

**REVISIÓN DE CASO: DIABETES MELLITUS EN CANINOS EN LA CLINICA VETERINARIA
LASALLISTA HNO. OCTAVIO MARTINEZ LOPEZ.**

Trabajo de grado para optar por título de Médico Veterinario.

Luisa Fernanda Velásquez Gutiérrez.

Asesor:

**Luisa Fernanda Becerra López.
Medica Veterinaria de Pequeñas Especies
Anestesióloga**

**Unilasallista Corporación Universitaria.
Facultad de Ciencias Administrativas y Agropecuarias.
Medicina Veterinaria.
Caldas – Antioquia.
2023.**

Tabla de contenido

Resumen	4
Introducción	8
Objetivos.....	10
Objetivo general	10
Objetivos específicos.....	10
Justificación	11
Marco Teórico.....	12
Factores de Riesgo	12
Tipos de diabetes:	12
Diabetes Mellitus insulino dependiente o tipo I (DMID – I)	12
Diabetes mellitus no insulino dependiente o tipo II (DMNID – II)	15
Diabetes mellitus asociada a progesterona.....	16
Diabetes Gestacional.....	18
Causas de diabetes.....	19
Enfermedad del páncreas exocrino.....	19
Diabetes resistente a la insulina.....	20
Obesidad y diabetes canina	20
Fisiopatología:	21
Insulina	24
Metabolismo de la insulina.	25
Receptor de insulina.....	26
Vías de señalización de la insulina.	28
Vía de señalización de las MAP cinasas.	28
Vía de la señalización de pi3k.	29
Regulación del transporte de glucosa.....	32
Mecanismos de regulación de la señal de insulina.....	34
Regulación a nivel del IRS.....	37
Mecanismos de regulación de IRS.....	38
Resistencia a la insulina.....	39
Metabolismo de la glucosa	41
Síntesis de glucosa-6-fosfato.....	41
Conversión de la glucosa-6-fosfato en fructosa-6-fosfato.....	43

Fosforilación de la fructosa-6-fosfato.	43
Escisión de la fructosa-1,6-difosfato.....	44
Interconversión del gliceraldehído-3-fosfato y del fosfato de dihidroxiacetona.	44
Oxidación del gliceraldehído-3-fosfato.	44
Transferencia del grupo fosfato.....	45
Interconversión del 3-fosfoglicerato y del 2-fosfoglicerato.	45
Deshidratación del 2-fosfoglicerato.	45
Signos Clínicos.....	47
Diagnostico.....	50
Métodos de medición de glucosa sanguínea.....	50
Glucosa oxidasa.	51
Hexoquinasa.....	51
Glucosa deshidrogenasa.	51
Uroanálisis.	53
Hemograma.	54
Los BGC (niveles y curvas de glucosa en sangre).	56
La hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c).....	57
Curva de Glucemia Domestica y Hospitalaria.	57
Diagnósticos diferenciales.....	58
Diabetes insípida.	58
Insuficiencia renal aguda.	58
Acromegalia.....	59
Pancreatitis.....	59
Insulinomas.....	60
Insuficiencia pancreática exocrina.	60
Infecciones del tracto urinario (ITU).	60
Tratamiento.....	61
Insulinas.....	62
Pronóstico.	70
Manejo hidroelectrolítico.....	72
Historia Clinica.....	74
Discusión.....	83
Conclusión.....	89
Referencias.....	90

Índice de Figuras

Figura 1. Estructura del receptor de insulina.....	28
Figura 2. Activación de la vía de la MAPK.....	29
Figura 3. Activación de la vía de la PI3K de la insulina.	32
Figura 4. Regulación del transporte de glucosa por la insulina.....	34
Figura 5. Mecanismos de regulación de la señal de insulina.....	37

Índice de Tablas

Tabla 1. Historia Clínica	74
Tabla 2. Seguimiento	76
Tabla 3. Exámenes de Laboratorio	80

Índice de Imágenes

Imagen 1. Sistema de monitorización continua	67
Imagen 2. GlucoDay (x2) en un Beagle	68
Imagen 3. Lector y sensor FreeStyle Libre.....	68
Imagen 4. Sensor FreeStyle aplicada a un perro	68

Resumen

La diabetes mellitus (DM) se ha manifestado como una enfermedad de importancia en la salud humana, así como en la salud animal, se caracteriza por la incapacidad del cuerpo de producir o metabolizar la glucosa, generando un aumento de los niveles de glucosa en sangre. Manifiesta signos clínicos como los es el aumento del consumo de agua y aumento en la micción (polidipsia / poliuria), entre otros signos. Se ha clasificado esta enfermedad en dos tipos, diabetes mellitus tipo 1 o insulinodependiente y la diabetes mellitus tipo 2 o insulino resistente.

Se han establecido métodos diagnósticos específicos, como por ejemplo medición de Fructosamina, Hemoglobina glicosilada, glucosa entre otros, sin embargo, las pruebas paraclínicas son muy importantes en el diagnóstico de esta patología, el citoquímico de orina o uroanálisis, juega un papel importante, ya que la aparición de glucosa en orina (glucosuria), aporta una visión amplia sobre la DM.

La insulina exógena es el fármaco predilecto para el tratamiento de DM, cumpliendo una acción endocrina para la metabolización de la glucosa y disminuir estos valores en sangre, existen diversos tipos de esta, se distinguen por el tiempo de acción en el cuerpo, también se han sugerido dietas especiales, ejercicio entre otros, pero la insulina sigue siendo el medicamento de efectividad. La predisposición para padecer DM no es exacta, sin embargo, pacientes gerontes, consumo de dieta alta en carbohidratos, obesidad, genéticos entre otros factores que se presentan en animales de compañía los hacen más propensos a padecer DM.

Palabras claves: Diabetes, Caninos, Páncreas, Insulina, Glucosa.

Introducción

La diabetes mellitus es un trastorno metabólico del páncreas endocrino, y es clasificada dentro de las enfermedades metabólicas cuyo origen en el paciente canino es la disfunción en la capacidad del organismo para mantener las concentraciones de glucosa, 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. La diabetes mellitus es un síndrome asociado con la prolongada Hiperglucemia debido a pérdida o disfunción de la secreción de insulina por células beta pancreáticas, disminución de la sensibilidad a la insulina en los tejidos.

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad relativamente frecuente en perros. Se caracteriza por signos clínicos de poliuria, polidipsia y polifagia, y se define por hiperglucemia y glucosuria persistentes. El estado de la DM canina es diagnosticado y monitoreado midiendo las concentraciones de glucosa en sangre. Sin embargo, las concentraciones de glucosa en sangre tienden a variar dependiendo del momento de la recolección de la muestra y otras condiciones fisiológicas, como el ayuno y el estrés. la diabetes mellitus canina (DM) es una enfermedad multifactorial y Los estudios sugieren que los factores genéticos, ambientales, endocrinos e inmunomediados contribuyen al desarrollo de la enfermedad.

Los pilares del tratamiento actualmente son la insulina administración y dieta. Dado que muchos factores afectan la sensibilidad a la insulina, el manejo suele ser desafiante y requiere un compromiso esfuerzo de veterinarios y clientes. Los objetivos principales de los planes de tratamiento individualizados, las reevaluaciones frecuentes y los ajustes del tratamiento son para aliviar los signos clínicos y evitar Complicaciones potencialmente mortales como la cetoacidosis diabética. La 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 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 (DM2).

Como consecuencia se presentara una disminución del uso de glucosa en los tejidos periféricos, 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 para la síntesis de cuerpos cetónicos por el hígado, causando un agravamiento crónico del cuadro inicial, denominado cetoacidosis diabética (CAD) y signos clínicos característicos como la poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso.

Objetivos

Objetivo general

- Analizar el Caso Clínico de Diabetes Mellitus de un paciente canino en la clínica veterinaria lasallista Hno. Octavio Martínez López para entender esta enfermedad endocrina de alta complejidad.

Objetivos específicos

- Indagar los métodos diagnósticos actuales para el diagnóstico de diabetes mellitus.
- Realizar una adecuada revisión bibliográfica, la cual permita entender mejor el caso presentado.
- Determinar cuál es el tratamiento más adecuado para los pacientes con esta enfermedad.

Justificación

La diabetes mellitus es una enfermedad endocrina, en donde las células beta de los islotes de Langerhans tienen una disfunción en la secreción de insulina, esta enfermedad afecta tanto a seres humanos como animales de compañía (caninos y felinos). Puesto que sus signos clínicos como polidipsia, polifagia, poliuria, se suelen confundir con otras patologías. Con este trabajo se pretende informar a la comunidad académica cuales son los factores de riesgo y se dará a conocer las actualizaciones que existen sobre el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, para que su control sea mucho más efectivo y evitar complicaciones en los pacientes que la padezcan.

Marco Teórico

Factores de Riesgo

- Obesidad
- Enfermedades concomitantes: Hiperadrenocorticismo, hipertrigliceridemia, hipotiroidismo, enfermedad dental, infección sistémica, pancreatitis.
- Gestación: La PG estimula la secreción de hormona del crecimiento (GH) por parte del tejido mamario y tanto la PG como la GH antagonizan los efectos de la insulina. La fase lútea (diestro) en perras está caracterizada por la secreción de PG y tiene una duración de entre 60 y 90 días, cada 6-12 meses. El tratamiento indicado para el control de esta IR es una ovariectomía, para así eliminar la fuente de PG y, a su vez, de GH (Fracassi, 2017).
- Fármacos: esteroides, progestágenos, ciclosporina.
- Genético: razas como el Beagle, Samoyedo, Australiano Terrier, Schnauzer, Standard y miniatura, Fox Terrier, la raza Bóxer es la que presenta mayor resistencia a la DM. (CASSIDY, 2020)
- Inactividad física
- Edad 5 – 12 años. Behrend et al., 2018; Slingerland et al., 2019.

Tipos de diabetes:

Diabetes Mellitus insulino dependiente o tipo I (DMID – I)

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 evadir la cetoacidosis y sobrevivir, no está clara la etiología, pero es indudable que es multifactorial. 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.

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.

Diabetes mellitus tipo 1 en perros la forma clínicamente reconocida más común de diabetes mellitus en el perro se asemeja a la diabetes mellitus tipo 1 en humanos y se caracteriza por hipo insulina permanente, esencialmente sin aumento en la insulina sérica endógena o concentraciones de péptido C después de la administración de un secretagogo de insulina (p.

ej., glucosa, glucagón y aminoácidos), y una necesidad absoluta de exógenos insulina para mantener el control de la glucemia, evitar la dosis de cetoacidosis y sobrevivir (Montgomery et al. 1996). Prácticamente todos los perros son dependientes de la insulina en el momento en que la diabetes se diagnostica mellitus.

Anomalías histológicas comunes en perros incluyen una reducción en el número y tamaño de islotes pancreáticos, una disminución en el número de células b dentro islotes y vacuolización y degeneración de células b. Una La forma extrema de la enfermedad puede ocurrir en perros jóvenes, representado por una deficiencia absoluta de células b e hipoplasia o aplasia de los islotes pancreáticos. Cambios menos severos la participación de los islotes pancreáticos y las células B puede predisponer el perro adulto a la diabetes mellitus después de que el perro ha sido expuesto a factores ambientales, como enfermedades y fármacos antagonistas de la insulina, y pancreatitis. La etiología de la diabetes tipo 1 en perros es indudable multifactorial. Las predisposiciones genéticas han sido sugeridas por asociaciones familiares, análisis genealógico de Keeshonds, y estudios genómicos dirigidos a la identificación de susceptibilidad e histocompatibilidad mayor protectora haplotipos complejos (Guptill et al. 2003, Kennedy et al. 2006, Caída et al. 2007).

Una serie de genes relacionados con La susceptibilidad a la diabetes en humanos está asociada con un mayor riesgo de diabetes en perros (Catchpole et al. 2013). La diabetes en perros se ha asociado con los genes del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (leucocitos de perro). (DLA)), con haplotipos y genotipos similares identificándose en las razas más susceptibles. Una región que contiene un número variable de repeticiones en tándem y Se han identificado varios polimorfismos en el canino. gen de la insulina, con algunos alelos asociados con la susceptibilidad o resistencia a la diabetes de una manera específica de la raza (Catchpole et al. 2013).

Los estudios sugieren un componente inmunomediado en el desarrollo de la diabetes en algunos perros. Insulitis inmunomediada caracterizada por infiltración delinfocitos en los islotes

se ha descrito y anticuerpos dirigidos contra las células de los islotes, insulina, proinsulina, ácido glutámico intracelular descarboxilasa 65 (GAD65), y Se ha identificado el antígeno de insulinoma 2 (IA2) en perros diabéticos (Hoenig & Dawe 1992, Davison et al. 2003, 2008, 2011).

La presencia de autoanticuerpos circulantes. contra insulina, proinsulina, GAD65 e IA2 generalmente precede al desarrollo de hiperglucemia o clínica signos en humanos con diabetes tipo 1. Una secuencia similar de eventos también puede ocurrir en perros, aunque el inicio de la diabetes tipo 1 generalmente ocurre en perros que tienen 8 años de edad o mayor. La diabetes canina parece estar más cerca parecerse a la diabetes autoinmune latente de humanos adultos (Andersen et al. 2010).

