrir de DM (DLA-DRB1*009/DQA1*001/DQB1*008) (Kennedy., et al, 2006; Catchpole., et al, 2008; Catchpole, et al 2013). La edad media para el pastor alemán DM reportada en la literatura es de 8,3 años (7,6-9 años), el paciente del presente caso clínico, sin embargo, presenta una edad levemente por debajo del rango inferior reportado. La tasa de incidencia para la raza es de 4 cada 10000 pacientes con edad de riesgo a padecer DM (Fall et al, 2007). Los caninos hembras intactas han sido reportadas como más susceptibles a adquirir DM por cuestiones relativas a la progesterona ya descritas en el presente documento, sin embargo, se ha reportado que para los pastores alemanes la proporción de hembras y machos que padecen DM es de 0,94 (Fall et al, 2007). Dentro de los signos clínicos reportados que coinciden con el perfil del paciente con DM presentados en el caso clínico en cuestión son Poliuria, polidipsia, pérdida de peso a pesar de no presentar problemas de para la ingestión de alimento.

El descubrimiento realizado en laparotomía exploratoria, y ecografía indican la presencia de un tumor en el ovario izquierdo del paciente. existe un reporte sobre un pastor alemán masculino de 7 años obeso con DM concurrente , del cual sin embargo no se llegó a describir un mecanismo implícito que relacionara el desarrollo de DM con el tumor que para el caso reportado fue un linfoma, por otro lado en el mismo reporte se describió que es posible desarrollar episodios de hipoglicemia severa, asociado

a un exceso de consumo de glucosa por parte del tumor, y otros factores asociados a tumores de tipo hepático como mayor dificultad para realizar glucogenolisis y gluconeogénesis en el hígado.(selk Ghaffari, Dezfoulian, Khorami, & Shirani , 2008). Otros tumores de tipo ovárico que podrían estar relacionados factores desencadenantes de DM son los tecomas, luteomas y los tumores de las células de la granulosa. Estos últimos, suelen ser unilaterales, benignos y ha sido reportado que pueden producir estradiol, inhibina, y progesterona en pequeñas cantidades, aumentos de esta última pueden ser asociados a procesos de luteinización persistente parcial puede ocurrir en este tipo de tumores, suele afectar a pacientes de avanzada edad, se ha presentado reporte en pastor alemán de 6 años. hipotéticamente El mecanismo de acción mediante el cual se produciría DM sería como el que se presenta en DM relacionado a progesterona (ya descrito en el presente documento), sin embargo, no se han hecho reportes en caninos de DM relaciona a tumores ováricos. (Buijtels, De Gier, Kooistra, Kroeze & Okkens, 2010; Chung, Hong, Han & Kim, 2013; Tavasoli y Solati, 2011; Zanghi, Catone, Marino, Quartuccio & Nicotina, 2007).

En cuanto a los hallazgos de la ecografía, se observa en el ovario la presencia de una estructura ecogénica ventral caudal al bazo y ventral a la vejiga, además, presenta un componente quístico con contenido hipoecogenico. En diferentes fuentes bibliográficas se ha reportado que tumores ováricos pueden tener un componente quístico. Dentro tumores que presentan esta característica están los adenomas, adenocarcinomas, adenocarcinoma papilar, cistoadenoma, cistoadenocarcinoma papilar y teratoma quístico. (yotov Et al., 2005; Gülçubuk, Altun, Bozkurt, Sontaş, & Haktanir, 2012; Hori, Uechi, Kanakubo, Sano, & Oyamada, 2006).

otra posible causa del desarrollo de DM puede ser relacionada a la administración de progestágenos utilizados para manejo de reproductivo del paciente, esta suposición emerge de los datos reportados en la anamnesis, en donde el propietario afirmaba usar a su animal de compañía para fines reproductivos, sin embargo, no dio más detalles al respecto. Se ha descrito que la administración de progestágenos y progestinas como por ejemplo Medroxiprogesterona acetato, proligestona, acetato de megestrol, (con el fin de supresión del estro o contracepción) puede desencadenar mecanismo de acción de DM relacionado a la progesterona (Sontas, Kayzigis y Ekici, 2012; Verstegen-Onclin y Verstegen, 2008). La forma definitiva de determinar si la DM es causada por influencia del aumento de las concentraciones de progesterona sanguínea derivada de los posibles agentes etiológicos descritos anteriormente, es mediante la medición de progesterona sanguínea, de la cual, concentraciones mayores a 2ng/ml son compatibles con diestro y se pueden alcanzar picos de 15-85ng/ml durante la preñez hasta 18 horas antes del parto, o en los días 55-75 de un ciclo en hebras no preñadas (Concannon, 2009; Ovalle & Illanes, 2014).

Respecto a las otras ayudas diagnósticas, en el hemoleucograma, se encontraron la mayoría de los análisis dentro de los rangos de referencia, las anomalías presentadas son una trombocitosis acompañado de una leucocitosis con neutrofilia absoluta tanto como relativa, con linfopenia relativa tanto como absoluta y monocitosis absoluta mas no relativa. En la literatura se reporta que La causa atribuida a la trombocitos probablemente de tipo secundaria puede ser por la presencia de neoplasias, procesos inflamatorios o anemia ferropénica, la presencia de la masa ovárica puede ser la causa de que se presente un estado inflamatorio que induzca la trombocitos, se ha reportado

que tumores pueden generar factores promotores de la producción de plaquetas , como la eritropoyetina , factor estimulador de colonia de granulocitos-macrofagos y il-6 (neel, snyder & grindem, 2012).

En cuanto a la prueba de tolerancia a la glucosa, la primera evidencia importante es la marcada hiperglicemia que presenta el paciente (472- > 600) la medición fue realizada con un glucómetro portátil (ACCU-CHEK® performa Nano) el cual funciona con la instilación de una gota de sangre tomada de venas auriculares, safena, cefálica o mediante la punción de las almohadillas de los miembros apendiculares. El glucómetro portátil puede abarcar un rango de medición de glicemia entre 10-600 mg/dl, por ello en la gráfica se presenta una meseta de 1 hora (ACCU-CHECK, 2009). El comportamiento normal de una prueba de tolerancia de glucosa para un paciente canino sano es que en los primeros minutos se experimente un aumento en la glicemia (0-3min), para este caso no se pudo evidenciar en qué proporción se dio dicho aumento, ya que no se hizo una medición preprandial. Posteriormente como respuesta a un aumento de la glicemia, el páncreas debe producir insulina suficiente para desplazar la glucosa dentro de los tejidos insulino dependientes, además de almacenar una reserva de glucosa en forma de glucógeno en el hígado, seguido de una segunda fase en la que se da un decrecimiento lento de la glucosa sanguínea hasta llegar y permanecer dentro de los rangos normales (60-130mg/dl). La primera fase se da a los 30 minutos y la segunda a los 120 minutos. (Slavov, Et al, 2005; Diaz, 2002; Nelson, 2014). Otro cambio que cabe destacar es la disminución de la glicemia entre las 9:00 hasta el valor mínimo que fue a las 12:00 y después un aumento severo (> 600mg/dl). La causa de este comportamiento puede ser interpretada desde 2 perspectivas. La primera es que el paciente presente secuelas de

una insulinoresistencia parcial o transitoria relativa estrógenos la cual ido mejorando paulatinamente posterior a la cirugía. la segunda explicación es que el paciente presente un DM1 parcial debido una glucotoxicidad sufrida por las células β a causa de un estrés hiperglicemico crónico persistente generado por la etiología primaria (Nelson, 2014; Fall Et al., 2008; Barao, 2011).

LABORATORIO N°: 1398-16

EXAMEN HEMATOLÓGICO

Especie: CANINO
Sexo: Hembra

Raza: Pastor Alemán

ERITROGRAMA

Análisis	Valor Muestra	Rango Referencia
Eritrocitos:	6.9 x10 ⁶ μL	5.5-8.5
Hematocritos:	46 %	37-50
Hemoglobina:	153 g/L	120-180
V C M:	67 fL	60-77
C Hb C M:	333 g/L	320-370
Erit Nucleados:	0 %	0
Anisocitosis:	Escaso	Escaso
Policromacia:	Negativo	Negativo
Howell-Jolly:	Negativo	Negativo
Plaquetas:	656000 μL	200000-500000
Proteínas:	74 g/L	55-75
Fibrinógeno:	g/L	<5

LEUCOGRAMA

	Valor Relativo (%)		Valor Absoluto (μL)	
	Muestra	Referencia	Muestra	Referencia
Leucocitos:	100	-	16500	8000-14000
Basófilos:	0	0-1	0	0-200
Eosinófilos:	1	1-10	165	100-1500
Neutrófilos:	87	55-75	14355	3300-10000
N. Baciliforme:	0	0-3	0	0-300
N. Juvenil:	0	0	0	0
Linfocitos:	6	12-30	990	1000-4500
Monocitos:	6	1-7	990	100-700
No Clasif.:	0	0	0	0

Obs.:

Ilustración 6: hemoleucograma del paciente: nótese la presencia de una trombocitosis con hiperfibrinogenemia, acompañada de una leucocitosis con neutrofilia absoluta y relativa, monocitosis absoluta.