Aparentemente, mecanismos autoinmunes, junto con factores genéticos y ambientales, enfermedades y fármacos antagonistas de la insulina, y la pancreatitis juegan un papel potencial en el inicio y progresión de la diabetes en perros. El resultado final es una pérdida. de la función de las células B, hipoinsulinemia, alteración del transporte de glucosa circulante en la mayoría de las células, hígado acelerado gluconeogénesis y glucogenólisis, y el subsiguiente desarrollo de hiperglucemia y glucosuria. Pérdida de La función de las células b es irreversible en perros con diabetes tipo 1 y la terapia de insulina de por vida es obligatoria para mantener control glucémico del estado diabético.

Diabetes mellitus no insulino dependiente o tipo II (DMNID – II)

Es una patología que tiende a ser más frecuente en el gato (el 80%) y en el hombre 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, Casi no hay evidencia de ella en el perro. La resistencia a la insulina inducida por la obesidad ha sido documentada en perros, pero no se produce progresión a diabetes tipo 2 (Verkest et al. 2012).

Los estudios sugieren que al menos algunos de los mecanismos etiopatogénicos responsables del desarrollo de diabetes tipo 2 asociada a la obesidad en los humanos y los gatos no ocurren en los perros. Por ejemplo, sensibilidad de las células b a los cambios en la glucosa y la primera fase de la respuesta secretora de insulina por parte de las células b se pierden en humanos y gatos, pero no en perros a pesar de años de obesidad inducida por resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria.

En los humanos, la pérdida de la primera fase de la secreción de insulina es una etapa temprana importante. marcador de insuficiencia de células b. IAPP forma oligómeros intracelulares tóxicos en células b en humanos y gatos, pero no en perros y la amilina no agregada extracelularmente como amiloide histológicamente visible en los islotes pancreáticos en perros (Haataja et al. 2008, Scheuner y Kaufman 2008). Concentraciones circulantes de la hormona adiponectina secretada por los adipocitos son disminuyó en humanos obesos y las bajas concentraciones de adiponectina predicen la progresión a diabetes tipo 2 en humanos (Li et al. 2009). Por el contrario, la adiponectina circulante las concentraciones no fueron más bajas en perros con obesidad crónica, en comparación con perros delgados, y la adiponectina no fue asociado con la sensibilidad a la insulina en perros obesos (Verkest et al. 2011b).

Aunque la adiponectina no parece juegan un papel en el desarrollo de la resistencia a la insulina asociada a la obesidad canina, los receptores de adiponectina son presente en las células B pancreáticas y la adiponectina ha sido demostrado que protege a las células B contra la inducción de ácidos grasos apoptosis (Kharroubi et al. 2003, Rakatzi et al. 2004).

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, lactógeno 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. También se ha hecho el reporte de diabetes mellitus generada por actividad lútea 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 %.

El promedio de desarrollo de la enfermedad es entre los días 32-64 pos 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. 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. 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).

Diabetes Gestacional

Se define como carbohidrato intolerancia con inicio o primer reconocimiento durante el embarazo (ADA 2013). Un síndrome parecido al gestacional La diabetes en humanos ocurre en perras mayores, pero no en gatos Las perras ovulan a intervalos de 7 meses y La concentración sérica de progesterona aumenta durante 2 meses después de la ovulación y formación de cuerpos lúteos. La progesterona estimula la secreción de la hormona del crecimiento de la glándula mamaria canina y ambas hormonas causan resistencia a la insulina e intolerancia a los carbohidratos en el perro (Selman et al. 1992).

Las perras mayores son frecuentemente diagnosticadas con diabetes durante el diestro o el embarazo cuando aumentan las concentraciones séricas de progesterona y hormona del crecimiento (Fall et al. 2008, 2010, Mared et al. 2012). Documentación del aumento de la insulina sérica basal concentración apoya la presencia de funcionales células b. Estos perros presumiblemente tienen una masa adecuada de Células B funcionales para mantener la tolerancia a los carbohidratos. cuando la resistencia a la insulina no está presente (por ejemplo, durante períodos de inactividad ovárica cuando las concentraciones de progesterona permanecen bajas (0.5 ng/ml)), pero no pueden secretar una cantidad adecuada de insulina para mantener la euglucemia en la presencia de resistencia a la insulina (Fall et al. 2008).

Temprano reconocimiento y mejora en la resistencia a la insulina después ovariectomía, mientras que algunas funciones de las células b todavía están presentes, puede restablecer la euglucemia sin la necesidad a largo plazo para la terapia con insulina. Incapacidad para corregir rápidamente la insulina la resistencia a menudo da como resultado la pérdida progresiva de células b y una mayor probabilidad de dependencia permanente a la insulina controlar la hiperglucemia (Fall et al. 2010).

En resumen, nuestro conocimiento actual sugiere que los factores etiológicos implicados en el desarrollo de la diabetes mellitus son similares en perros, gatos y humanos. Sin embargo, el tipo predominante de diabetes que manejan los veterinarios difiere entre el perro y el gato.

Inmune-mediado enfermedades son muy comunes en los perros, de ahí que no sea sorprendente que predomine la diabetes tipo 1. Por el contrario, La enfermedad inmunomediada es muy poco común en gatos y la diabetes tipo 1 no se reconoce en esta especie.

Los gatos tienen una estructura de aminoácidos amiloidogénicos de IAPP con la potencial para formar depósitos de amiloide dentro de los islotes del páncreas durante períodos de insulina sostenida resistencia, como ocurre con la obesidad. Los gatos obesos también desarrollan otros trastornos que promueven el desarrollo de diabetes; por lo tanto, la diabetes tipo 2 es predominante en estas especies. Los perros no tienen un aminoácido amiloidogénicos estructura de IAPP y no desarrollan amiloidosis de los islotes durante períodos de resistencia sostenida a la insulina. Esto puede explicar, en parte, por qué la diabetes tipo 2 no se reconoce en perros, incluso cuando son obesos mórbidos.

Causas de diabetes

Enfermedad del páncreas exocrino

La enfermedad pancreática exocrina, una causa reconocida de DM humana, también se sospecha que contribuye a la deficiencia de insulina DM en algunos perros. La DM canina ha sido diagnosticada simultáneamente en perros con pancreatitis aguda y crónica. Sin embargo, la pancreatitis también se informa como una condición concurrente en perros diabético y a menudo no está claro si la DM o la pancreatitis son la enfermedad primaria. La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) también se puede observar junto con la pancreatitis canina y la DM, con DM generalmente se observa que se desarrolla después del diagnóstico de pancreatitis crónica pero antes de EPI en algunos perros.

Eso es probable que cualquier proceso inflamatorio en el páncreas exocrino tejido (o potencialmente sistémicamente) podría tener un impacto negativo en viabilidad de las células beta, ya que estas células parecen ser particularmente sensibles a las acciones de los mediadores proapoptóticos, como la necrosis tumoral factor alfa.

Diabetes resistente a la insulina

La diabetes primaria por resistencia a la insulina (IRD) en perros puede ocurrir debido al antagonismo de la acción de la insulina por otras hormonas. Por ejemplo, La DM puede desarrollarse durante la fase dominada por la progesterona de diestro o embarazo, debido a la resistencia a la insulina inducida por la hormona del crecimiento liberada por las glándulas mamarias caninas.

Esta forma de DM podría ser más frecuente en ciertas razas y esto podría explicar las variaciones regionales en el perfil racial de los casos diabéticos, que surgen a través de diferencias en la raza popularidad y prácticas de castración. DM también tiene documentado concurrentemente con Hiperadrenocorticismo. Los glucocorticoides antagonizan función de la insulina, pero HAC no conduce a DM manifiesta en la mayoría de los casos.

Se ha demostrado que la hiperglucemia sostenida causa daño a islotes caninos y puede conducir al desarrollo de DM, lo que puede explicar la progresión a DM en algunos, pero no todos los perros. Otras alteraciones metabólicas también podrían desempeñar un papel, directa o indirectamente. Por ejemplo, la raza Schnauzer Miniatura está predispuesto a desarrollar hipertrigliceridemia idiopática, que se ha asociado tanto con la insulina resistencia y lipasa pancreática elevada niveles, y la misma raza también es predispuesto a la DM.

Obesidad y diabetes canina

Una forma T2D de diabetes mellitus relacionada con la obesidad la resistencia a la insulina se considera improbable en los perros, aunque esto es la forma más prevalente de DM en gatos. Ahora se entiende que la DT2 humana es principalmente una condición causada por la función reducida/insuficiente de las células beta, que no logra compensar la resistencia periférica a la insulina. En los perros, aunque la obesidad puede conducir a resistencia a la insulina con cierto grado de impacto en la glucosa homeostasis, la mayoría de los perros obesos compensan apropiadamente por aumento de la secreción de insulina, prevención de la

progresión a DM manifiesta. Además, una deleción en el gen de la propiomelanocortina (POMC), que se ha asociado con obesidad y aumento de la motivación alimentaria en labradores retrievers, no se encontró asociado con un aumento riesgo de desarrollar DM en esta raza.

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, 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.

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. 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.

La deficiencia de insulina genera una disminución tisular de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos por consiguiente se generan mecanismos compensatorios como gluconeogénesis y glucogenólisis 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 180-270 mg/dL, valores por encima de este umbral favorecen los fenómenos de glucosa en orina (glucosuria), la cual favorece 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, 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.

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, 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.

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. 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). 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 glucogenólisis.

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. 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.

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.

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, Hiperadrenocorticismos, diestro, hipotiroidismo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, glucagonoma, feocromocitoma, inflamaciones crónicas en especial en pancreatitis, insuficiencia pancreática exocrina, obesidad severa, hiperlipidemia y neoplasias.

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 hipercetonemia, y al igual que la hiperglicemia coexistente, las acetonas saturan la capacidad absorptiva de los túbulos renales, favoreciendo la diuresis osmótica producida por la glucosuria. Además, la deficiencia de insulina favorece la pérdida de agua electrolitos. Lo que finalmente genera un desbalance hídrico y electrolítico que concluye en deficiencia perfusión orgánica y en una azotemia prerrenal.

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 agravara aún más la acidosis metabólica, agravando más las azotemia prerrenal y conduciendo al paciente a una 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 hipercetonemia, lo cual aumenta más la acidosis metabólica. Finalmente, el agravamiento de la diuresis osmótica genera una deshidratación multiorgánica además de la pérdida electrolitos importantes como el sodio; esta deshidratación celular produce el desarrollo de un cuadro estuporoso seguido de coma diabético, finalmente causar la muerte.

Insulina

La biosíntesis y secreción de la insulina por las células β pancreáticas, es regulada por una gran variedad de factores incluyendo a la glucosa, algunos aminoácidos, neurotransmisores y hormonas. Entre los diversos elementos capaces de estimular la secreción de insulina, la glucosa es fisiológicamente el más importante (Morimoto, 2000). Dentro de las hormonas capaces de estimular la liberación de insulina, se encuentra el glucagón y hormonas gastrointestinales como por ejemplo secretina, colecistocinina-pancreozima (CCK-PZ), gastrina, péptido inhibidor gástrico (GIP) (Kaneko, 2008).

La insulina tiene una vida media de 5 minutos (Díaz y Cerda, 2015), teniendo como principales blancos de acción el metabolismo de la glucosa en el hígado, donde estimula la utilización de glucosa promoviendo la glucogénesis, estimula el depósito de glucógeno, reduce o inhibe la producción hepática de glucosa (Glucogenólisis), reduce o inhibe la formación de glucosa a partir de precursores que no son carbohidratos (Gluconeogénesis); en el músculo esquelético mejorando la disponibilidad, almacenaje y oxidación de la glucosa, estimula la traslocación del transportador GLUT-4 del citoplasma a la membrana celular muscular; en los adipocitos en los cuales disminuye la lipólisis y con ello la disponibilidad de glicerol para la gluconeogénesis (Rodríguez, 2003).

La liberación de insulina es inhibida por hipoglucemia, somatostatina y muchos medicamentos, como la dilantina y las fenotiazinas. Numerosas hormonas se oponen a la acción de la insulina, al hacerlo, previenen o corrigen los efectos hipoglucémicos de la insulina. La hipoglucemia estimula a las hormonas contrarreguladoras, principalmente la adrenalina y el glucagón (contra regulación rápida), estimulan la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepáticas. La adrenalina, además, promueve la glucogenólisis muscular, la proteólisis y la lipólisis, proporcionando lactato, alanina y glicerol para la síntesis de glucosa (Nicolau et al., 2006). También son hormonas contrarreguladoras la norepinefrina y el cortisol siendo menos sensibles (Kaneko, 2008).

Metabolismo de la insulina.

La insulina es una hormona liberada por las células beta pancreáticas en respuesta a niveles elevados de nutrientes en sangre, controlando funciones energéticas críticas como el metabolismo de la glucosa y de lípidos. Cuando la insulina se une a su receptor, éste desencadena múltiples vías de señalización que median sus acciones biológicas. La incapacidad de las células blanco de responder a la insulina, debido presumiblemente a defectos en su

señalización, estado conocido como resistencia a la insulina, es una de las principales características de manifestaciones patológicas asociadas con la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

El apropiado almacenamiento y liberación de energía durante los estados de alimentación y ayuno son esenciales para la sobrevivencia y son controlados principalmente por la acción de la insulina. La insulina es una hormona peptídica de 5.8 KDa, y es secretada por las células β en los islotes pancreáticos de Langerhans en respuesta a niveles elevados de nutrientes en la sangre. Su principal función es la de mantener la concentración de glucosa en sangre en un rango normal (80 – 110 mg/dl.) favoreciendo la entrada y almacenamiento de este nutriente en músculo y tejido adiposo y en hígado se favorece su almacenamiento y se inhibe su producción. Además, regula el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas y promueve la división y el crecimiento celular a través de sus efectos mitogénicos.