En el examen bioquímico se encontraron aumento por encima de los rangos normales de ALT, FA, Urea y Creatinina. El aumento de ALT puede ser causado por

daño hepatocelular causado por movilización grasa, saturación de la cetogenesis hepática y aumento de almacenamiento de AGL en el hígado. (Ismail et al., 2015), en cuanto a la SAP se ha descrito aumento de esta en el 90% de perros diabéticos, este hallazgo está asociado principalmente a lipídosis hepática (encontrado en un 70-100% en perros sometidos a necropsia) (Fernández & Kidney, 2007). Otras causas a las cuales se puede atribuir el aumento de SAP pueden ser colestasis, colangiohepatitis e hiperadrenocortisismo (Mondragon Vargas, Bouda, Jardon & García, 2009). El aumento de la urea y creatinina puede ser de tipo pre-renal a causa de una deshidratación asociada a la pérdida de líquidos producto de diuresis osmótica, o puede ser renal debido a la degeneración hialina de los capilares sanguíneos glomerulares producto de una hiperglicemia crónica, el aumento de urea puede ser además atribuido a su producción derivada de un aumento en la gluconeogénesis hepática (al-mahmood Et al., 2016; Mondragon Vargas et al., 2009).

EXAMEN BIOQUÍMICO		LABORATORIO N°: 1398-16	
Especie: CANINO		Raza: Pastor Alemán	
Sexo: Hembra			
ANÁLISIS	VALOR MUESTRA	RANGO REF.	DESV. C/MEDIA
ALT	119 U/L	25 - 85	4,3
AST	34 U/L	30 - 90	-1,7
GGT	10 U/L	2 - 10	2
Fosfatasa Alcalina	150 U/L	40 - 132	2,8
Urea	13 mmol/L	2,6 - 6,6	8,4
Creatinina	121 µmol/L	35 - 115	2,3

Obs.:

Ilustración 7: Examen bioquímico: nótese aumento por encima de los rangos normales de ALT, fosfatasa alcalina, urea y creatinina.

En cuanto a al tratamiento para DM, debido a que no fue posible instaurar un plan terapéutico específico para el paciente, se describirá de forma hipotética el protocolo teórico para efectuar un adecuado tratamiento para el paciente en cuestión. El primer objetivo que se debe alcanzar es propiciar y mantener un estado de normoglicemia en el paciente, y por ende controlar los signos clínicos los cuales favorecen al desarrollo de complicaciones, al igual que educar al propietario acerca del manejo adecuado de la insulina y su dosificación. En la literatura se recomienda el uso de insulina lenta porcina (Vetsulin®, Caninsulin®), insulina NPH, insulina PZI humana, glargina y detemir. Sin embargo, normalmente no se dispone de insulina de uso veterinario en la ciudad donde se ubica el hospital, Por lo cual, para el manejo de DM en el hospital se prefiere usar insulina humana (Insulatard®, Nov Nordisk A/S, Dinamarca) la cual es una Insulina

Humana Iosofana Biosintética 100 U.I en presentación de frasco de 10ml. Son pocos los estudios recientes en los que especifique de forma concisa su posología, sin embargo se ha reportado su implementación en caninos a dosis de 1-1,5 UI/kg por vía subcutánea. Las dosis iniciales pueden oscilar de 0,25 – 1 UI/KG., el protocolo a seguir consiste en administrar una dosis inicial en la mañana y posteriormente alimentar al paciente, seguidamente se debe hacer la curva de la glucosa, si la glicemia se conserva >150mg/dl (sin exceder los 270mg/dl) se puede enviar a casa. si la dosis es < a 150mg/dl se debe reducir la dosis en un 10-25% basado en el peso del paciente y la severidad del nadir , posteriormente se recomienda dar de alta , se receta alimento para pacientes diabéticos que necesiten aumentar de peso. (con composición de la dieta como ha sido descrita en el presente documento), y hacer chequeo en 1 semana, y proseguir de esta manera cada 7-10 días hasta que los signos clínicos aparenten estar controlados , el peso del paciente se esté orientando dentro de lo óptimo (para pastor alemán es aproximadamente 21-44 Kg, con condición corporal 3/5),y que las mediciones de la curva de la glucosa demuestren un buen control de la glicemia (duración 10-12horas, nadir a las 8 horas ,mantener la glicemia dentro de los rangos normales para paciente diabético (90-270mg/dl), cuando estos parámetros sean controlados los chequeos se pueden extender a 3-6 meses, siempre y cuando el propietario no reporte ninguna anomalía antes, durante estos chequeo se recomendaría hacer medición de la fructosamina sérica para corroborar una adecuada ejecución de la insulinoterapia, además de preguntar al propietario sobre la percepción de la persistencia o mejora de signos clínicos. Una vez se corrobora que el propietario cumple con el protocolo de manejo del paciente (dosificación adecuada, identificación de signos clínicos , fructosamina estable), se puede indicar al propietario que puede hacer determinados cambios a la dosificación según la

aparición de signo de hiper e hipoglicemia, siempre y cuando no se salga de las dosis máximas o mínimas , de lo contrario, se debe este comunicar con el médico veterinario para determinar la causa de la inadecuada regulación de la glicemia (Chart, 2011; Rucinsky et al., 2010; Mužík et al., 2011; Herrtage, 2009).

Tabla 3: guía para interpretar las concentraciones de fructosamina en perros (extraído, traducido y adaptado de Nelson & Couto, Nelson, R. W., & Couto, C. G. (2014). Small animal internal medicine. Elsevier Health Sciences.p 788.

Fructosamina (umol/L)	control
350-400	excelente
400-450	bueno
450-500	Aceptable
> 500	Pobre
< 300	Hipoglicemia prolongada

Cálculo inicial de insulina $(0,25 \text{ U/kg} \times 23,3\text{kg}) / 100 \text{ U/ml} = 0,05825 \text{ ml} / \text{BID}$.

Dosificación de insulina máxima en proceso de ajuste de dosis de insulina $(1\text{U/kg} \times 23,3\text{Kg}) / 100 \text{ U/ml} = 0,233\text{ml}/\text{BID}$.

Una vez fijado un tratamiento, lo que se espera es que este se mantenga estable hasta el cumplimiento de su expectativa de vida de paciente con DM (mirar pronóstico) sin embargo, existe la probabilidad de que en determinados momentos se presenten

signos clínicos asociados a un mal control de la glicemia, acompañado de valores anómalos de fructosamina y glucosa sanguínea, en estos casos se recomienda proceder con la realización de una curva seriada de glucosa sanguínea. Basado en los resultados se hacen las modificaciones respectivas como se indica en los esquemas 1 y 2

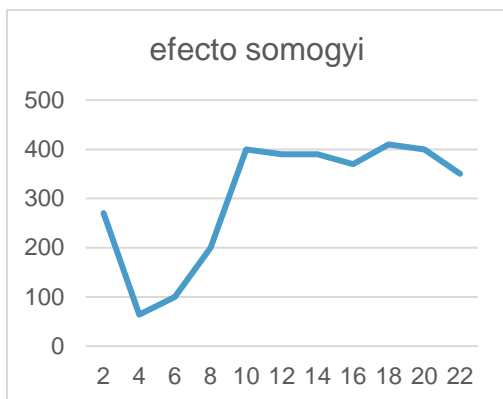


Gráfico 5: : Efecto somogyi en estos casos se recomienda Disminuir la dosis de insulina, aumentar el tiempo entre intervalos de administración (insulina de duración prolongada por ejemplo 14 horas en pacientes administrados cada 12 horas). (Barão, 2011; Ababa et al., 2016; Nelson 2015).

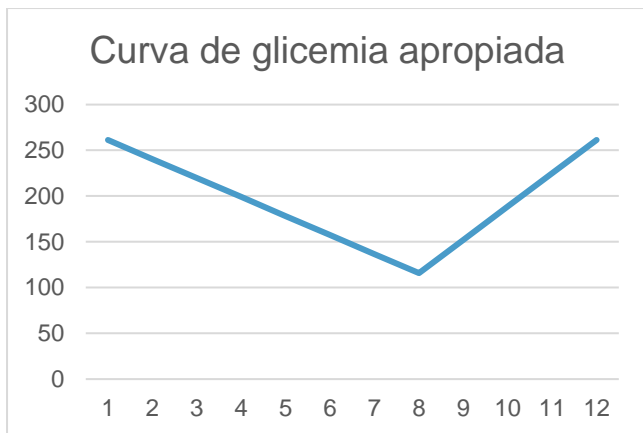


Gráfico 6: Curva teórica de la glicemia la cual fue desarrollada basado en los valores adecuados de los valores máximos determinantes del tiempo de duración de la insulina que es a su vez el valor previo a la administración de la misma, cuyo valor en promedio es 261,3mg/dl oscilando entre 200-300mg/dl, y un nadir de 115,8mg/dl oscilando entre 80-187,5mg/dl, el cual se tiene descrito que debe presentarse a las 8 horas. no hay muchas descripciones en la literatura sobre los valores ideales para cada hora de la medición de la glicemia, estos valores tienden a variar dependiendo del tipo de insulina implementada (que para este caso es de 12 horas), y de la respuesta de cada paciente a la insulina y los factores que puedan influenciar en dicha respuesta. Lo más apropiado es mantener a lo largo del día glicemias en promedio de 102,5mg/dl- 267,6mg/dl oscilando entre 100-300mg/dl (Miller,2014; Willems et al., 2012; Fleeman & Rand, 2013; Pérez, 2009; Nelson, 2013; Nelson 2015, Cuny, 2015).

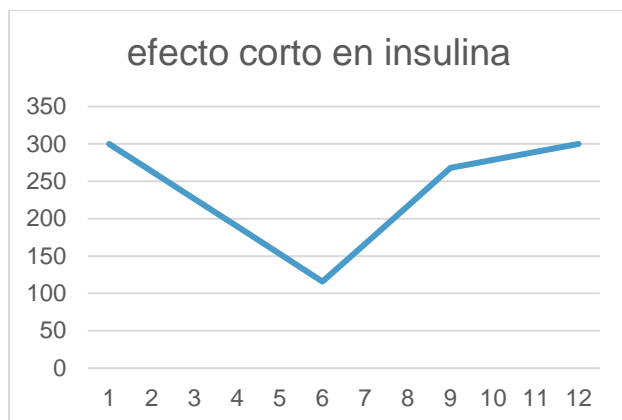


grafico 7: efecto corto de insulina: Un valor inicial de glucosa mayor de 17mmol/L, ocurriendo a las 6 horas o menos de administración de insulina, y un subsecuente aumento de glucosa por encima de 15mmol/L es indicativo de una corta duración de insulina (Nelson, 2013; Nelson 2015). Es importante tener cuidado de no confundir un a corta duración con la aparición del efecto somogyi, la identificación de un nadir debajo de los rangos normales es necesaria para poder corroborar dicha aseveración (willems et al., 2012).

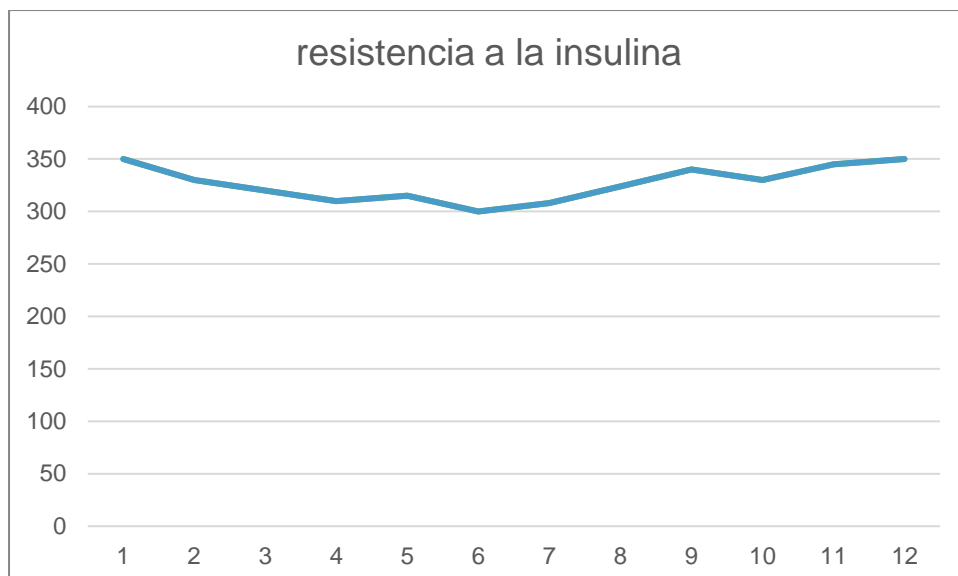


Gráfico 8: Resistencia a la insulina: Resistencia a la insulina debe ser considerada si se usan dosis de 1,5-2UI/Kg para mantener una glicemia debajo de 300mg/dl, o incluso a pesar de la inyección de insulina se presenta una hiperglicemia persistente aun mayor, con la aparición de signos clínicos. La resistencia a la insulina además manifiesta la aparición de un control inadecuado de la glicemia sanguínea, evidenciado por el aumento de la fructosamina entre 500-700mmol/L. disminuciones de la glicemia a 300mg/dl suelen ser asociadas a factores secundarios desencadenantes de la resistencia (obesidad, progesterona, por ejemplo)(Miller, 2014; Cuny, 2015; Pérez, 2009; Nelson, 2015).