Las acciones de la insulina son mediadas por cascadas de señalización intracelular, en las cuales la fosforilación inicial del receptor en residuos de tirosina (Tyr) lleva a una serie de eventos de fosforilación/ desfosforilación de cinasas de Tyr y serina/treonina (Ser/Thr). Estas cinasas son las responsables de transmitir la señal de la insulina para la regulación de eventos metabólicos dentro de la célula. Olivares R., (2008).

Receptor de insulina.

La insulina inicia sus acciones biológicas por su unión a receptores específicos localizados en la membrana celular. El receptor de insulina (IR) es una glucoproteína que pertenece a la familia de receptores para factores de crecimiento con actividad intrínseca de cinasas de Tyr (RTK's), los cuales al ser estimulados por su ligando se autofosforilan en residuos de Tyr. El IR es un heterotetrámero compuesto por dos subunidades α y dos subunidades β unidas por puentes disulfuro. Las subunidades α se encuentran localizadas en el exterior de la membrana plasmática contienen sitios de unión a la insulina, mientras que las subunidades β

tienen una porción extracelular, una transmembranal y una porción intracelular en donde se localiza el dominio con actividad de cinasa de Tyr.

En la región intracelular se han identificado tres regiones estructurales que incluyen: 1) región yuxtamembranal intracelular, que parece ser importante en la transmisión de la señal y en donde se localizan las tirosinas Tyr965 y Tyr972; 2) región reguladora en donde se encuentran las tirosinas Tyr1158, Tyr1162 y Tyr1163. La autofosforilación de estos tres residuos aumenta de 10 a 20 veces la actividad de cinasa del receptor y 3) región con sitios de fosforilación en el extremo carboxilo terminal (Tyr1328, Tyr1334) que al parecer puede jugar un importante papel regulador, pero no en la señalización del receptor (Fig.1). En condiciones de no estímulo, las subunidades α ejercen un papel regulador sobre las subunidades β , inhibiendo la capacidad del receptor para autofosforilarse.

Después de que la insulina se une a su receptor, las subunidades α sufren cambios conformacionales que permiten que las subunidades β se activen y sean capaces de autofosforilarse en residuos de Tyr. El mecanismo de autofosforilación al parecer se da por procesos de cis- y trans- auto- fosforilación mediante las cuales ciertos residuos son fosforilados por la actividad de fosfotransferasa de la misma subunidad β (cis-), mientras que otros son substrato de la actividad de cinasa de la subunidad β opuesta (trans-). Además, estudios recientes han reportado que se requiere de al menos 7 sitios de fosforilación en Tyr en el IR y de la actividad enzimática de cinasa de Tyr para el apropiado funcionamiento del receptor. Olivares R., (2008).

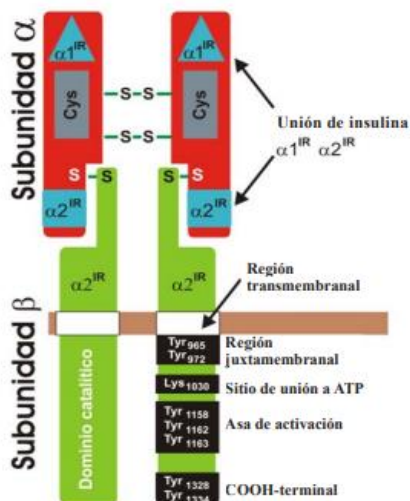


Figura 1. Estructura del receptor de insulina. Olivares R., (2008)

Vías de señalización de la insulina.

Una vez que la insulina interacciona con su receptor y éste es activado, se inicia el encendido de cascadas de señalización que dependen de un orquestado número de interacciones proteicas. Dos vías principales de transducción son activadas por acción de la insulina: la vía del fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) y la vía de las cinasas activadas por mitógenos (MAP cinasas). Ambas vías regulan la mayoría de las acciones de la insulina asociadas a la regulación del metabolismo energético, de la expresión genética y de efectos miogénicos. Olivares R., (2008).

Vía de señalización de las MAP cinasas.

Los efectos de la insulina en la regulación de la síntesis de proteínas son mediados principalmente a través de la activación de la vía de señalización de las MAP cinasas (Fig. 2). La fosforilación en residuos de Tyr del dominio citoplasmático del IR, promueve la asociación de la proteína Shc, la cual une al complejo Grb2/ SOS; SOS es un factor recambiador de nucleótidos de guanina (GEF), capaz de activar a Ras. La activación de Ras (GTP-Ras) inicia el encendido

de la cascada de las MAP cinasas. GTP-Ras se une y activa a Raf-1 que subsecuentemente lleva a la fosforilación y activación de la vía, que involucra el reclutamiento y activación de MEK (también llamada cinasa de MAP cinasa) y de las ERK1 (cinasa regulada extracelularmente 1) y ERK2.

Alternativamente a esta vía de señalización que lleva a la activación de las ERK1 y ERK2 (conocidas genéricamente como MAP cinasas), la insulina es capaz de activar a estas proteínas por una vía independiente de Shc, pero que depende de la activación del IRS (sustrato del receptor de insulina). Una vez activo IRS, une al complejo Grb2/ SOS y a partir de este punto la secuencia de activación de proteínas es la misma que se describió para Shc (Fig. 2). Las MAP cinasas tienen una amplia gama de sustratos potenciales, incluyendo factores de transcripción y otras cinasas, que participan principalmente en la regulación de la expresión genética en tejidos sensibles a la insulina, pero no en la regulación del transporte de glucosa. Olivares R., (2008).

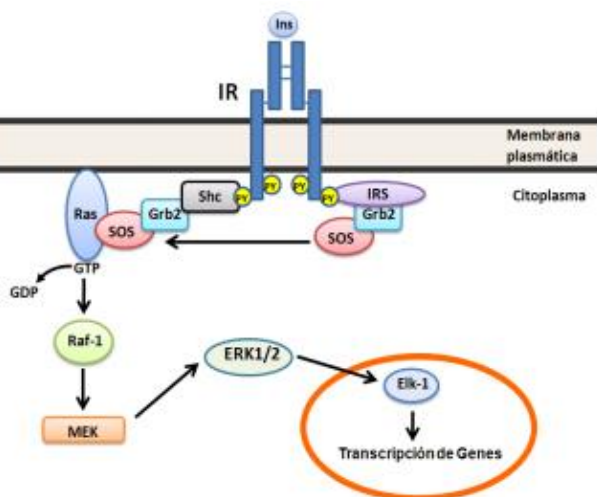


Figura 2. Activación de la vía de la MAPK. Olivares R., (2008)

Vía de la señalización de pi3k.

La vía de la PI3K es el principal mecanismo por el que la insulina ejerce sus funciones en el metabolismo de la glucosa y de lípidos. La transducción de señales a través de la vía de PI3K se esquematiza en la figura 3 y se inicia cuando el receptor activo y autofosforilado, interacciona

con IRS y lo fosforila. Las proteínas IRS contienen un dominio amino-terminal de homología a pleckstrina (dominio PH) altamente conservado, seguido por un dominio de unión a fosfotirosinas (PTB), que en conjunto permiten el acoplamiento de IRS al IR activo.

Adicionalmente, los IRSs contienen entre 8 y 18 sitios potenciales de fosforilación (en función del tipo de IRS, de los cuales se conocen 4 isoformas, IRS-1 a IRS-4), que al ser fosforilados por el IR, se convierten en sitios de unión y activación de proteínas que contienen dominios SH2 (de homología al dominio 2 de la proteína Src), muchas de las cuales funcionan como proteínas adaptadoras, como es el caso de PI3K, Grb2 (proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento), Crk II, SHP-2 (proteína tirosina fosfatasa con homología a Src), entre muchas otras.

A pesar de que existen 4 isoformas de IRS, al parecer la que está involucrada en el transporte de glucosa a las células es la isoforma 1, por lo que en adelante se hará referencia principalmente a esta isoforma. Las PI3Ks, son heterodímeros que constan de una subunidad reguladora (p85 α , p55 α , p50 α , p85 β ó p55PIK) y de una subunidad catalítica (p110 α , p110 β ó p110 δ). Las subunidades reguladoras son proteínas adaptadoras que contienen dos dominios SH2, los cuales permiten su unión a las proteínas IRS-1.

La interacción entre ambas proteínas provoca cambios alostéricos en la conformación de la subunidad reguladora dando por resultado la activación de la subunidad catalítica de PI3K. A consecuencia de ello, p110 se localiza cerca de la membrana plasmática en donde tiene acceso a sus sustratos PI4-P (fosfatidilinositol 4-fosfato) y PI4,5-P2 (fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato), los cuales son fosforilados en la posición 3 del inositol, generando los productos PIP2 (PI3,4-bisfosfato) y PIP3 (PI3,4,5- trisfosfato), respectivamente (Fig. 3).

El PIP3 sirve como sitio de unión para cinasas de Ser como PDK1 (cinasa dependiente de fosfoinositidos-1), y Akt o proteína cinasa B (PKB). En el caso de la cinasa Akt, después de su reclutamiento a la membrana plasmática es fosforilada en dos residuos, la Ser473 y la Thr308.

La fosforilación en la Ser473 ocurre primero por acción del complejo proteico mTor/Rictor, también conocido como PDK2.

Esta fosforilación parece promover la interacción entre el motivo hidrofóbico del carboxilo terminal de Akt y la cinasa PDK1 que la fosforila en la Thr308; estas dos fosforilaciones son importantes para que Akt se active completamente. Existen tres isoformas de Akt (Akt1-3), de las cuales, la isoforma 2 parece ser la que juega un papel importante en la incorporación de glucosa inducida por la insulina.

La enzima Akt regula varios de los efectos metabólicos de la insulina a través de la fosforilación de una lista creciente de sustratos que propagan la respuesta de la insulina, incluyendo a la enzima glucógeno sintasa (GS), a la glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3), a la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS), a la fosfofructocinasa 2 (PFK2), a la proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico (factor de transcripción CREB), a la molécula blanco de la rapamicina en mamíferos (mTOR), a la caspasa 9 y a la proteína antiapoptótica antagonista de Bcl2 (BAD) (Fig. 3).

Entre estos destaca la fosforilación e inactivación de la enzima GSK3 (3, 7), una cinasa que en condiciones de no estímulo inhibe a la glucógeno sintasa; la inhibición de GSK3 por Akt favorece la activación de la glucógeno sintasa y el aumento en la síntesis de glucógeno (6). La cascada de la PI3K incluye a otras cinasas de Ser que median la respuesta de la insulina, incluyendo a mTOR la cual regula la síntesis proteica a través de las vías de p70S6K/S6 y 4EBP1/eIF4. Olivares R., (2008).

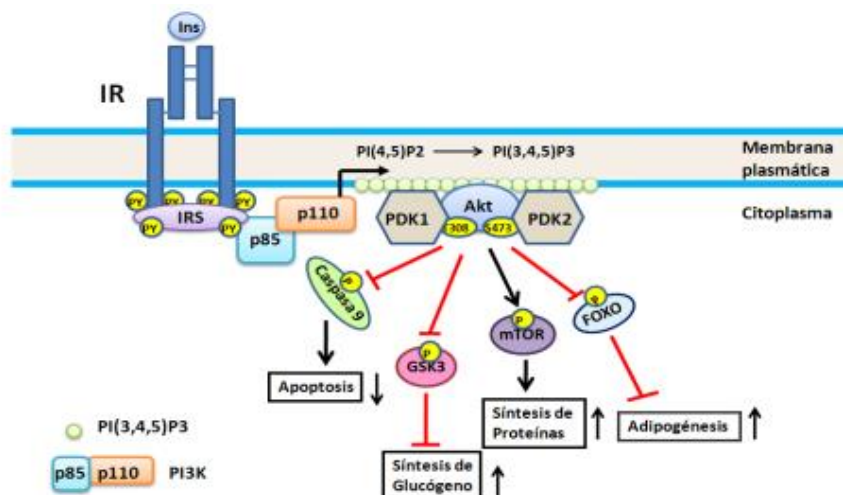


Figura 3. Activación de la vía de la PI3K de la insulina. Olivares R., (2008)

Regulación del transporte de glucosa.

Quizás uno de los mecanismos de acción de la insulina más estudiado y aun poco comprendido es el relacionado a la regulación del transporte de glucosa en células adiposas y musculares. La insulina promueve la translocación del transportador de glucosa GLUT4 de compartimentos intracelulares a la membrana plasmática, por una vía que depende de la activación de PI3K y de la cinasa Akt (8).

Evidencias recientes indican que el tráfico de GLUT4 a la membrana plasmática depende de varios mecanismos entre los que se encuentra la participación de la AS160 (la cual contiene un dominio Rab/GAP). AS160 (sustrato de Akt de 160 KDa) es una proteína que en su estado no fosforilado y activo regula negativamente la actividad de las proteínas G pequeñas Rab, las cuales participan en el tráfico vesicular de GLUT4, inhibiendo la exocitosis basal del transportador. AS160 es sustrato de Akt, y cuando es fosforilada por Akt, AS160 se inhibe, por lo que se incrementa el tráfico-dependiente de Rab del transportador GLUT4 a la membrana plasmática (Fig. 4) (8).

En años recientes fue descrita en adipocitos una vía de transporte de glucosa independiente de PI3K, e involucra a la proteína Cbl y a las proteínas adaptadoras APS y CAP.