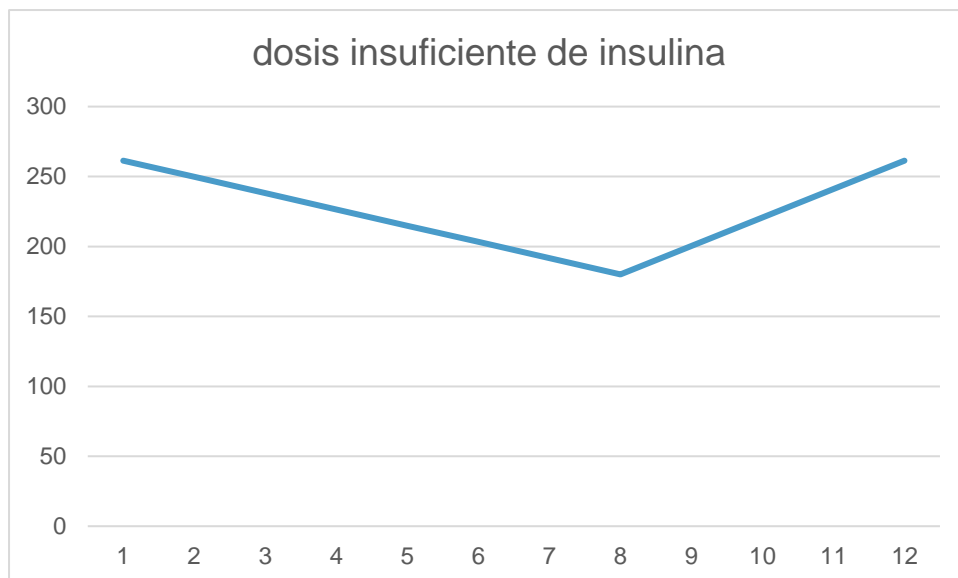
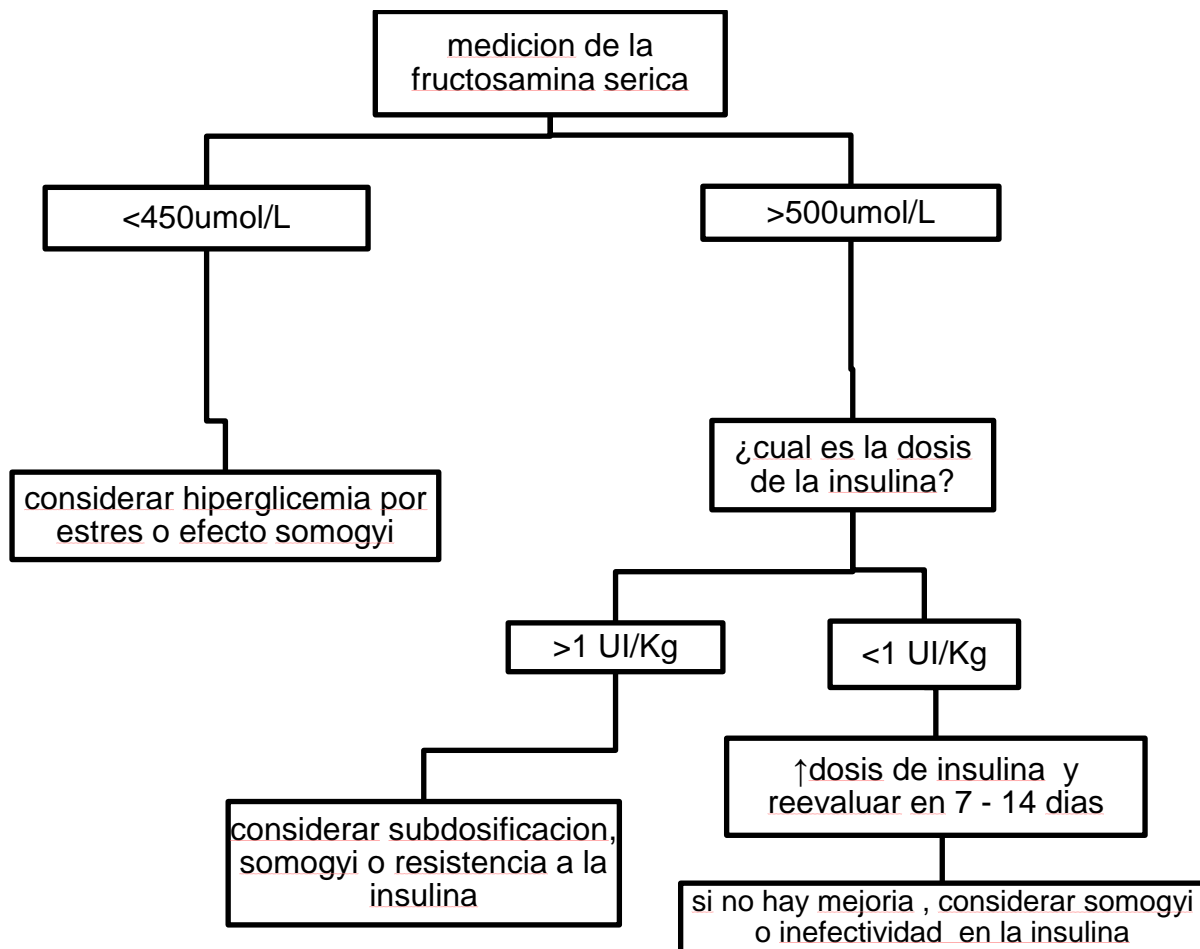
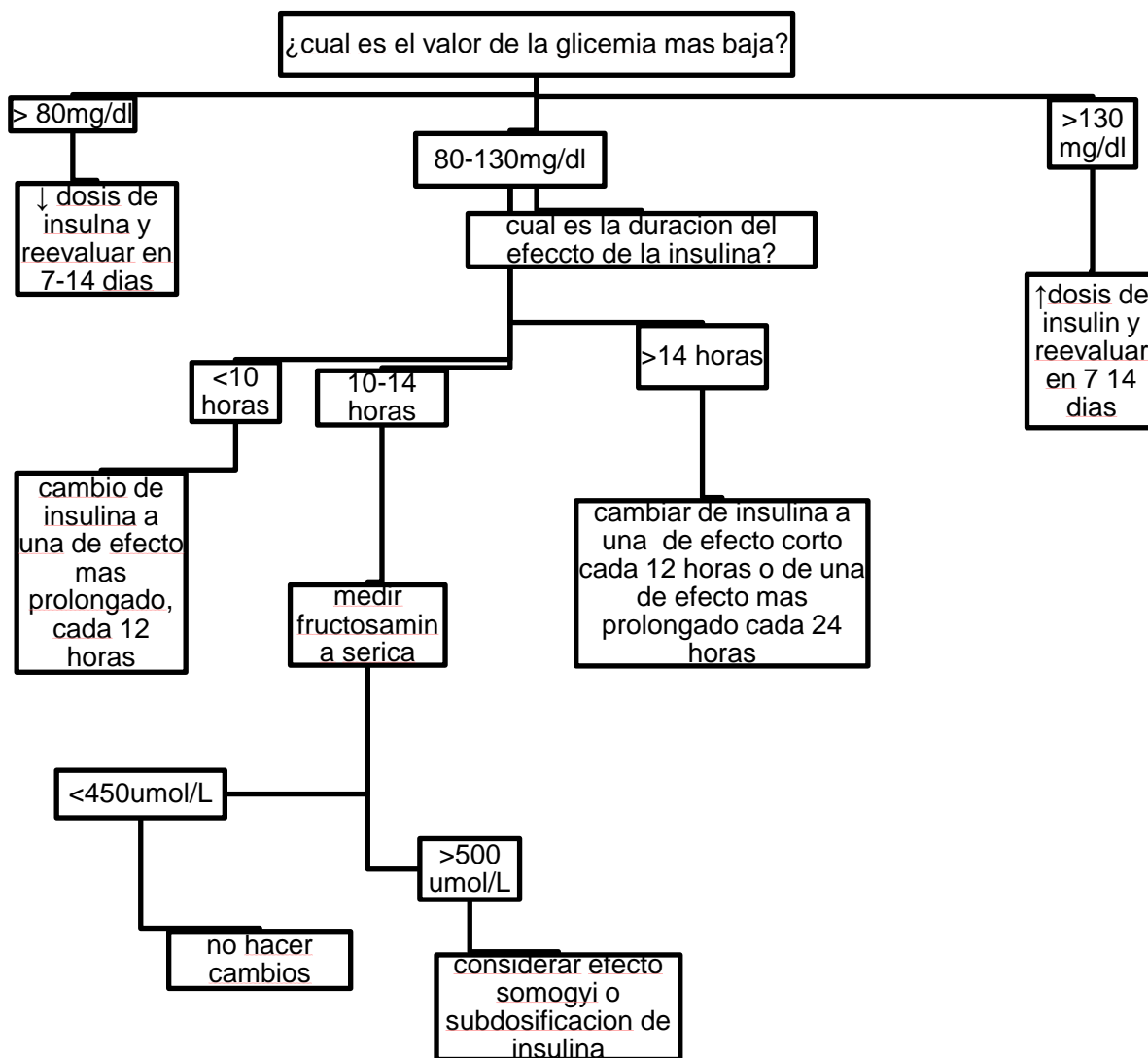


Gráfico 9: dosis insuficiente de insulina: Se considera una dosificación baja de insulina si el nadir alcanzado es $>$ a 145 - 180mg /dl (Cuny,2015; Fleeman & Rand,2013; Pérez,2009).



Esquema 2: algoritmo guía para la interpretación de la curva de la glucosa: que hacer cuando la insulina instaurada no fue efectiva en la disminución de la glicemia. (Extraído, traducido y adaptado de Nelson & Couto, Nelson, R. W., & Couto, C. G. (2014). Small animal internal medicine. Elsevier Health Sciences.



Esquema 2: algoritmo guía para la interpretación de la curva de la glucosa: que hacer cuando la insulina instaurada es efectiva en la disminución de la glicemia. (Extraído,

traducido y adaptado de Nelson & Couto, Nelson, R. W., & Couto, C. G. (2014). Small animal internal medicine. Elsevier Health Sciences.

Dentro de las complicaciones a tomar en consideración en el paciente está el posible desarrollo de CAD. basado en los datos obtenidos del examen físico , anamnesis y ayudas diagnósticas, aquellos que pueden apoyar el diagnóstico del desarrollo de CAD en el paciente son la pérdida de peso , ya que ante la deficiencia de glucosa intracelular , el organismo busca fuentes alternativas de energía para mantener sus funciones fisiológicas estables , esto lo hace mediante la extracción de sustratos para la gluconeogénesis hepática (movilización grasa (lipolisis)); el decaimiento que ha sido reportado como signo presente en pacientes con CAD(75,9%) (Causmaecker et al., 2009); aumento de encimas ALT y SAP en el perfil bioquímico como ha sido descrito previamente. Una ayuda practica que puede ser de utilidad para el diagnóstico de CAD es la implementación de tirillas reactivas de orina para la detección de cuerpos cetónicos en orina, la implementación de este método diagnostico pudo haber determinado de forma más precisa el padecimiento de CAD en el paciente (Ovalle & illanes,2014). Sin embargo, las tirillas reactivas solo suelen detectar el acetoacetato y la acetona, omitiendo al β -hidroxibutirato, el cual es predominante inicialmente. Se recomienda entonces añadir gotas de peróxido de hidrogeno para hacer la conversión del β -hidroxibutirato en acetoacetato (santamarina & Suarez, 2014) acompañado de medición sanguínea de colesterol cuyo aumento es reflejo de lipolisis (rango de referencia 128-317mg/dl) (Crivelenti Et al., 2010; Hume, Drobotz y Hess, 2006). En el caso hipotético de que estos valores hubiesen sido medidos, apoyado de los hallazgos en el examen

físico, serían suficientes como sustento para la implementación del plan terapéutico para CAD como ha sido descrito en el presente documento.

Referencias:

- Ababa, Addis., Getaneh, Gashaw., & Zemene, Mebrie. (2016). Review on risk factors and management of diabetes mellitus in pets. *wjpls*, 2(2), 1-17. Recuperado de <http://wjpls.org/download/article/6032016/1459421224.pdf>
- Acevedo, S., Ramírez, S., & Restrepo, M. (2011). Cirugía extracapsular de cataratas con lente intraocular en un canino: Reporte de caso. *Revista de la Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia*. 58(3), 166-175. Recuperado de <http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/remevez/article/view/28906/29575>
- Accu-Chek. (2009). *ACCU-CHEK Performa Nano: Instrucciones de uso*.1-257
Recuperado de https://www.accu-chek.com.br/multimedia/documents/guiadeprodutos/manual_performa_nano.pdf
- Albacete, Mariana & Aguilar, Joaquín. (2014). Cetoacidosis diabética en perros. *Vanguardia Veterinaria*. (66), 22-28. Recuperado de https://media.wix.com/ugd/8e1612_270eb3157fbb420da6299cc0f1174742.pdf
- Affenzeller, N., Benesch, T., Thalhammer, J. G. & Willmann, M. (2010) A pilot study to evaluate a novel subcutaneous continuous glucose monitoring system in healthy Beagle dogs. *Veterinary Journal* 184, 105-110. doi:10.1016/j.tvjl.2009.01.012
- Affenzeller, N., Thalhammer, J. G., & Willmann, M. (2011). Home-based subcutaneous continuous glucose monitoring in 10 diabetic dogs. *Veterinary Record: Journal of the British Veterinary Association*, 169(8), 1-5. doi:10.1136/vr.d4315

- Al-Mahmood, S., et al. (2016). A comprehensive study of chronic diabetes complications in streptozotocin-induced diabetic rat. *Makara Journal of Health Research*, 20(2), 48-56. doi: 10.7454/msk.v20i2.5889
- ALPCO. (2015). *Glutamic Acid Decarboxylase (GAD) ELISA*. Recuperado de <https://www.alpco.com/pdfs/21/21-GADHU-E01.pdf>
- Arenza, Dolores. (2014). actualización en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes felina.[Edición Especial].*Argos*,(50),4-9.Recuperado de <http://www.caninsulin.es/documents/Monografia-de-diabetes.pdf>
- Banajee, K. H., Orandle, M. S., Ratterree, W., Bauer, R. W., & Gaunt, S. D. (2011). Idiopathic solitary cutaneous xanthoma in a dog. *Veterinary Clinical Pathology*, 40(1), 95-98. doi: 10.1111/j.1939-165X.2011.00291.x
- Barão, Katia. (2011) Actualización en manejo de la diabetes mellitus. En Minovich, F, Paludi, A. Editores, *Libro de medicina felina práctica*, 3ª ed. (pp.1-11). España, Barcelona: Multimédica ediciones veterinarias. Recuperado de http://www.vetcomunicaciones.com.ar/uploadsarchivos/actualizaci__n_en_el_manejo_de_la_diabetes_mellitus.pdf
- Baynes HW (2015) Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Metab*, 6, (5), 1-9. doi:10.4172/2155-6156.1000541
- Bloor, C. (2015). How to set up for intravenous fluid therapy. *The Veterinary Nurse*, 6(5), 290-295. doi:10.12968/vetn.2015.6.5.290
- Borin, S., Crivelenti, L. Z., Rondelli, M. C. H., & Tinucci-Costa, M. (2012). Capillary blood glucose and venous blood glucose measured with portable digital glucometer in

- diabetic dogs. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 5(2), 42-46. Recuperado de https://www.researchgate.net/profile/Leandro_Crivellenti2/publication/252322034_Capilar_blood_glucose_and_venus_blood_glucose_with_portable_digital_glucometer_in_diabetic_dogs/links/0c96051f2e6bf35725000000.pdf
- Borin, Sofia., Leandro, Crivelenti., Mesa, José J., Brum, Alexandre M., & Tinucci-Costa, Mirela. (2011). Factores pronósticos en la Cetoacidosis diabética canina - análisis clínicos y de laboratorio. *Revista de la Facultad de Ciencias Veterinarias*, 52(2), 83-90. Recuperado de http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0258-65762011000200003&lng=es&tlng=es.
- Buijtels, J. J. C. W. M., De Gier, J., Kooistra, H. S., Kroeze, E. V., & Okkens, A. C. (2010). Alterations of the pituitary-ovarian axis in dogs with a functional granulosa cell tumor. *Theriogenology*, 73(1), 11-19. doi: 10.1016/j.theriogenology.2009.06.031
- Busse, C. (2011). The canine lens–cataract and lens luxation. *Veterinary Nursing Journal*, 26(1), 12-14. doi: 10.1111/j.2045-0648.2010.00003.x
- Catchpole, B., et al. (2013). Genetics of canine diabetes mellitus: are the diabetes susceptibility genes identified in humans involved in breed susceptibility to diabetes mellitus in dogs? *The veterinary journal*, 195(2), 139-147. Doi:10.1016/j.tvjl.2012.11.013
- Catchpole, B., Kennedy, L. J., Davison, L. J., & Ollier, W. E. R. (2008). Canine diabetes mellitus: from phenotype to genotype. *Journal of small animal practice*, 49(1), 4-10. doi: 10.1111/j.1748-5827.2007.00398.x

- Cervantes-Villagrana, R. D., & Presno-Bernal, J. M. (2013). Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas. *Rev Endocrinol y Nutr*, 21(3), 98-106. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2013/er133a.pdf>
- Chart, A. (2011). *German Shepherd Dog*. Recuperado de http://www.wisdompanel.com/assets/ItemReports/Files/purebred_sample.pdf
- Chew, D., Dibartola, S & Schenck, P. (2011). Chapter 15: Approach to Polyuria and Polydipsia (PU/PD). En Chew, D., Dibartola S., Schenck P. *Canine and feline nephrology and urology*. 2da Ed.(pp.465-486). St Louis: Elsevier Saunders.
- Chung, Y. H., Hong, S., Han, S. J., & Kim, O. (2013). A case of canine bilateral ovary granulosa cell tumor and mammary complex carcinoma. *Korean Journal of Veterinary Service*, 36(2), 127-132. Doi: 10.7853/kjvs.2013.36.2.127
- Clarke, S. F., & Foster, J. R. (2012). A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *British journal of biomedical science*, 69(2), 83-93. Recuperado de <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.468.2196&rep=rep1&type=pdf>
- Ciobotaru, Emilia. (2013). *Spontaneous Diabetes Mellitus in Animals: Diabetes Mellitus - Insights and Perspectives*. Recuperado de <http://www.intechopen.com/books/diabetes-mellitus-insights-and-perspectives/spontaneous-diabetes-mellitus-in-animals> .
- Colla, C., et al. (2014). Estimación de interferencias en la determinación de fructosamina en suero de felinos y caninos. *InVet*, 16(2), 63-68. Recuperado de

<http://www.fvet.uba.ar/publicaciones/archivos/vol-16-n2-2014/II-Vol-16-N-2-2014.pdf>

Concannon, P. W. (2009). Endocrinologic control of normal canine ovarian function. *Reproduction in domestic animals*, 44(2), 3-15. Doi:10.1111/j.1439-0531.2009.01414.x

Coppo, J. A. (2015). Interpretación de análisis clínicos en perros y gatos. Salta: EUCASA-Ediciones Universidad Católica de Salta. Recuperado de [https://books.google.com.co/books?hl=es&lr=&id=rBG3DAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA63&dq=26.%09COPPO,+Jose.+\(2015\).+Interpretaci%C3%B3n+de+an%C3%A1lisis+cl%C3%ADnicos+en+perros+y+gatos.+Salta,+argentina.+EUCASA.+pp.+236-237.&ots=oBcrtl10em&sig=V0jvCJpo2CefwA_VsgFu8c_Wfdc&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.co/books?hl=es&lr=&id=rBG3DAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA63&dq=26.%09COPPO,+Jose.+(2015).+Interpretaci%C3%B3n+de+an%C3%A1lisis+cl%C3%ADnicos+en+perros+y+gatos.+Salta,+argentina.+EUCASA.+pp.+236-237.&ots=oBcrtl10em&sig=V0jvCJpo2CefwA_VsgFu8c_Wfdc&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false)

Crivelenti, L. Z., Borin, S., Brum, A. M. D., & Tinucci-Costa, M. (2010). Canine ketoacidosis. *Ciência Rural*, 40(1), 231-237. Doi: 10.1590/S0103-84782009005000245

Cuddon, P.A. (2008). Chronic neuropathy. En: 59° Congresso Internazionale Multisala SCIVAC, Italia, 2008, Recuperado de: http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2008/cuddon2_en.pdf?LA=1.

Cuny, D. (2015). Le diabète sucré chez le chien: prise en charge médicale et diététique (Doctoral dissertation). Universidad Claude-Bernard - Lyon I, Lyon, Francia, 52-63. Recuperado de http://www2.vetagro-sup.fr/bib/fondoc/th_sout/dl.php?file=2015lyon008.pdf.

- Das, Surojit., Lodh, Chandan. (2015). Epidemiology of canine diabetes mellitus in west Bengal. *Indian Journal of Canine Practice*. 7(1), 1-4. Recuperado de <http://www.indianjournalofcaninepractice.org/june%202015/content/4.pdf>
- De Causmaecker, V., Daminet, S., & Paepe, D. (2009). Diabetes ketoacidosis and diabetes ketosis in 54 dogs: a retrospective study. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 78, 327-337. Recuperado de <http://vdt.ugent.be/sites/default/files/art78504.pdf>
- Delgado, R., Novik, V., Cardemil, F., & Santander, D. (2011). Utilidad de la medición de fructosamina Como indicador de control en pacientes con diabetes gestacional y pregestacional. *Revista médica de Chile*, 139(11), 1444-1450. Doi: 10.4067/S0034-98872011001100008
- DePerno, C. S., Chitwood, M. C., Kennedy-Stoskopf, S., & Jenks, J. A. (2015). Fructosamine: An Alternative to Serum Glucose Measurement in White-tailed Deer (*Odocoileus virginianus*). *Journal of Wildlife Diseases*, 51(4), 876-879. Doi:10.7589/2014-07-182
- Diaz, C. (2001). Prueba de la intolerancia a la glucosa e perros clínicamente sanos. Tesis de título de médico veterinario, universidad santo tomas, Santiago, chile.
- Dupras, T. L., Williams, L. J., Willems, H., & Peeters, C. (2010). Pathological skeletal remains from ancient Egypt: the earliest case of diabetes mellitus?. *Practical Diabetes International*, 27(8), 358-363. Doi: 10.1002/pdi.1523
- Ettinger, S.J. & Feldman, E.C. (2007). *Tratado de Medicina Interna Veterinaria*. Madrid: Elsevier España SA.