La formación de un complejo proteico entre APS/CAP/Cbl, permite la fosforilación de ésta última proteína. por el IR. El complejo CAP/Cbl fosforilado se disocia del IR y a través de CAP interactúa con la flotilina en microdominios de la membrana plasmática conocidos como balsas lipídicas (lipid rafts), en donde Cbl recluta al complejo proteico CrkII-C3G. C3G activa a la proteína TC10, proteína G pequeña, miembro de la familia de Rho, la cual al parecer lleva a la translocación de GLUT4 (Fig. 4).

Cuando la activación de las PKCs atípicas λ y ζ inducida por la insulina también las involucra en favorecer el transporte de glucosa inducido por la insulina. Se ha descrito que la activación de PKC- λ/ζ podría darse río abajo de PI3K y de TC10, es decir, podrían ser proteínas en donde convergen ambas vías de señalización involucradas en el transporte de glucosa. Por un lado, se ha sugerido que ambas PKCs pueden asociarse con PDK1 cuando ésta se ancla al PIP3 generado por la acción de PI3K, induciendo la fosforilación en los residuos de Thr402/Thr410 en el asa de activación de PKC.

Por otra parte, cuando TC10 es activado interacciona con el complejo PKC atípica/Par6/Par3, lo que induce el reclutamiento de ambas PKCs en la membrana plasmática donde son activadas. Par3/Par6 son dos proteínas de andamiaje recientemente descritas como proteínas que interaccionan con PKC- λ/ζ , y que en complejo participan en mediar varias de las funciones celulares de la PKC.

Finalmente, podemos decir que independientemente de la vía que lleve a la activación de PKC- λ/ζ , ambas contribuyen de manera significativa a la translocación de GLUT4 inducida por la insulina. Olivares R., (2008).

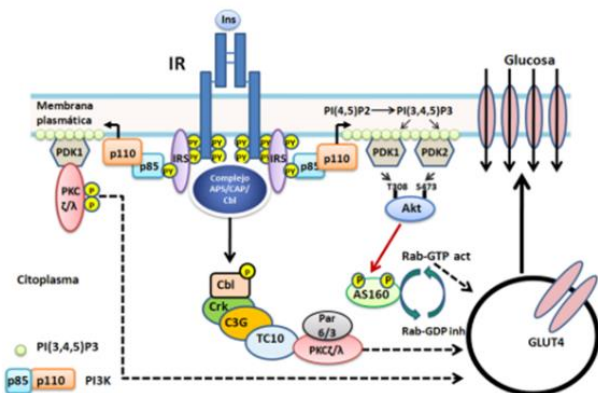


Figura 4. Regulación del transporte de glucosa por la insulina Olivares R., (2008)

Mecanismos de regulación de la señal de insulina.

La duración y extensión de las señales inducidas por acción de la insulina son altamente reguladas para promover el adecuado funcionamiento metabólico, el balance energético y el mantenimiento del peso corporal. El control de las acciones de la insulina se lleva a cabo gracias a mecanismos muy finos de autorregulación (desensibilización homóloga), en donde enzimas de la misma vía que fueron activadas por acción de la insulina inhiben la actividad de proteínas claves de la señalización, como lo son el IR o sus sustratos IRS.

Alternativamente, señales de vías no relacionadas a la de la insulina pueden inhibir su señalización a través de mecanismos de desensibilización heteróloga. De esta forma, tanto el IR como su principal sustrato, el IRS, se encuentran sujetos a una combinación de mecanismos de desensibilización homóloga y heteróloga.

A continuación, se describen los principales puntos de regulación a nivel del IR y de IRS por acción de la insulina (Fig. 5). a) Regulación a nivel del IR Endocitosis. Una vez que la insulina se une con el IR, el complejo insulina-receptor es internalizado hacia las endosomas primarias, principalmente mediante su inclusión en vesículas recubiertas de clatrina, en donde el IR permanece activo y completamente fosforilado. El pH ácido de las endosomas induce la

disociación de la insulina del IR; una vez que la insulina se disocia, ésta es degradada por acción de la enzima insulinasa ácida endosomal y el IR es reciclado a la membrana celular.

Sin embargo, en condiciones de estimulación prolongada con niveles saturantes de insulina, el IR es transportado a los lisosomas para su degradación. De esta forma la internalización, el reciclamiento y la degradación del IR determinan el número de receptores presentes en la superficie celular disponibles para la unión de la insulina.

Aunque la internalización del IR juega un papel crucial en la atenuación de los efectos de la insulina, también se ha sugerido que es importante en la activación de Shc y la vía de las MAP cinasas (Fig. 5). Este fino mecanismo de regulación del número y de la activación del IR en la membrana plasmática es crucial para determinar la sensibilidad celular a la insulina, no únicamente en condiciones fisiológicas sino también en condiciones patológicas incluyendo a la resistencia a la insulina. Acción de Proteínas fosfatasas de Tyr.

Se ha postulado que el grado de activación del IR está determinado por acciones opuestas a su fosforilación en residuos de Tyr. Un mecanismo de regulación de la señal de insulina que actualmente es sujeto de un gran número de estudios, involucra la desfosforilación de residuos claves de Tyr en el asa de activación del receptor por la activación de proteínas fosfatasas de Tyr (PTPs) (Fig. 5).

Las PTPs se clasifican en dos categorías: PTPs citosólicas y PTPs de membrana y ambos grupos han sido identificados como reguladores de la actividad del IR. Con respecto a las PTPs localizadas en la membrana PTP- α , PTP- ϵ y LAR al parecer juegan un papel importante en la regulación de la fosforilación del IR. En particular se ha observado que LAR (fosfatasa relacionada al antígeno común de leucocito) interactúa con el IR y lo desfosforila. Sin embargo, las evidencias experimentales más importantes de la participación de las PTPs en la regulación de las acciones de la insulina provienen de estudios realizados con PTPs citosólicas, principalmente con la PTP-1B y SHP-2. PTP-1B no únicamente disminuye la señal de la insulina cuando ésta es sobre expresada, sino también se asocia al IR en células intactas, lo que sugiere

que puede funcionar como un regulador de las acciones de la insulina in vivo. De manera interesante, la eliminación del gen de PTP-1B en ratones (ratones "knockout") muestra un aumento en la sensibilidad a la insulina relacionado a un incremento en el estado de fosforilación en residuos de Tyr del receptor.

Adicionalmente, se ha observado que la desfosforilación del IR por esta fosfatasa induce una disminución en la incorporación de glucosa en tejido muscular y adiposo y alteraciones a nivel metabólico. De esta forma, la inhibición de la PTP-1B resulta ser un atractivo blanco para el diseño de drogas que incrementen la sensibilidad a la insulina. Otra PTP citoplásmica de interés es SHP-2, la cual contiene dos dominios SH2 que le permiten asociarse a diferentes proteínas durante la señalización de la insulina. Sin embargo, el papel de SHP-2 en la regulación de las acciones de la insulina parece ser diferente en comparación con PTP-1B, ya que diferentes estudios han dado evidencia de que SHP-2 puede tener efectos reguladores positivos y negativos en las acciones de la insulina.

En el caso de los efectos negativos, se ha encontrado que SHP-2 se une al IR y a la proteína IRS-1 y que esta unión lleva a la inactivación por desfosforilación de ambas proteínas. Sin embargo, también existen evidencias que involucran a SHP-2 como un regulador positivo en la vía de Ras/MAPK.

Estos resultados dan evidencia de la necesidad de más estudios sobre el papel de las PTPs como reguladores de las acciones de la insulina. Fosforilación en residuos de Ser/ Thr. La fosforilación en residuos de Ser/Thr ocurre en respuesta a la insulina como un mecanismo que modula su señalización intracelular (Fig. 5). Existe evidencia de que un aumento en la fosforilación del IR en residuos de Ser/Thr altera su autofosforilación en respuesta a la insulina. Diversos estudios han demostrado la participación de la PKC como cinasa clave en la regulación de la actividad del IR, ya que media su fosforilación en las regiones yuxtamembranal (residuos Ser967 y Ser968), catalítica (residuos Ser1006, Ser1035 y Ser1037) y carboxilo terminal (residuos Ser1288, Ser1305, Ser1306, Ser1321, Ser1327 y Thr1348). Aunque no es claro el

papel de la fosforilación de cada uno de estos residuos en el estado de autofosforilación del IR o en su actividad de cinasa, varios de estos sitios se encuentran en cercana proximidad a los sitios de autofosforilación del IR o se encuentran dentro del sitio catalítico y podrían, por tanto, alterar la conformación del IR o el acceso a residuos de Tyr clave en su activación.

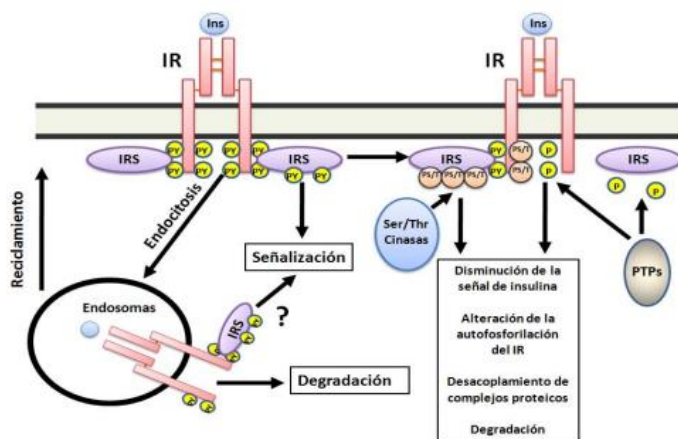


Figura 5. Mecanismos de regulación de la señal de insulina Olivares R., (2008).

Regulación a nivel del IRS.

Fosforilación en residuos de Ser/Thr. Después del estímulo con insulina, el IRS-1 se fosforila de manera notable, no únicamente en residuos de Tyr sino también en residuos de Ser/Thr (Fig. 5). De un total de 232 residuos de Ser/ Thr presentes en IRS-1, a la fecha se han identificado alrededor de 70 residuos como sitios potenciales de fosforilación para diferentes cinasas (conocidas como cinasas de IRS).

Actualmente se sabe que, en la mayoría de los casos, la fosforilación de estos residuos está implicada en mecanismos de atenuación de la señal de insulina que desacopla la unión del IRS de proteínas efectoras de la vía de insulina como lo es la PI3K. La fosforilación en residuos de Ser/ Thr de IRS puede llevarlo a: a) desacoplarse del IR lo que altera su capacidad de experimentar fosforilación en residuos de Tyr; b) su disociación de complejos intracelulares que lo mantienen en cercanía con el IR; c) su degradación o bien, d) convertirlas en proteínas inhibitoras de la actividad de cinasa del IR.

Estudios recientes han identificado varios residuos de Ser/Thr como blancos potenciales de fosforilación de cinasas de IRS que afectan su activación. Entre ellos se encuentran la Ser307, fosforilada por la cinasa del N-terminal de c-Jun (JNK) y por mTOR; la Ser794, fosforilada por la cinasa inducible por sal-2 (SIK-2); la Ser616, fosforilada por ERK y mTOR; la Ser636, fosforilada por ERK y mTOR/S6K1; la Ser323 fosforilada por PKC ζ , y la Ser1101, fosforilada por PKC θ . En todos los casos, la insulina lleva a la activación de las cinasas mencionadas, resultando en la disminución de la señalización. Modulación por interacción con proteínas SOCS.

Recientemente se ha demostrado que la familia de proteínas supresoras de proteínas de señalización de citocinas (SOCS) juega un papel importante en regular negativamente la activación del IRS, ya sea por interacciones directas o indirectas. Se ha demostrado que su expresión es inducida por el tratamiento con la insulina en varios tejidos y líneas celulares. Cuando se induce la síntesis de las proteínas SOCS estas son capaces de asociarse con las proteínas IRS, alterando su estructura y su unión tanto al IR como a proteínas efectoras como lo es la PI3K. Además, se ha observado que la asociación de SOCS con IRS promueve su degradación y disminución en el número de células. Olivares R., (2008).

Mecanismos de regulación de IRS.

Las fosfatasas de lípidos que desfosforilan los productos de la activación de PI3K están involucradas en la regulación de la vía de insulina río abajo de IRS. Entre estas se encuentran SHIP-2 (inositol fosfatasa con dominio SH2), y PTEN (fosfatasa y homólogo de tensina removido en el cromosoma 10), proteínas fosfatasas que inducen la desfosforilación del PIP3 en las posiciones 5' y 3', respectivamente, generando fosfatidilinositol 3,4 bisfosfato, y fosfatidilinositol 4,5 bisfosfato. Al parecer, estas desfosforilaciones en los lípidos de la membrana tienen Efectos biológicos diferentes.

Por ejemplo, PTEN parece funcionar como supresor de tumores ya que se ha observado que mutaciones en esta enzima llevan a síndromes neoplásicos sin tener efectos metabólicos.

Sin embargo, en el ratón "knockout" de SHIP-2 hay un incremento en la sensibilidad a la insulina debido a un aumento en la producción de PIP3 y por lo tanto a un aumento en la actividad de proteínas río debajo de PI3K involucradas en procesos relacionados con el transporte de glucosa. Olivares R., (2008).

Resistencia a la insulina.

La resistencia a la insulina es un estado patológico en el que las células que ordinariamente responden a la insulina dejan de hacerlo. Los individuos con resistencia a la insulina están predispuestos al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), además de asociárseles frecuentemente con un número importante de desórdenes de salud entre los que se encuentran la obesidad, la hipertensión, infección crónica y enfermedades de tipo cardiovascular.

Por lo anterior, entender los mecanismos que favorecen el desarrollo de la resistencia a la insulina con el fin de generar tratamientos que ataquen esta condición, ha sido y seguirá siendo tarea de muchos grupos de investigación. De manera general, la resistencia a la insulina se manifiesta por una disminución en el transporte de glucosa inducido por la insulina en adipocitos y músculo esquelético, un aumento de la producción de glucosa hepática y alteraciones en el metabolismo de lípidos en tejido adiposo y hepático. A nivel molecular, los mecanismos por los que se genera la resistencia a la insulina pueden ser múltiples y variar de un individuo a otro.

Sin embargo, la resistencia a la insulina es la consecuencia de una deficiente señalización de la insulina causada por mutaciones o modificaciones postraduccionales del IR o de moléculas efectoras río abajo del mismo. En algunos casos la resistencia a la insulina se debe a un defecto en la unión de la insulina a su receptor, pero más a menudo se atribuye a alteraciones posteriores a la unión de la insulina, que alteran desde la funcionalidad de su receptor hasta la actividad de proteínas localizadas río abajo del mismo y que desempeñan funciones importantes en la señalización de la insulina.

Entre las alteraciones más comunes se encuentran la disminución en el número de receptores y de su actividad de cinasa; un aumento en el estado de fosforilación en residuos de Ser/Thr de proteínas clave como el receptor y su sustrato; la disminución de la actividad de las cinasas PI3K y Akt, y defectos en la expresión y función del transportador GLUT4. De estas alteraciones el aumento en la fosforilación en residuos de Ser/Thr a nivel del IR y de IRS, ha sido considerado como uno de los mecanismos clave en el desarrollo de la resistencia a la insulina.

Un aumento en el estado de fosforilación de ambas proteínas puede alterar su asociación a otras proteínas, bloquear sitios de fosforilación en Tyr, disminuir su activación e inducir su degradación. La importancia de un aumento en el estado de fosforilación en residuos de Ser/Thr de las proteínas IRS también ha sido documentado en estudios clínicos, en donde se ha demostrado que en hígado, músculo y tejido adiposo de pacientes obesos (tejidos que desempeñan un papel importante en el desarrollo de la resistencia a la insulina), la expresión de las proteínas IRS-1 disminuye alrededor del 54%, y este aumento en la degradación de IRS puede estar dado por un aumento en la fosforilación de IRS en residuos de Ser/Thr.

Varios agentes y condiciones metabólicas han sido implicados como inductores de la resistencia a la insulina. Los más comunes son los ácidos grasos libres y sus metabolitos; el factor de necrosis tumoral- α (TNF α) y otras citocinas; hormonas catabólicas como la epinefrina, el glucagón y la angiotensina II y hormonas secretadas por el tejido adiposo como la resistina. De esta forma parece que la resistencia a la insulina es consecuencia de la acción de una multitud de diferentes inductores.

Por ejemplo, el incremento en la concentración plasmática de ácidos grasos libres se encuentra asociado con muchos estados de resistencia a la insulina, incluyendo obesidad y DM2. En humanos, el contenido y composición de triglicéridos y fosfolípidos en músculo correlaciona directamente con la presencia de resistencia a la insulina.

Inicialmente, el incremento en la concentración plasmática de ácidos grasos libres, induce resistencia a la insulina por la inhibición del transporte de glucosa estimulado por la insulina, que

es seguido por una reducción en la síntesis de glucógeno en músculo y la oxidación de la glucosa. Estudios a nivel molecular han determinado que el incremento en la concentración de ácidos grasos libres puede llevar a cambios en la expresión del IR y alterar, tanto la unión de la insulina con el receptor como el estado de fosforilación de su dominio de cinasa.

Así mismo, pueden inhibir la activación de la enzima PI3K dependiente de IRS-1. La inhibición de la PI3K por los ácidos grasos libres ha sido asociada a un aumento en la fosforilación en residuos de Ser/Thr del IRS-1. Recientemente se ha descrito que los ácidos grasos libres también pueden alterar la activación de Akt debido a un aumento en la cantidad de ceramida y diacilglicerol en células musculares en cultivo.

Metabolismo de la glucosa

Síntesis de glucosa-6-fosfato.

Justo después de entrar en una célula, la glucosa y otras moléculas de azúcar se fosforilan. Este proceso impide el transporte de la glucosa hacia afuera de la célula y aumenta la reactividad del oxígeno en el éster fosfato resultante. Numerosas enzimas, denominadas hexocinasas, catalizan la fosforilación de las hexosas en todas las células del organismo.

El ATP, un cosustrato de la reacción, forma complejos con el Mg^{2+} . (Los complejos ATP- Mg^{2+} son comunes en las reacciones catalizadas por cinasas.) En condiciones intracelulares la reacción es irreversible; es decir, la enzima no tiene capacidad para retener o acomodar el producto de la reacción en su sitio activo, sin importar la concentración de G-6-P. El hígado de los animales contiene cuatro hexocinasas. Tres de estas enzimas (las hexocinasas I, II Y III) se encuentran en concentraciones variables en otros tejidos del organismo, en donde se unen de manera reversible a un conducto aniónico (llamado porina) en la membrana externa de las mitocondrias.

Como resultado el ATP está disponible con facilidad. Estas isoenzimas poseen afinidades elevadas por la glucosa con relación a su concentración en la sangre; es decir, quedan semi

saturadas en concentraciones inferiores a 0.1 mM, aunque las concentraciones de glucosa sanguínea sean aproximadamente de 4 a 5 mM. Además, la glucosa-6-fosfato (el producto de la reacción) inhibe la fosforilación de moléculas de glucosa mediada por las hexocinasas I, II Y III.

Cuando la glucemia es baja, estas propiedades permiten a células como las del cerebro y las de los músculos obtener suficiente glucosa. Cuando las concentraciones de glucosa en la sangre son elevadas, las células no fosforilan más moléculas de glucosa que las que se requieren para sus necesidades inmediatas. La cuarta enzima, denominada hexocinasas IV (o glucocinasa), cataliza la misma reacción, pero posee propiedades cinéticas demasiado distintas. La glucocinasa (GK), presente en el hígado y en determinadas células del páncreas, de los intestinos y del encéfalo, requiere de concentraciones de glucosa mucho mayores para su actividad óptima (alrededor de 10 mM), Y no es inhibida por la glucosa-6-fosfato. En el hígado, la GK desvía la glucosa hacia el almacenamiento en forma de glucógeno.

Esta capacidad proporciona los recursos que se utilizan para mantener los niveles sanguíneos de glucosa, una función esencial del hígado. En consecuencia, tras la ingesta de carbohidratos, el hígado no retira cantidades grandes de glucosa de la sangre para la síntesis de glucógeno sino hasta que otros tejidos han cubierto sus requerimientos de esta molécula. Se piensa que en los tipos celulares en que existe, la GK es un detector de glucosa. Dado que la glucocinasa no suele trabajar a la máxima velocidad, es muy sensible a cambios pequeños en la glucemia.

Su actividad está vinculada con una vía de transducción de señales. Por ejemplo, la GK inicia la liberación de insulina (la hormona que promueve la captación de glucosa en los músculos y en las células del tejido adiposo) por las células β pancreáticas en respuesta a un aumento de la glucemia. La regulación de la GK implica su unión a proteína reguladora de la GK (GKRP), un proceso que es inducido por altas concentraciones de fructosa-6-fosfato. Entonces el complejo GKRP/GK entra al núcleo. Cuando la glucemia aumenta después de la ingesta de alimentos, la

GKRP libera la GK (a causa de su intercambio por fructosa-6-fosfato), y ésta regresa por los poros nucleares y puede fosforilar glucosa una vez más.

Conversión de la glucosa-6-fosfato en fructosa-6-fosfato.

Durante la reacción 2 de la glucólisis, la aldosa glucosa-6-fosfato se convierte en la cetosa fructosa-6-fosfato por medio de la isomerasa de fosfoglucosa (POI) en una reacción fácilmente reversible.

Fosforilación de la fructosa-6-fosfato.

La fosfofructocinasa-1 (PFK -1) cataliza de forma irreversible la fosforilación de la fructosa-6-fosfato para formar fructosa-1,6-difosfato. La inversión de una segunda molécula de ATP tiene varios fines. En primer lugar, debido a que el ATP se utiliza como agente fosforilante, la reacción procede con un gran descenso de energía libre. Tras sintetizarse la fructosa-1,6-difosfato, la célula queda comprometida para la glucólisis. Debido a que la fructosa-1,6-difosfato se fracciona en dos triosas, otro propósito de la fosforilación es evitar que cualquier producto posterior se difunda hacia afuera de la célula.

La PFK-1 es una enzima reguladora principal de la glucólisis. Su actividad se inhibe alostéricamente por concentraciones elevadas de ATP y de citrato, que son indicadores de que la carga energética de la célula es elevada y de que el ciclo del ácido cítrico, un componente fundamental de la capacidad generadora de energía de la célula, se ha hecho más lento. El AMP (monofosfato de adenosina) es un activador alostérico de la PFK-1.

La concentración de AMP, que aumenta cuando la carga energética de la célula es baja, es un mejor factor pronosticador de la deficiencia energética que la concentración de ADP (difosfato de adenosina). La fructosa-2,6-difosfato es un activador alostérico de la actividad PFK-1 en el hígado y se sintetiza por la fosfofructocinasa-2 (PFK-2) como respuesta a señales hormonales correlacionadas con la concentración de glucosa en la sangre. Cuando la

concentración sérica de glucosa es elevada, el aumento de la fructosa-2,6- difosfato estimulado por las hormonas aumenta de forma coordinada la actividad de la PFK- 1 (que activa la glucólisis) y disminuye la actividad de la enzima que cataliza la reacción inversa, la fructosa-1 ,6-difosfatasa (que inhibe la gluconeogénesis).

El AMP es un inhibidor alostérico de la fructosa-1,6-difosfatasa. La PFK-2 es una enzima con doble función que se comporta como una fosfatasa cuando está fosforilada en respuesta a la hormona glucagón (que se libera en la sangre por una baja glucemia, véase pág. 279) Y actúa como una cinasa cuando está desfosforilada en respuesta a la hormona insulina (concentración elevada de azúcar en la sangre).

Escisión de la fructosa-1,6-difosfato.

La fase 1 de la glucólisis finaliza con la escisión de la fructosa-1,6-difosfato en dos moléculas de tres carbonos: gliceraldehído-3-fosfato (G-3-P) y fosfato de dihidroxiacetona (DHAP). Esta reacción es una escisión aldólica, de ahí el nombre de la enzima: aldolasa. Las escisiones aldólicas son inversas a las condensaciones aldólicas. En las escisiones aldólicas los productos son un aldehído y una cetona.

Interconversión del gliceraldehído-3-fosfato y del fosfato de dihidroxiacetona.

De los dos productos de la reacción de la aldolasa, sólo el G-3-P se utiliza como sustrato para la reacción siguiente de la glucólisis. Para que la otra unidad de tres carbonos entre a la vía de la glucólisis, la triosa fosfato isómeras a cataliza la conversión reversible del DHAP en G-3-P.

Oxidación del gliceraldehído-3-fosfato.

Durante la reacción 6 de la glucólisis, el G-3-P se oxida y se fosforila. El producto, el glicerato-1,3-difosfato, 6. Oxidación del gliceraldehído-3-fosfato. Durante la reacción 6 de la glucólisis, el G-3-P se oxida y se fosforila. El producto, el glicerato-1,3-difosfato, Este complejo

proceso está catalizado por la deshidrogenasa de gliceraldehído-3-fosfato, un tetrámero formado por cuatro subunidades idénticas. Cada subunidad contiene un sitio de unión para el G-3-P y otro para el NAD⁺. Al formar la enzima un enlace covalente tioéster con el sustrato, se transfiere al NAD⁺ un ion hidruro (H⁻) en el sitio activo. El NADH sale de este último y lo sustituye el NAD⁺. El aducto acilo-enzima es atacado por el fosfato inorgánico y el producto abandona el sitio activo.

Transferencia del grupo fosfato.

En esta reacción se sintetiza ATP al catalizar la fosfoglicerato cinasa la transferencia de un grupo fosfato de energía elevada del glicerato-1,3-difosfato al ADP.

Interconversión del 3-fosfoglicerato y del 2-fosfoglicerato.

El glicerato-3- fosfato tiene un potencial bajo de transferencia de grupo fosfato. Como tal, es un mal candidato para la síntesis posterior de ATP (el valor de ΔG° para la síntesis de ATP es de -30.5 kJ/mol). Las células convierten el glicerato-3- fosfato con su éster fosfato de baja energía en fosfoenolpiruvato (PEP), que posee un potencial de transferencia de grupo fosfato excepcionalmente elevado. (Las energías libres estándar de la hidrólisis del glicerato-3-fosfato y del PEP son -12.6 y -61.9 kJ/mol, respectivamente.) En el primer paso de esta conversión (reacción 8), la mutasa de fosfoglicerato cataliza la conversión de un compuesto fosforilado en C-3 en uno fosforilado en C-2 a través de un ciclo de adición/eliminación de dos pasos.

Deshidratación del 2-fosfoglicerato.