- EYAC. (2012). *Canine Diabetes Mellitus: Understanding and taking the fear away from diabetes*. Recuperado de http://www.eastyorkanimalclinic.com/sites/default/files/pdf/Canine%20Diabetes%20Mellitus%20Handout_2012.pdf
- Fall, T., Hamlin, H. H., Hedhammar, Å., Kämpe, O., & Egenvall, A. (2007). Diabetes mellitus in a population of 180,000 insured dogs: incidence, survival, and breed distribution. *Journal of veterinary internal medicine*, 21(6), 1209-1216. Doi: 10.1111/j.1939-1676.2007.tb01940.x
- Fall, T., Johansson Kreuger, S., Juberget, Å., Bergström, A., & Hedhammar, Å. (2008). Gestational diabetes mellitus in 13 dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 22(6), 1296-1300. Doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0199.x
- Fall, T. (2009). Characterization of diabetes mellitus in dogs. (Doctoral thesis). Swedish University of agricultural sciences. Uppsala. Recuperado de http://pub.epsilon.slu.se/2137/2/fall_t_091021.pdf
- FDA. (2009). *Freedom of Information Summary Original New Animal Drug Application: PROZINC Protamine zinc recombinant human insulin Injectable aqueous suspension Cats PROZINC (protamine zinc recombinant human insulin) is indicated for the reduction of hyperglycemia and hyperglycemia-associated clinical signs in cats with diabetes mellitus*. Recuperado de <http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/Products/ApprovedAnimalDrugProducts/FOIADrugSummaries/UCM198121.pdf>
- FDA. (2013). *Freedom of Information Summary Supplemental New Animal Drug Application: VETSULIN Porcine insulin zinc suspension Injectable Suspension*

Dogs and Cats the effect of the supplement is to change the specification for non-extractable (NE) insulin. Recuperado de <http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/Products/ApprovedAnimalDrugProducts/FOIADrugSummaries/UCM374300.pdf>

Feldman, EC y Nelson, RW. (2008). *Endocrinología y reproducción canina y felina*. St. Louis: Elsevier.

Fernández, N. J., & Kidney, B. A. (2007). Alkaline phosphatase: beyond the liver. *Veterinary clinical pathology*, 36(3), 223-233. Doi: 10.1111/j.1939-165X.2007.tb00216.x

Fleeman, L.M. & Rand, J.S. (2008). Diabetes Mellitus: Nutritional Strategies. En: Pibot P., Biourge V. & Elliott D.A. (Eds.), *Encyclopedia of Canine Clinical Nutrition*. Ithaca: International Veterinary Information Service (www.ivis.org). Recuperado de <http://www.ivis.org/advances/rc/chap06part01/chapter.asp?LA=1>

Fleeman, L. & Rand, J. (2013) *Canine Diabetes Mellitus. En: Clinical Endocrinology of Companion Animals* (Ed J. Rand) (pp. 143-168). Ames: John Wiley & Sons, Ltd

Fleeman, L. M., Rand, J. S., & Markwell, P. J. (2009). Lack of advantage of high-fibre, moderate-carbohydrate diets in dogs with stabilized diabetes §. *Journal of Small Animal Practice*, 50(11), 604-614. Doi: 10.1111/j.1748-5827.2009.00817.x

Fracassi, F., Boretti, F. S., Sieber-Ruckstuhl, N. S., & Reusch, C. E. (2012). Use of insulin glargine in dogs with diabetes mellitus. *Veterinary Record-English Edition*, 170(2),1-4. Doi:10.1136/vr.100070

- German, A. J., Ryan, V. H., German, A. C., Wood, I. S., & Trayhurn, P. (2010). Obesity, its associated disorders and the role of inflammatory adipokines in companion animals. *The Veterinary Journal*, 185(1), 4-9. Doi: 10.1016/j.tvjl.2010.04.004
- Gülçubuk, A., Altun, E. D., Bozkurt, E. R., Sontaş, B. H., & Haktanir, D. (2012). Ovarian teratoma in a dog. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 36(5), 573-576. Doi: 10.3906/vet-1103-31
- Greco, S, Deborah. (2014). Diagnostic & Therapeutic Approach to Insulin Resistance in Dogs and Cats. *NAVC/WVC Proceedings: Critical Updates on Canine & Feline Health*,9-12. Recuperado de http://www.cliniciansbrief.com/sites/default/files/Projects/1401_nestle_symposium/Diagnostic_Therapeutic_Approach_to_Insulin_Resistance_in_Dogs_Cats.pdf
- Herrtage, Michael.(2009).New strategies in the management of canine diabetes mellitus.Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Congress WSAVA, São Paulo, Brazil, 1-5. Recuperado de <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2009/lecture12/7.pdf?LA=1>
- Hess, R. S. (2010). Insulin resistance in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(2), 309-316. Doi: 10.1016/j.cvsm.2009.12.001
- Hess, R. S., & Drobatz, K. J. (2013). Glargine insulin for treatment of naturally occurring diabetes mellitus in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243(8), 1154-1161. Doi:10.2460/javma.243.8.1154

- Hoening, M. (2014). Comparative Aspects of Human, Canine, and Feline Obesity and Factors Predicting Progression to Diabetes. *Veterinary Sciences*, 1(2), 121-135. Doi: 10.3390/vetsci1020121
- Hori, Y., Uechi, M., Kanakubo, K., Sano, T., & Oyamada, T. (2006). Canine ovarian serous papillary adenocarcinoma with neoplastic hypercalcemia. *Journal of veterinary medical science*, 68(9), 979-982. Doi: 10.1292/jvms.68.979
- Huang, Alice. (2012). *Canine Diabetes mellitus*. Recuperado de <http://www.cliniciansbrief.com/article/canine-diabetes-mellitus>
- Hume, D. Z., Drobatz, K. J., & Hess, R. S. (2006). Outcome of dogs with diabetic ketoacidosis: 127 dogs (1993–2003). *Journal of veterinary internal medicine*, 20(3), 547-555. Doi: 10.1111/j.1939-1676.2006.tb02895.x
- Ismail, Z. B., Hananeh, W., Alshehabat, M., Daradka, M., & Ali, J. (2015). Short-term clinical and pathological alterations associated with a single intravenous injection of alloxan monohydrate in dogs. *HVM Bioflux*, 7(2), 70-74. Recuperado de https://www.researchgate.net/profile/Zuhair_Bani_Ismail/publication/272981186_Short-term_clinical_and_pathological_alterations_associated_with_a_single_intravenous_injection_of_alloxan_monohydrate_in_dogs/links/54f42e6a0cf2f9e34f093035.pdf
- Johnson, B. M., Fry, M. M., Flatland, B., & Kirk, C. A. (2009). Comparison of a human portable blood glucose monitor, a veterinary portable blood glucose monitor and an automated chemistry analyzer for measuring canine blood glucose concentration. *Journal of the American Veterinary Medical Association*.

Recuperado de

http://trace.tennessee.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1045&context=utk_comp_medpubs

- Karamanou, M., et al. (2016). Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World journal of diabetes*, 7(1), 1. 1-8. Doi: 10.4239/wjd.v7.i1.1
- Kaku, Kouhei (2010). Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy. *JMAJ* 53(1): 41–46. Doi: http://www.med.or.jp/english/journal/pdf/2010_01/041_046.pdf
- Kennedy, L. J., et al. (2006). Identification of susceptibility and protective major histocompatibility complex haplotypes in canine diabetes mellitus. *Tissue antigens*, 68(6), 467-476. Doi: 10.1111/j.1399-0039.2006.00716.x
- Klinkenberg, H., Sallander, M. H., & Hedhammar, Å. (2006). Feeding, exercise, and weight identified as risk factors in canine diabetes mellitus. *The Journal of nutrition*, 136(7), 1985-1987. Recuperado de <http://jn.nutrition.org/content/136/7/1985S.full.pdf+html>
- Kumar, P., Kumari, R. R., Jumar, M., Kumar, S., & Chakravarti, A. (2014). Current practices and research updates on diabetes mellitus in canine. *Veterinary World*, 7(11), 952-959. Doi: 10.14202/vetworld.2014.952-959
- Lakhtakia, R. (2013). The history of diabetes mellitus. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 13(3), 368-370. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3749019/pdf/squmj1303-368-370.pdf>

Langhans, W & Geary, N. (2010). *Frontiers in Eating and Weight Regulation. Forum Nutr. Basel Karger*, 63, 9–53. Recuperado de

[https://books.google.com.co/books?id=xte0JLI-](https://books.google.com.co/books?id=xte0JLI-9l0C&pg=PA173&lpg=PA173&dq=Langhans+W,+Geary+N+(eds):+Frontiers+in+Eating+and+Weight+Regulation.+Forum+Nutr.+Basel,+Karger,+2010,+vol+63,+pp+9%E2%80%9353&source=bl&ots=aQc4hFolHj&sig=QoowDOP2weNRgaAo98VN6xW7m8Q&hl=es&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q=Langhans%20W%20C%20Geary%20N%20(eds)%3A%20Frontiers%20in%20Eating%20and%20Weight%20Regulation.%20Forum%20Nutr.%20Basel%2C%20Karger%2C%202010%2C%20vol%2063%2C%20pp%209%E2%80%9353&f=false)

[9l0C&pg=PA173&lpg=PA173&dq=Langhans+W,+Geary+N+\(eds\):+Frontiers+in+Eating+and+Weight+Regulation.+Forum+Nutr.+Basel,+Karger,+2010,+vol+63,+pp+9%E2%80%9353&source=bl&ots=aQc4hFolHj&sig=QoowDOP2weNRgaAo98VN6xW7m8Q&hl=es&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q=Langhans%20W%20C%20Geary%20N%20\(eds\)%3A%20Frontiers%20in%20Eating%20and%20Weight%20Regulation.%20Forum%20Nutr.%20Basel%2C%20Karger%2C%202010%2C%20vol%2063%2C%20pp%209%E2%80%9353&f=false](https://books.google.com.co/books?id=xte0JLI-9l0C&pg=PA173&lpg=PA173&dq=Langhans+W,+Geary+N+(eds):+Frontiers+in+Eating+and+Weight+Regulation.+Forum+Nutr.+Basel,+Karger,+2010,+vol+63,+pp+9%E2%80%9353&source=bl&ots=aQc4hFolHj&sig=QoowDOP2weNRgaAo98VN6xW7m8Q&hl=es&sa=X&redir_esc=y#v=onepage&q=Langhans%20W%20C%20Geary%20N%20(eds)%3A%20Frontiers%20in%20Eating%20and%20Weight%20Regulation.%20Forum%20Nutr.%20Basel%2C%20Karger%2C%202010%2C%20vol%2063%2C%20pp%209%E2%80%9353&f=false)

Leclair, E., et al. (2016). Glucagon responses to exercise-induced hypoglycaemia are improved by somatostatin receptor type 2 antagonism in a rat model of diabetes. *Diabetologia*, 1-8. Doi: 10.1007/s00125-016-3953-0

Lovesio, Carlos. (2006). *Medicina intensiva: cetoacidosis diabética*. Recuperado de <https://enfermeriaintensiva.files.wordpress.com/2011/04/cetoacidosis-diabetica-lovesio.pdf>

Lovera, C. D., Phillips, C. R., & Cabezón, J. C. (2002). Diabetes Mellitus en perros: técnicas de diagnóstico. *Monografías de Medicina Veterinaria*, 22(1-2), 31-39
Recuperado de <http://www.revistas.uchile.cl/index.php/MMV/article/viewFile/1029/910>

Longnecker, Daniel. (2014). *Anatomy and histology of the pancreas*. Recuperado de <https://www.pancreapedia.org/sites/www.pancreapedia.org/files/V2.%20Mounted%209-27%20updated.pdf.pdf>

- Maggiore, A. D., Nelson, R. W., Dennis, J., Johnson, E., & Kass, P. H. (2012). Efficacy of protamine zinc recombinant human insulin for controlling hyperglycemia in dogs with diabetes mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(1), 109-115. Doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00861.x
- Maiocchi, A. M., Machado, D. C., Daineze, V. H., & Romão FG. (2015). Diabetes mellitus em cães e gatos: revisão de Literatura. *Alm. Med. Vet. Zoo. Out*, 1(2), 1-8. Recuperado de <http://doczz.com.br/doc/576114/diabetes-mellitus-em-c%C3%A3es-e-gatos>
- Maraschin, J. D. F., Murussi, N., Witter, V., & Silveiro, S. P. (2010). Diabetes mellitus classification. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 95(2), 40-46. Doi: 10.1590/S0066-782X2010001200025
- Mared, M. (2010). *Glucose markers in healthy and diabetic bitches in different stages of the oestral cycle*. Recuperado de http://stud.epsilon.slu.se/813/1/mared_m_100128.pdf
- Miller, David. (2014). *Diabetes mellitus in dogs. KZN branch meeting*. 1-6. Recuperado de http://www.savetcon.co.za/downloads/Diabetes_Mellitus_Dog_s.pdf
- Molina, VM. (2016). *Farmacología veterinaria*. Caldas: Editorial Lasallista
- Mondragón Vargas, R. L., Bouda, J., Jardón Herrera, G. E. N. A. R. O., & García Ortuño, L. E. (2009). Alteraciones de analitos séricos y de orina en perros diabéticos:

- Informe de 30 casos. *Veterinaria México OA*, 39(004), 387-395. Recuperado de <http://www.scielo.org.mx/pdf/vetmex/v39n4/v39n4a3.pdf>
- Morgan, M. J., Vite, C. H., Radhakrishnan, A., & Hess, R. S. (2008). Clinical peripheral neuropathy associated with diabetes mellitus in 3 dogs. *The Canadian Veterinary Journal*, 49(6), 583-586. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2387263/pdf/cvj49pg583.pdf>
- Mužík, P., Mainz, J., Huml, O., Sindberg, C. D., & Moesgaard, S. (2011). Diabetes mellitus in dogs and cats—clinical experience with bioactive chromium supplementation in dogs treated with insulin. *EJCAP*, 21(1), 62-67. Recuperado de https://www.researchgate.net/profile/Anne_Fawcett/publication/51848686_BSAV_A_Guide_to_Procedures_in_Small_Animal_Practice/links/5534b8d10cf20ea0a076c615.pdf#page=56
- Naranjo, Patricia., Morales, Manuel., Melian, Carlos. (2009). Especial de endocrinología i: “Su perro sufre diabetes mellitus”. [Edición Especial]. *Argos*, (50), 14-19. Recuperado de <http://argos.portalveterinaria.com/revistasonline/esp1.html>
- Neel, J. A., Snyder, L., & Grindem, C. B. (2012). Thrombocytosis: a retrospective study of 165 dogs. *Veterinary Clinical Pathology*, 41(2), 216-222. Doi: 10.1111/j.1939-165X.2012.00416.x
- Nelson. W, Richard. (2013). Blood glucose curves: when, why and how. Recuperado de <http://www.nzvna.org.nz/site/nzvna/files/Quizzes/Blood%20Glucose%20Curves%20When%20Why%20and%20How.pdf>.

- Nelson. W, Richard.(2015). Chapter 6 - Canine Diabetes Mellitus.En Feldman C, Edward., Nelson.w, Richard., Reusch.E, Claudia & R. Scott-Moncrieff, J. Catharine.*Canine and Feline Endocrinology.4th Ed.* (pp. 213-257). St. Louis: W.B. Saunders. Doi: 10.1016/B978-1-4557-4456-5.00006-7
- Nelson, R. W., & Couto, C. G. (2014). *Small animal internal medicine*. 5th ed. St.louis: Elsevier Health Sciences.
- Nelson, R. W., & Reusch, C. E. (2014). Animal models of disease: classification and etiology of diabetes in dogs and cats. *Journal of Endocrinology*, 222(3), 1-9. Doi: 10.1530/JOE-14-0202
- Nirmala, G.C., Suchitra, B.R., & Pavankumar, N.K. (2009). Appetite Regulating Hormones. *Veterinary World*, 2(6): 242-246. Recuperado de <http://www.veterinaryworld.org/Vol.2/June/Appetite%20Regulating%20Hormones.pdf>
- O'Brien, M. A. (2010). Diabetic emergencies in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(2), 317-333. Doi: 10.1016/j.cvsm.2009.10.003
- Oliver, J. A., Clark, L., Corletto, F., & Gould, D. J. (2010). A comparison of anesthetic complications between diabetic and nondiabetic dogs undergoing phacoemulsification cataract surgery: a retrospective study. *Veterinary ophthalmology*, 13(4), 244-250. Doi: 10.1111/j.1463-5224.2010.00793.x
- Ovalle, Rosario., Illanes, Joaquin. (2014). Caso Clínico: Cetaocidosis diabetogénica y remisión de Diabetes Mellitus en una perra. *Hospitales Veterinarios*, 6(1),16-23
Recuperado de

[http://www.rhv.cl/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=85&Itemid=.](http://www.rhv.cl/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=85&Itemid=)

- Palm, C. A., Boston, R. C., Refsal, K. R., & Hess, R. S. (2009). An investigation of the action of neutral protamine hagedorn human analogue insulin in dogs with naturally occurring diabetes mellitus. *Journal of veterinary internal medicine*, 23(1), 50-55. Doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0249.x
- Park, S., et al. (2009). Clinical manifestations of cataracts in small breed dogs. *Veterinary ophthalmology*, 12(4), 205-210. 10.1111/j.1463-5224.2009.00697.x
- Parrah, J. D., et al. (2013). Importance of urinalysis in veterinary practice: A review. *Vet World*, 6, 640-646. Doi:10.14202/vetworld.2013.640-646
- Pérez, Dolores. (2009). Especial De Endocrinología I: Actualización de la diabetes mellitus canina y felina. [Edición Especial]. *Argos*.14-19. Recuperado de <http://argos.portalveterinaria.com/revistasonline/esp1.html>
- Pöppl, Á. G., et al. (2013). Analytical accuracy of the owner's perception about exposition to risk factors for canine diabetes mellitus, and survival after its diagnosis at Southern Brazil. *Acta Scientiae Veterinariae*, (41), 1-13. Recuperado de https://www.researchgate.net/profile/Alan_Poeppl/publication/269037067_Analytical_Accuracy_of_the_Owners_Perception_about_Exposition_to_Risk_Factors_for_Canine_Diabetes_Mellitus_and_Survival_after_its_Diagnosis_at_Southern_Brazil/links/547df3490cf285d6caa996fa.pdf
- Pöppl, A. G., Mottin, T. S., & González, F. H. D. (2013). Diabetes mellitus remission after resolution of inflammatory and progesterone-related conditions in

bitches. *Research in veterinary science*, 94(3), 471-473.