La enolasa cataliza la deshidratación del glicerato-2-fosfato para formar PEP. El PEP posee un potencial de transferencia de grupo fosfato mayor que el glicerato-2-fosfato debido a que contiene un grupo enol-fosfato en lugar de un éster fosfato simple. La razón de esta diferencia queda clara en la siguiente reacción. Los aldehídos y las cetonas tienen dos formas isoméricas. ¡La forma enol contiene un doble enlace carbono-carbono y un grupo hidroxilo. Los enoles se encuentran en equilibrio con la forma ceto más estable que contiene el carbonilo. La

Interconversión de las formas ceto y enol, que también se llaman tautómeros, se denomina tautomerización. Esta tautomerización está restringida por la presencia del grupo fosfato, igual que la estabilización de resonancia del ion fosfato libre. Como consecuencia, en la reacción 10 está muy favorecida la transferencia del fosfato al ADP. En la reacción final de la glucólisis, la cinasa de piruvato cataliza la transferencia de un grupo fosfato desde el PEP al ADP. Se forman dos moléculas de ATP por cada molécula de glucosa.

La glucólisis también es regulada por las hormonas peptídicas glucagón e insulina. El glucagón, liberado por las células α del páncreas cuando la glucemia es baja, activa la función fosfatasa de la PFK-2, con lo que reduce la concentración de fructosa-2,6- difosfato en la célula. Como resultado, disminuyen la actividad de la PFK-1 y el flujo a través de la glucólisis. En el hígado, el glucagón también desactiva la cinasa de piruvato.

Los efectos del glucagón, inducidos por la unión a su receptor en las superficies de las células diana, son mediados por AMP cíclico (cAMP). Este último es un segundo mensajero producido a partir de ATP en una reacción catalizada por la ciclasa de adenilato, una proteína de la membrana plasmática. Una vez sintetizado, el cAMP se une a la cinasa de proteínas A (PKA) y la activa. La PKA inicia entonces una cascada de reacciones de fosforilación-desfosforilación que modifican las actividades de un conjunto diverso de enzimas y de factores de transcripción. Los factores de transcripción son proteínas que regulan o inician la síntesis de RNA al unirse a secuencias específicas de DNA llamadas elementos de respuesta.

La insulina es una hormona peptídica que las células β del páncreas secretan cuando la glucemia es elevada. Sus efectos en la glucólisis incluyen activación de la actividad de la función cinasa de la PFK-2, lo que incrementa la concentración de fructosa-2,6-difosfato en la célula; esto a su vez aumenta el flujo glucolítico. En que contienen transportadores de glucosa sensibles a la insulina (el músculo y el tejido adiposo, pero no el hígado ni el encéfalo), esta última promueve la transposición de transportadores de glucosa a la superficie celular.

Cuando la insulina se une a su receptor de superficie celular, la proteína receptora experimenta varias reacciones de autofosforilación, que desencadenan numerosas cascadas de señalización intracelular que implican la fosforilación y la desfosforilación de enzimas y de factores de transcripción diana. Muchos de los efectos de la insulina en la expresión génica son mediados por la SREBP1c, una proteína de unión al elemento regulador esteroide. Como resultado de la activación de la SREBP1c, aumenta la síntesis de glucocinasa y de la cinasa de piruvato. Ahora se sabe que la cinasa de proteínas activada por AMP (AMPK), una enzima descubierta como regulador del metabolismo de los lípidos, también interviene en el metabolismo de la glucosa. Una vez activada la AMPK como resultado de aumento de la proporción AMP: ATP de la célula, la AMPK fosforila proteínas diana (enzimas y factores de transcripción).

La AMPK desactiva vías anabólicas (p. ej., la síntesis de proteínas y la producción de lípidos) y activa vías catabólicas (p. ej., la glucólisis y la oxidación de ácidos grasos). Entre los efectos reguladores de la AMPK en la glucólisis se incluyen los siguientes. En músculo cardíaco y en los músculos esqueléticos, la AMPK promueve la glucólisis al facilitar el reclutamiento (inducido por estrés o ejercicio) de transportadores de glucosa en la membrana plasmática. En células cardíacas, la AMPK estimula la glucólisis al activar la PFK-2.

Signos Clínicos.

Poliuria y polidipsia.

El incremento descontrolado de glucosa en el organismo produce un exceso de orina al tratar de ser filtrada e eliminada por el riñón, ya que se filtra anormalmente agua utilizable; esto consecuentemente provoca un aumento en los requerimientos de agua en el organismo y así induce un aumento en la ingesta de agua.

Pérdida de peso.

La ausencia de insulina impide que la glucosa sea incorporada en las células, lo cual provoca un incremento de glucosa extracelular y consecuentemente concentraciones elevadas

de ésta en el plasma sanguíneo; al no tener acceso a la glucosa para obtener energía, las células del organismo utilizan las reservas de lípidos intracelulares (por ejemplo, en hígado y tejido adiposo); así como proteínas del músculo, provocando la repentina pérdida de peso en el animal.

Polifagia.

Al no existir glucosa en las células por falta de insulina, se puede producir el aumento de apetito. Si la diabetes no se trata adecuadamente y evoluciona, se puede producir anorexia, debido a la cetoacidosis (acumulación de cetonas). Además, existen complicaciones asociados a la DM, como hepatomegalia, debido a la movilización de reservas de grasa; provocando una acumulación anormal de lípidos en el hígado que produce un hígado graso.

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.

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. 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 vacuolización y cataratogénesis. La catarata generada por diabetes puede agravarse a tal punto en que el acúmulo 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 Al menos el 8 % de los perros desarrollan cataratas 470 días posteriores al diagnóstico de DM, casi la mayoría desarrollan esta complicación posteriormente.

Es importante tener presente todos los datos anamnésticos 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.

Uveítis.

inducida por el cristalino Durante la formación y reabsorción de la catarata, las proteínas lenticulares son expuestas al sistema inmune ocular local, lo que genera inflamación y uveítis. La uveítis que ocurre en asociación con una catarata hipermadura en reabsorción, puede disminuir el éxito quirúrgico. El tratamiento de la uveítis inducida por cristalino se orienta a reducir la inflamación y prevenir el daño intraocular adicional (Felman y Nelson, 2007, 588).

Neuropatía diabética.

Los signos clínicos que pueden ser compatibles con la neuropatía diabética, se reconocen más frecuentemente en perros con 5 años o más de la enfermedad. Los signos clínicos incluyen debilidad, marcha anormal, atrofia muscular, reflejos de los miembros disminuidos y déficits del test reacción postural (Mooney y Peterson, 2012, 184). La neuropatía diabética en perros es principalmente una polineuropatía distal, caracterizada por desmielinización y remielinización segmentarias y degeneración/regeneración axonales (Felman y Nelson, 2007, 588).

En el examen físico el perro con diabetes mellitus se encuentra obeso, pero con buen estado físico, los perros diabéticos no tratados o con cetoacidosis diabética presentan en la exploración física deshidratación, debilidad, taquipnea y en ocasiones aliento con olor acetona.

Diagnostico.

La DM se diagnostica con mayor frecuencia en animales de edad media y geriátrica, de 5 a 12 años, con un pico de prevalencia entre los 7 y 10 años. Es raro el diagnostico de DM juvenil en ambas especies (Fracassi, 2017). La anamnesis típica de un animal con DM incluye los signos clínicos clásicos: PU, PD, PF junto a pérdida de peso. Por una parte, la PU/PD es constante en animales con DM, pero la PF puede no presentarse o estar disminuida debido a posibles enfermedades subyacentes que producen una falta de apetito, como puede ser la pancreatitis o una cetosis. Además, hay que tener en cuenta que la pérdida de peso puede no ser notable en animales que acaban de desarrollar la patología (Fracassi, 2017). En el caso de los perros, los propietarios suelen notar cambios en sus necesidades fisiológicas: piden salir para orinar durante la noche o lo hacen en casa.

En el caso de que el animal tenga acceso al exterior para hacer sus necesidades puede que el propietario no sea consciente de que ocurra lo anterior, en este caso suele comentar que ha notado que el animal ha perdido peso, pide más comida (incluso tiene apetito voraz) y otros signos asociados a una posible cetoacidosis diabética como pueden ser letargia, vómitos, debilidad o anorexia. También pueden presentar ceguera de aparición aguda, causada por la formación de cataratas (Fracassi, 2017), además de signos clínicos asociados a alguna patología concurrente (ej.: pancreatitis, enfermedad renal), si es que la hubiera (Nelson, 2015).

Métodos de medición de glucosa sanguínea

La glucosa en sangre se puede medir principalmente de dos formas: el Método de laboratorio estándar o análisis químico sanguíneo, y/o por un Medidor Portátil de glucosa en sangre (MPGS) de uso veterinario o humano (Johnson et al., 2009). El Método Estándar es una prueba de laboratorio, que tiene como desventaja el requerir un gran volumen de sangre y además el uso de aguja y jeringa para la recolección de sangre, obtenida desde la vena cefálica en perros, esto produce estrés físico y emocional para los animales.

Además, la obtención y la preparación de la muestra de plasma o suero y el análisis en sí mismo consumen mucho más tiempo, pero tiene como ventaja que proporciona resultados precisos (Domori et al., 2014). Para este método, existen tres tipos de reacciones enzimáticas utilizadas para medir los niveles de glucosa sanguínea: Glucosa oxidasa; Hexoquinasa; y Glucosa deshidrogenasa (Nelson, 2011; De la Fuente, 2017).

Glucosa oxidasa.

Esta enzima cataliza la oxidación de la β -D-glucosa por oxígeno molecular formando ácido glucorónico y peróxido de hidrógeno. En una segunda reacción, la enzima peroxidasa cataliza la oxidación de un aceptor incoloro de oxígeno (cromógeno reducido), por el peróxido de hidrogeno producido, formando un producto coloreado (cromógenooxidado), el cual es medido por espectrofotometría (Izquierdo et al., 2012; Marroquín et al., 2016).

Hexoquinasa.

Enzima que oxida la glucosa en presencia de ATP, quedando como producto glucosa-6-fosfato, que reacciona con NADP y se obtiene NADPH. Así, se puede medir NADP o NADPH mediante espectrofotometría (Marroquín et al., 2016; De la Fuente, 2017).

Glucosa deshidrogenasa.

Cataliza la conversión de glucosa a gluco lactona utilizando como cofactor el NAD, con lo que se libera una molécula de NADH, el que puede ser medido espectrofotométricamente al igual que el NAD (Izquierdo et al., 2012; De la Fuente, 2017).

Los glóbulos rojos producen degradación de la glucosa (glucólisis) muy rápidamente, así se pierde un 10% de glucosa por hora aproximadamente. Es por esto, que el plasma o suero deben separarse dentro de la primera media hora de los glóbulos rojos, de lo contrario, la glucosa en la muestra de sangre debe estar protegida de la glucólisis, usando tubos que contengan

Fluoruro de Sodio (NaF), el cual actúa como anticoagulante y además conserva la glucosa (Kaneko, 2008), por lo que la reducción de ésta se mantiene sin variación hasta por 48 horas, mientras que en los tubos sin NaF la reducción de glucosa es significativa (Marroquín et al., 2016).

Por otra parte, los Medidores Portátiles en medicina veterinaria han incrementado su utilización en forma paulatina, significando para los clínicos una gran ayuda, así como también para los dueños de los pacientes diabéticos, porque les permite monitorear a sus mascotas en el domicilio (Crossley et al., 2009).

Para ello, solo necesitan una pequeña gota de sangre que les permite cuantificar la glucemia, y además utilizan tiras reactivas que proporcionan resultados inmediatos después de la recolección de la muestra, siendo esta su gran ventaja en comparación con el Método Estándar (Domori et al., 2014). Las tiras de prueba, contienen una membrana porosa que separa los eritrocitos para que el análisis se realice en el plasma resultante (Johnson et al., 2009).

La medición de la concentración de glucosa en estos dispositivos consiste básicamente en un sistema de medición enzima/coenzima, con una transformación posterior que convierte la concentración de glucosa en una señal que puede ser digitalizada, mostrada en un visor, y memorizada en un sistema de almacenamiento (Izquierdo et al., 2012).

Existen tres reacciones enzimáticas principales utilizadas por los medidores de glucosa: Glucosa Oxidasa, Glucosa Deshidrogenasa (Izquierdo et al., 2012) y Hexoquinasa (Arenas, 2014). La mayoría de los MPGS están diseñados para usar sangre capilar (Johnson et al., 2009; Arenas, 2014). En estudios anteriores realizados en EE.UU., se describe que existe una diferencia positiva para el Glucómetro Veterinario específico para perros, al compararlo con el Método Estándar, y a su vez una diferencia negativa hacia el Glucómetro Humano con respecto al Método Estándar. Estos resultados tienen similitudes a un estudio realizado en Chile donde se comparó un Glucómetro Humano con el Método Estándar, arrojando también una diferencia

negativa para el Glucómetro Humano (Johnson et al., 2009; Domori et al., 2014; De la Fuente, 2017).

En cuanto a los Medidores Portátiles de uso humano en la Medicina Humana, también se han realizado estudios en cuanto a su validez, donde se ha evidenciado que son suficientemente exactos y precisos (Pérez et al., 2014), y que arrojan un alto grado de validez para el autocontrol del paciente diabético (Casas y Montoya, 2012), con una concordancia adecuada entre los Glucómetros y el Método Estándar, teniendo una diferencia de + 9,5 mg/dL (Pon et al., 2018).

Uroanálisis.

El análisis de orina o uroanálisis, es otra prueba imprescindible para el diagnóstico de DM; en esta prueba se analizará una muestra de orina del paciente. Las propiedades físicas normales en la orina son color amarillo claro, olor leve, densidad baja cuando se presentan grandes volúmenes de orina y una densidad alta cuando los volúmenes de orina son bajos. En cuanto a las propiedades químicas normales de la orina, el pH se encontrará en un rango de 5.5 a 7.5; con una cantidad mínima de proteínas, no debe de contener sangre oculta y la concentración de glucosa debe presentarse en cantidades no detectables; además es usual encontrar bilirrubina en cantidades traza y no deben de existir concentraciones detectables de cetonas.

Para el diagnóstico de DM en perros, la orina debe de presentar las siguientes características: olor dulce, glucosuria (debido a la hiperglucemia, ya que las células renales del túbulo proximal no reabsorben toda la glucosa debida las altas concentraciones en que ésta se encuentra y por lo tanto será excretada) y, por último, habrá concentraciones anormales de cuerpos cetónicos. La Fructosamina sérica y la HbA1c son 2 proteínas glicosiladas que resultan de la unión no enzimática irreversible de glucosa a proteínas séricas o hemoglobina en eritrocitos, respectivamente. en perros.

Hemograma.

Un hemograma es un recuento sanguíneo que permite evaluar las células sanguíneas, y se compone de tres parámetros: 1) hematocrito: representa la relación entre el volumen de eritrocitos y plasma sanguíneo. 2) hemoglobina: que determina la cantidad de hemoglobina expresada en g/dl y el 3) conteo eritrocitario: cantidad total de eritrocitos por mm³ de sangre. Sin embargo, no se considera que existan cambios drásticos en perros diabéticos, pero usualmente se puede observar una disminución en el valor de hematocrito; así como un aumento de leucocitos, debido a la deshidratación o a una infección secundaria respectivamente.

Aunque estos resultados deben de tomarse con mucha cautela, dado que dependiendo de la raza puede haber valores de hematocrito y hemoglobina diferentes. Es necesario detectar en el diagnóstico de la DM la concentración de proteínas glicadas o glucosiladas; por ejemplo, la concentración de Fructosamina sérica, provee una medición indirecta de niveles de glucosa en sangre en perros. La Fructosamina son un grupo de proteínas séricas, entre las que se encuentra la albumina; la cual sufre de glicación en el torrente sanguíneo. Concentraciones elevadas de glucosaminas indican una hiperglucemia persistente durante 2 semanas previas al análisis.

Además, concentraciones elevadas de hemoglobina glucosilada, también proporciona información importante del control glucémico de al menos 6 semanas previas al análisis de las muestras de perros (Marca et al., 2000). Sin embargo, a la fecha no existen pruebas comerciales para esta especie, y al parecer no existen ventajas con respecto a la evaluación de Fructosamina.

Las concentraciones de Fructosamina sérica reflejan la concentración media de glucosa en sangre durante las 1 o 2 semanas anteriores. Las concentraciones de Fructosamina sérica se pueden medir de forma rápida, precisa y económica mediante el uso del método de reducción de nitro azul tetrazolio. En perros, las concentraciones de Fructosamina sérica (FS) no dependen únicamente de la concentración de glucosa en sangre. También se ven afectados por varias condiciones patológicas, que incluyen hipoproteinemia, hiperlipidemia, azotemia, hipotiroidismo

y hiperglobulinemia causada por mieloma múltiple que interrumpen el cambio de proteínas séricas.

La Fructosamina es formado por la glicación de las proteínas séricas totales. Debido a que la albúmina es la proteína más abundante en el plasma y tiene una vida media de 8 días, a prueba de Fructosamina ha sido ampliamente utilizada para monitorear pacientes caninos con DM. Sin embargo, las pruebas de Fructosamina reactivos y equipos no están disponibles en algunos países. Dadas las similitudes moleculares y estructurales entre hemoglobina canina y humana, anticuerpos desarrollados para la hemoglobina humana puede reconocer a su contraparte canina.

La anomalía plaquetaria primaria asociada con la diabetes mellitus es la hiperagregabilidad. La agregación plaquetaria aumenta a través de la unión de tromboxano y fibrinógeno junto con una capacidad de unión reducida de prostaciclina (Ceriello A, Jones RL, Kwan HC 1992). Parte del aumento en la agregabilidad plaquetaria se ha atribuido a lípidos de membrana alterados. (Myrup B, 1991)

Plaquetas y las membranas de las células endoteliales se ven afectadas por alteraciones crónicas en los lípidos. Comparación con el tiempo relativamente corto requerido para afectar Membranas de glóbulos rojos. Las membranas plaquetarias de humanos diabéticos tienen niveles elevados de ácido araquidónico, lo que se asocia con un aumento en volumen plaquetario medio (MPV). (Ceriello A, 1993)

Glicación del complejo lib-lila, la plaqueta receptora de fibrinógeno, también puede explicar el aumento de la agregación plaquetaria. El aumento de la unión del fibrinógeno produce hipersensibilidad al difosfato de adenosina. Las plaquetas de pacientes diabéticos muestran una mayor tendencia a adherirse al endotelio, promoviendo aún más el proceso de coagulación. (Manduteanu I, 1992)

Esto puede ser debido al daño endotelial de la peroxidación de lípidos, así como como disminución del sulfato de heparán. Aumento del factor de von Willebrand también promueve la

adhesión y agregación plaquetaria a altas tasas de cizallamiento. Plaquetas de pacientes diabéticos muestran evidencia de estrés oxidativo aumentado. El metabolismo del glutatión peroxidasa plaquetaria y del glutatión (GSH) es significativamente deteriorado, mientras que los niveles de prostaglandinas intraplaquetarias y los hidroperóxidos aumentan. El estrés oxidativo se asocia con disminución de la vida útil de las plaquetas y aumento de la adhesividad de las plaquetas.

Los BGC (niveles y curvas de glucosa en sangre).

Se llevan a cabo en un entorno hospitalario o en el hogar e involucran Muestreo de sangre cada 1 a 2 horas con un medidor de glucosa en sangre portátil (PBGM) durante un período de 8 a 12 horas. La evaluación de BGC permite medios para determinar el nadir de glucosa, el tiempo hasta el nadir, la sangre media concentración de glucosa, así como evaluar el grado de variación en la concentración de glucosa en sangre.

Este método tiene algunas desventajas, como la necesidad de venopunción repetida, que puede ser estresante y doloroso para el animal, pero también conlleva el riesgo de perdiendo el pico de glucosa en sangre o el nadir si se encuentran entre 2 tiempos de muestreo. Además, los BGC en el hospital requieren mucho tiempo, son costosos y no permiten la evaluación de la glucemia en días consecutivos. Este último aspecto representa una importante limitación debido a la variabilidad de las curvas seriadas de glucemia en perros y humanos.

Se utilizan sistemas de monitorización continua de glucosa (CGMS) rutinariamente en pacientes diabéticos humanos y varios estudios han demostraron su precisión y utilidad clínica en medicina veterinaria. Los CGMS generalmente consisten en un sensor que mide glucosa intersticial (IG) y transmite las mediciones registradas a un transmisor. Los dispositivos utilizados en la mayoría de los estudios veterinarios anteriores tienen una serie de limitaciones que no se limitan a la necesidad de una calibración frecuente con la glucosa en sangre circulante, sino que también tienen un período de seguimiento limitado.

La hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c)

Se usa ampliamente para controlar y diagnosticar la diabetes mellitus humana, pero Rara vez se utiliza en clínicas veterinarias. Los valores de HbA1c parecen verse menos afectados por enfermedades. Los valores de HbA1c parecen verse menos afectados por enfermedades. La HbA1c se forma por la acción química irreversible unión de las moléculas de glucosa al grupo amino-terminal de hemoglobina. Teniendo en cuenta la vida media de los glóbulos rojos, la concentración de HbA1c refleja la glucosa plasmática promedio concentración durante los últimos 2-3 meses.

Directrices recientes sugieren que se producen fluctuaciones de glucosa y que el objetivo del tratamiento no es necesariamente para normalizar la glucosa en sangre, pero para mantener las concentraciones de glucosa por debajo del umbral renal de alrededor de 11,1 mmol/l (200 mg/l). Para lograr esto, es necesario realizar perfiles de glucosa en sangre cada 7 a 14 días después de los ajustes de insulina lamentablemente, muchos propietarios no quieren o no pueden tomar muestras de sangre capilar y el seguimiento se reduce a mediciones de glucosa de "verificación puntual" en el hogar o mediciones en la clínica.

Curva de Glucemia Domestica y Hospitalaria.

La realización y evaluación de las curvas de glucemia nos permite determinar si la insulina que se le está administrando al animal es eficaz para tratar la DM. Podemos además identificar el Nadir de la glucosa (ideal 80-150mg/dL), el pico de insulina, la duración del efecto de la insulina y el grado de fluctuación de las concentraciones de glucosa en sangre (Fracassi, 2017). Con estos parámetros, podemos valorar si la dosis de insulina es adecuada o si la tenemos que modificar sin el riesgo de producir hipoglucemias. La evaluación de la concentración de glucosa en sangre previa a la administración de insulina y el Nadir de la glucosa son los mejores indicadores de hipoglucemia (Fleeman & Rand, 2003).

Un perro bien controlado, deberá tener una glucemia de entre 90 y 250-300 mg/dL, con el Nadir de la glucosa entre 80-150mg/dL. En el caso de los gatos, la glucemia debe encontrarse entre 90-300 mg/dL, siendo el Nadir el mismo que en perros. (Fracassi, 2017; Rand & Gottlieb, 2017)

Diagnósticos diferenciales

Diabetes insípida.

Piometra.

En hembras enteras se asocia al diestro debido a los niveles altos de progesterona propios de esta fase, ya que la progesterona estimula una fuerte resistencia a la acción de la insulina, a través de la producción y liberación de la hormona de crecimiento en la glándula mamaria. (Méndez, 2021).

Insuficiencia renal aguda.

Hiperadrenocorticismo.

El cortisol es una hormona hiperglucemiante, pues favorece la gluconeogénesis y disminuye la sensibilidad de los tejidos a la insulina. Los animales con Hiperadrenocorticismo desarrollan hiperinsulinemia, lo cual puede conducir al agotamiento de las células β pancreáticas. Es poco frecuente y se necesita de otros factores como hiperlipemia, pancreatitis, o procesos inmunológicos pancreáticos.

El cortisol como hormona del estrés la cual se sintetiza en la glándula adrenal y que tiene varias funciones como favorecer la gluconeogénesis, y disminuir la sensibilidad de los tejidos a la insulina, por eso animales con elevados niveles de glucocorticoides tienen una resistencia crónica a la insulina y están predispuestos a desarrollar diabetes. (Behrend et al., 2018).

Acromegalia.

Es rara en perros, se da por un exceso de hormona de crecimiento en perros adultos. La gran mayoría son hembras que producen altas cantidades de hormonas de crecimiento en la glándula mamaria inducida por la progesterona endógena o tratamientos con progestágenos, sin embargo, se encuentra también en machos cuando desarrollan un tumor hipofisiario productor de hormona de crecimiento.

La diabetes se da ya que cuando se mantiene de forma elevada esta hormona crea una fuerte resistencia a la insulina, debido a que la mayoría de los perros acromegálicos son diabéticos. La hormona de crecimiento induce resistencia intracelular a la insulina, disminuyendo el número de receptores de insulina de la membrana celular e induce defectos en los posts receptores insulínicos. (Birchard y Sherding. 1994).

Pancreatitis.

Es una de las patologías concurrentes más comunes en animales con DM, pero aún se desconoce si es la DM la que causa la pancreatitis o si, por el contrario, la pancreatitis conduce a DM. Las zonas endocrinas y exocrinas del páncreas están interrelacionadas, por lo que el daño en una zona puede conducir a una afección de la otra (Davison, 2015; Reusch, 2015). Los casos de DM con pancreatitis pueden estar interrelacionadas con una insuficiencia pancreática exocrina, complicando más aún el manejo de la DM. Los factores etiológicos de cada una de las dos enfermedades pueden llevar a la aparición de la segunda, por lo que es muy importante tener en cuenta la posibilidad que estas dos enfermedades coexistan (Davison, 2015).

En aproximadamente el 28% de los perros diabéticos, la diabetes se desarrolla por un daño pancreático importante, probablemente, secundario a una pancreatitis crónica. La prueba de la inmunorreactividad de la lipasa pancreática canina (cPLI) del suero es un buen indicador de la inflamación pancreática en los perros. A su vez la obesidad es un factor de riesgo para el

desarrollo de pancreatitis y, por tanto, de diabetes. De este modo, una dieta alta en grasa puede alterar el metabolismo lipídico y favorecer la aparición de pancreatitis y diabetes en el perro.

Insulinomas.

también conocidos como tumores de células β secretoras de insulina o carcinomas de células β , son tumores funcionales de células β del páncreas que secretan insulina y es el tumor pancreático endocrino más común descrito en el perro. El diagnóstico presuntivo de insulinoma incluye la combinación de los signos clínicos, los exámenes de laboratorio y de imagen.

El hallazgo de laboratorio más consistente en estos pacientes es la hipoglucemia, que, en la mayoría de los casos, está por debajo de 70 mg/dL (Padovani et al., 2017). Suelen aparecer en perros adultos de 4 a 15 años de edad, se ha descrito una predisposición racial en el Pastor alemán, Golden Retrievers, Setter Irlandés, Fox Terrier y Bóxer. No se han descrito diferencias de incidencia entre machos y hembras.

Insuficiencia pancreática exocrina.

En otras ocasiones, aunque con menos frecuencia, la diabetes está acompañada de insuficiencia pancreática exocrina, en este caso la patología suele manifestarse en animales jóvenes.

Infecciones del tracto urinario (ITU).