Doi:10.1016/j.rvsc.2012.10.008

Roudebush, P., Schoenherr, W. D., & Delaney, S. J. (2008). An evidence-based review of the use of therapeutic foods, owner education, exercise, and drugs for the management of obese and overweight pets. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233(5), 717-725. doi: 10.2460/javma.233.5.717

Rucinsky, R., et al. (2010). AAHA diabetes management guidelines for dogs and cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 46(3), 215-224.

Doi:10.5326/0460215

Qadri, Kausar., Ganguly, Subha., Kumar, Praveen., & Wakchaure, Rajesh. (2015).

Diabetes Mellitus in Dogs and its Associated Complications: A Review. *Int. J. Rec.*

Biotech. 3 (4). 18-22. Recuperado de

[http://www.ijrbp.com/file/2015%20Volume%203,%20issue%204/IJRB-2015-3-4-](http://www.ijrbp.com/file/2015%20Volume%203,%20issue%204/IJRB-2015-3-4-18-22.pdf)

18-22.pdf

Salinas, T.E.K. (2012). Tratamiento quirúrgico de cataratas en caninos. Revisión

bibliográfica. (Memoria de Título). Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.

Recuperado de <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2012/fvk.94t/doc/fvk.94t.pdf>

Sako, T., et al. (2011). Time-action profiles of insulin detemir in normal and diabetic

dogs. *Research in veterinary science*, 90(3), 396-403. Doi:

10.1016/j.rvsc.2010.07.001

Samuelson, D.A. (2007). *Textbook of Veterinary Histology*. St Louis: Saunders-Elsevier

- Santamarina, Germán; Suárez, María. (2014). Manejo de la diabetes mellitus complicada. [Edición Especial]. *Argos*. (50), 22-25. Recuperado de <http://www.caninsulin.es/documents/Monografia-de-diabetes.pdf>
- Scherk, Margie. (2015). *Blood glucose curves made easy*. Recuperado de <http://rivervetemergency.com/wp-content/uploads/2015/11/Blood-Glucose-Curves-Made-Easy.pdf>
- Schermerhorn, T., & Barr, S. C. (2006). Relationships between glucose, sodium and effective osmolality in diabetic dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 16(1), 19-24. Doi: 10.1111/j.1476-4431.2005.00161.x
- Sears, K. W., Drobotz, K. J., & Hess, R. S. (2012). Use of lispro insulin for treatment of diabetic ketoacidosis in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 22(2), 211-218. Doi: 10.1111/j.1476-4431.2012.00719.x
- Selk Ghaffari, M., Dezfoulian, O., Khorami, N., & Shirani, D. A. R. Y. O. U. S. H. (2008). Concurrent diabetes mellitus and lymphoma in a German shepherd dog. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 9(2), 184-187. Recuperado de http://ijvr.shirazu.ac.ir/article_563_68b8618e432ec498a6e40ca375dac59e.pdf
- Simpson, D., McCormack, P. L., Keating, G. M., & Lyseng-Williamson, K. A. (2007). Insulin Lispro. *Drugs*, 67(3), 407-434. Doi: 10.2165/00003495-200767030-00006
- Usui, S., Yasuda, H., & Koketsu, Y. (2015). Characteristics of dogs having diabetes mellitus; analysis of data from private Japanese veterinary clinics. *Veterinary Medicine and Animal Sciences*, 3(1), 338-343. Doi: 10.1016/j.apjtb.2016.01.011

- Tavasoli, A., & Solati, A. (2011). Granulosa cell tumor of the ovary in dog: Case report from Tehran. *Journal of Cell and Animal Biology*, 5(4), 66-68. Recuperado de <http://www.academicjournals.org/journal/JCAB/article-full-text-pdf/53EC65813447>
- Thomassian, Beverly. (2015). *Diabetes Mellitus: Pathophysiology and Clinical Guidelines*. Recuperado de <https://www.dentallearning.org/course/DiabetesMellitus/Diabetes.pdf>
- Thrall, M. A., Weiser, G., Allison, R., & Campbell, T. W. (2012). *Veterinary hematology and clinical chemistry*. Ames: John Wiley & Sons
- Trotman, T. K., Drobatz, K. J., & Hess, R. S. (2013). Retrospective evaluation of hyperosmolar hyperglycemia in 66 dogs (1993–2008). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 23(5), 557-564. Doi: 10.1111/vec.12100
- Vala, H., João, R, M., Fernando, E., Carla, S., Rita, C., Cristina, M., & Carmen, N. (2013). The endocrine glands in the dog: From the cell to hormone. *INTECH*. 175-178. Doi: 10.5772/53577
- Verstegen-Onclin, K., & Verstegen, J. (2008). Endocrinology of pregnancy in the dog: a review. *Theriogenology*, 70(3), 291-299. Doi: 10.1016/j.theriogenology.2008.04.038
- Walsh, E. S., Drobatz, K. J., & Hess, R. S. (2016). Use of intravenous insulin aspart for treatment of naturally occurring diabetic ketoacidosis in dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 26(1), 101-107. Doi: 10.1111/vec.12375

- Wejdmark, A. K., Bonnett, B., Hedhammar, Å., & Fall, T. (2011). Lifestyle risk factors for progesterone-related diabetes mellitus in elkhounds—a case—control study. *Journal of Small Animal Practice*, 52(5), 240-245. Doi: 10.1111/j.1748-5827.2011.01052.x
- Wilkie, D. A., Gemensky-Metzler, A. J., Colitz, C. M. H., Bras, I. D., Kuonen, V. J., Norris, K. N., & Basham, C. R. (2006). Canine cataracts, diabetes mellitus and spontaneous lens capsule rupture: a retrospective study of 18 dogs. *Veterinary ophthalmology*, 9(5), 328-334. Doi: 10.1111/j.1463-5224.2006.00490.x
- Willard, M. (2008). Therapeutic approach to chronic electrolyte disorders. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38(3), 535-541. Doi: 10.1016/j.cvsm.2008.01.013
- Willems, A., Smets, P., Van de Maele, I., Vandenaabeele, S., & Daminet, S. (2012). Monitoring of diabetic dogs. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 81(4), 195-204. Doi: <https://biblio.ugent.be/publication/3111631/file/3111676.pdf>
- Woldemeskel, Moges. (2012). A Concise Review of Amyloidosis in Animals. *Hindawi Publishing Corporation Veterinary Medicine International*, 2012, 1-11. Doi: 10.1155/2012/427296
- Wubie, Ayana & Gashaw, Getaneh. (2015). risk factors and management of diabetes mellitus in pets. *European Journal of Applied Sciences*, 7 (5), 241-249. Doi: 10.5829/idosi.ejas.2015.7.5.10171
- Yotov, S., et al. (2005). Papillary ovarian cystadenocarcinoma in a dog: clinical communication. *Journal of the South African Veterinary Association*, 76(1), 43-45. Doi: 10.4102/jsava.v76i1.394

Zanghi, A., Catone, G., Marino, G., Quartuccio, M., & Nicotina, P. A. (2007).

Endometrial polypoid adenomyomatosis in a bitch with ovarian granulosa cell tumour and pyometra. *Journal of comparative pathology*, 136(1), 83-86. Doi: 10.1016/j.jcpa.2006.11.004

Zeugswetter, F., Kleiter, M., Wolfesberger, B., Schwendenwein, I., & Miller, I. (2010).

Elevated fructosamine concentrations caused by IgA paraproteinemia in two dogs. *Journal of veterinary science*, 11(4), 359-361. Doi: 10.4142/jvs.2010.11.4.359

Zoran. L, Debra. (2005). Management of the complicated diabetic. Proceeding of the NAVC North American Veterinary Conference Jan. 8-12, 2005, Orlando, Florida. Recuperado de <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/110.pdf?LA=1>.