Son también relativamente frecuentes. Asociada a esta o a un posible daño glomerular, también se puede observar proteinuria (Pérez Alenza y Arenas Bermejo, 2014). Las infecciones del tracto urinario se identifican con frecuencia en perros con diabetes mellitus. Un aumento del nivel de glóbulos blancos (WBC) en la orina, o piuria. La muestra para el citoquímico de orina se debe recolectar mediante cistocentesis, es el más confiable indicador de infecciones bacterianas del tracto urinario (Barsanti JA, 1998:626-645).

Las infecciones del tracto urinario con ausencia de piuria se consideran ocultos. En animales inmunosuprimidos, incluidos aquellos con diabetes mellitus, la ausencia de una respuesta inflamatoria a la infección puede resultar en una mayor incidencia de infecciones del tracto urinario, muchas de las cuales pueden estar ocultas (Ling LV, 2000:1678-1686).

En los caninos, valores sanguíneos menores de 60 mg/dL indican un estado de hipoglucemia, la que se puede producir en enfermedades como: insuficiencia hepática, sepsis, hipoadrenocorticismos, neoplasias extrapancreática (Nelson y Couto, 2010), hipertiroidismo (Greco, 2012), hiperinsulinismo (iatrogénico/insulinoma) (Davison et al., 2005; SuizaVet, 2013), leiomiomas, leiomiomas, carcinoma hepatocelular, hemangiosarcoma, cirrosis hepática, terapias con insulina (Nelson, 2011), hipoglucemia paraneoplásica, hipoglucemia neonatal, hipoglucemia juvenil transitoria, anomalías portosistémicas, enfermedades del almacenamiento de glucógeno, enanismo hipofisario, medicamentos: etilenglicol, etanol, salicilatos, sulfonilureas (Andaluz et al., 2000).

Los valores entre los 45 y 60 mg/dL por lo general son carentes de manifestaciones clínicas, las cuales suelen manifestarse por debajo de los 45 mg/dL, expresado en convulsiones, depresión, ataxia, ceguera y estado de coma (Arenas, 2014).

Tratamiento

La secreción fisiológica de insulina se compone de 2 etapas. En los perros, la primera fase de la secreción de insulina comienza de 2 a 4 minutos después de la estimulación con glucosa, alcanza su punto máximo aproximadamente 8 a 10 minutos después de esta estimulación, y luego se estabiliza. La segunda fase de la secreción de insulina se desarrolla aproximadamente 20 minutos después de la estimulación con glucosa y contribuye a una mayor duración de la meseta de insulina. El pilar del tratamiento de la DM clínica en caninos y felinos es la insulina junto con la modificación de la dieta para mantener la calidad de vida del paciente.

El objetivo principal es eliminar las indicaciones que son visibles para el propietario (PU/PD reducido y peso corporal constante), (S. Chhabra, 2021)

Se puede reducir la presentación de signos clínicos manteniendo los niveles de glucosa en sangre dentro del umbral renal, administrando adecuadamente la insulina, ejercicio, terapia dietética y previniendo y controlando enfermedades inflamatorias, neoplásicas, hormonales e infecciosas.

La insulina regula los niveles de glucosa en sangre por sus efectos sobre el hígado y los músculos esqueléticos. Los niveles normales de glucosa en sangre se mantienen mediante el mantenimiento del equilibrio entre la producción de glucosa hepática y la utilización de glucosa por los tejidos periféricos. Para el tratamiento de animales no cetoacidóticos, intermedio La insulina regula la gluconeogénesis hepática y promueve el catabolismo de la glucosa por los músculos esqueléticos (Kour, 2021).

Insulinas.

En el mercado existen varios tipos de insulinas según su tiempo de acción, es importante realizar la monitorización individual de cada paciente para poder controlar los signos y evitar hipoglicemias

Lente (Caninsulin®).

Se trata de insulina de origen porcino, de concentración U-40 (40U/mL). Tiene un 30% de acción corta (insulina amorfa) y 70% de acción prolongada (insulina cristalizada), por eso, se la considera una insulina de acción intermedia (Fracassi, 2017). Está autorizada para su uso tanto en perros como en gatos y tiene una duración media de 12h (8-14h), por eso su frecuencia de administración es cada 12h. Es útil para minimizar la hiperglucemia postprandial y es la insulina de elección en perros. La dosis de inicio es de 0,25-0,5 U/kg en perros.

Glargina (Lantus).

Se trata de un análogo de la insulina humana recombinante, de concentración U-100. Es una insulina de rápida y larga acción, usada comúnmente en gatos (suele ser la de primera elección en esta especie, aunque no está autorizada en medicina veterinaria) (Behrend et al., 2018). Se ha estudiado su uso en perros, y aunque se ha visto que es efectiva para tratamiento de la DM, con otras insulinas se ha observado un mejor control de la glucemia ya que la duración de la insulina glargina en esta especie es muy variable (Fracassi et al., 2012).

La glargina es efectiva para controlar altos niveles de glucosa en sangre en gatos diabéticos, incluso observándose remisiones con su uso. Su larga duración viene dada por la solubilidad dependiente del pH: es soluble a pH 4, pero en pH neutro (tejidos o sangre) forma micro precipitados, lo que facilita una lenta absorción después de la inyección SC (Behrend et al., 2018; Bloom & Rand, 2014).

La dosis de inicio es de 0,25-0,5U/kg cada 12h: si la concentración de glucosa en sangre es mayor de 360mg/dL, se administrarán 0,5U/kg, si es menor, a 0,25U/kg. Su duración es de 12 a 24h, siendo el Nadir entre las 12-14h (Behrend et al., 2018). Con esta insulina se debe tener en cuenta que puede no observarse el pico característico en la curva de glucosa (peakless), pero esto no significa ausencia de Nadir (Behrend et al., 2018; Bloom & Rand, 2014).

NPH – Neutral Protamine Hagerdon (Novolin®; Humulin®).

Se trata de insulina humana recombinante, de concentración U-100. Es una insulina de acción intermedia utilizada en la especie canina, y no se recomienda en felinos debido a su corta duración. La duración en perros suele ser menor a 12h y se han observado casos de hiperglucemia postprandial. La dosis inicial es de 0,25-0,5U/kg cada 12h, el Nadir aparece entre 0,5-8,5h después y la duración es de 4 a 10h (Behrend et al., 2018).

Detemir (Levemir®).

Se trata de un análogo de la insulina humana recombinante, de concentración U-100. Es una insulina de larga acción, cuyas modificaciones le permiten unirse a la albumina con alta afinidad en el espacio SC e intravascular, prolongando así su tiempo de absorción y consiguiendo una alta duración con una menor variabilidad (Behrend et al., 2018; Bloom & Rand, 2014).

En ambas especies es necesaria una dosis menor para mantener la glucemia controlada, pero aún más en la canina -sobre todo en perros de pequeño tamaño-, ya que son muy sensibles a su alta potencia y pueden causar hipoglucemias (Behrend et al., 2018; Fracassi et al., 2015). Las dosis de inicio en perros son de 0,1U/kg cada 12h, el Nadir entre 4-8h y una duración de entre 12 y 24h, por lo que, en algunos animales, una dosis diaria sería suficiente (Behrend et al., 2018; Fracassi et al., 2015).

PZI - Protamine Zinc Insulin (Prozinc).

Es un análogo de la insulina humana recombinante, de concentración U-40. Es una insulina de larga duración cuyo uso está autorizado en veterinaria para gatos, pudiéndose usar en perros, aunque es poco común. La dosis de inicio en perros es de 0,25-0,5U/kg cada 12h, aunque en esta especie se ha visto que la duración es prolongada así que podría administrarse cada 24h. En el caso de los gatos, la dosis inicial es de 1-2U por gato cada 12h, la duración es de 8 a 24h y el Nadir se alcanza a las 5-7h (Behrend et al., 2018).

La administración de insulina se realiza por vía subcutánea, y utilizando la jeringa de insulina, Los perros y gatos diabéticos requieren varios días para adaptarse a los cambios de dosis o presentación de insulina. Por tanto, los perros y gatos recientemente diagnosticados se hospitalizan de forma sistemática durante un tiempo no superior a 24 a 48 horas (Nelson, 2007). Durante la hospitalización, las concentraciones de glucosa en sangre se determinan típicamente en el momento en que se administra la insulina y a las 3, 6 y 9 horas después.

La intención es identificar la hipoglucemia (glucosa en sangre inferior a 80 mg/dL; 4,5 mmol/L) en aquellos perros que son inusualmente sensibles a las acciones de la insulina (Nelson, 2014). Los perros diabéticos son evaluados normalmente una vez a la semana hasta que se establece un protocolo insulínico efectivo (Nelson y Couto, 2010). El objetivo ideal es mantener una glucemia entre 100 y 250 mg/dL, si el nadir de glucosa es mayor a 150 mg/dL se debe aumentar la dosis, si es menor a 80 mg/dL se debe disminuir (Alfaro, 2014).

Dispositivos de monitorización subcutánea.

Monitorizar la concentración sanguínea de glucosa es esencial para estabilizar la glucemia y determinar la dosis de insulina. Las mediciones seriadas mediante el uso de un glucómetro hoy en día se consideran el Gold standard para evaluar el control de la glucemia (Affenzeller et al., 2010), pero recientemente se han adoptado desde medicina humana dispositivos de monitorización SC (Wiedmeyer & DeClue, 2008).

La obtención de mediciones de glucemia con el glucómetro tiene limitaciones, como que en algunos animales puede ser dificultoso la obtención de una muestra sanguínea, ya sea por manejo o por la situación de estrés que produce pudiendo alterar los resultados. Además, si se realizan las mediciones cada 2h, se puede llegar a obviar el Nadir de la glucosa o el pico, importantes de cara a la monitorización (Corradini et al., 2016). Ya en 2003, empezaban a testar este tipo de sistemas en veterinaria (Davison et al., 2003) pero la mayoría mostraban numerosas limitaciones y no era común su uso en clínica (Corradini et al., 2016), como por ejemplo el Medtronic Minimed, que necesita de una complicada calibración para su empleo además de tener un gran tamaño, ya que el monitor también tiene que ir con el animal. Además, este dispositivo solo realiza mediciones de hasta 3 días. (DeClue et al., 2004; Wiedmeyer & DeClue, 2008).

Otro dispositivo que fue estudiado por Affenzeller y colaboradores en 2010 para su uso en veterinaria fue el GlucoDay. Se trata de un dispositivo cuyo sistema está basado en microdiálisis, donde se toman muestras desde el tejido SC. Se realizó un estudio piloto en

pacientes Beagles sanos, con el empleo simultáneo de dos dispositivos. Se observó que el colapso de fibra de microdiálisis fue un problema recurrente durante el estudio, donde concluyeron que el sistema reflejaba de forma correcta tanto las variaciones fisiológicas como las inducidas para observar alteraciones en la glucosa. Este dispositivo solo realiza mediciones un máximo de 48h y el monitor también debe ir adherido al animal, (Affenzeller et al., 2010).

En el 2014, fue comercializado un nuevo dispositivo para la monitorización a tiempo real de los niveles de glucosa en sangre periférica en medicina humana: el FreeStyle Libre.

En 2016, empezaron a realizarse estudios de este dispositivo, como el de Corradini y colaboradores, para su empleo en veterinaria. El FreeStyle Libre se trata de un sensor, de forma redondeada, que mide los niveles de glucosa del tejido intersticial a tiempo real gracias a un catéter que se inserta en el espacio SC (Corradini et al., 2016). Este dispositivo es resistente al agua y puede permanecer en el animal hasta 14 días. En perros se ha alcanzado ese umbral sin problema (Zeugswetter & Sellner, 2020), sin embargo, en gatos se observó una vida media menor, de unos 8,3 días. Esto puede deberse a la diferencia del grosor de la piel entre especies o el comportamiento y dificultad del manejo en gatos (Deiting & Mischke, 2021).

Además de afectar a la duración del dispositivo, se ha observado que el grosor de la piel también influye en la eficacia de las mediciones de glucosa. En un estudio realizado por Baldo y colaboradores, se observó que en perros con un grosor de piel menor a 5mm la eficacia de la medición era menor, por lo que los resultados deben interpretarse con más precaución respecto a los demás (Baldo et al., 2021). Todos los estudios concluyen en que la aplicación del dispositivo es simple e indolora, por lo que los animales lo toleran de forma correcta, pese a colocarse en la zona lateral del cuello (Corradini et al., 2016; Deiting & Mischke, 2021; Zeugswetter & Sellner, 2020).

Los límites de detección del sensor oscilan entre 20 y 500 mg/dL (Corradini et al., 2016), cosa que podría limitar su utilización en cuidados intensivos para el manejo de gatos con crisis hiperglucémicas, normalmente asociadas a cetoacidosis (Deiting & Mischke, 2021). Otro factor

a destacar, a diferencia de los dos dispositivos nombrados anteriormente, es que el sensor FreeStyle Libre viene calibrado de fábrica por lo que no es necesario realizar dicho proceso (Corradini et al., 2016). Las lecturas pueden efectuarse mediante el lector FreeStyle Libre o mediante el empleo de una App para smartphone.

Se pueden obtener lecturas a tiempo real del estado de la glucemia del animal, además de la tendencia de la glucemia respecto a las medidas realizadas con anterioridad. Cuando se realiza una lectura, los datos de las últimas 8h se transfieren automáticamente al lector o smartphone, por lo que es importante realizar una lectura al menos cada 8h para no perder dichos datos (Zeugswetter & Sellner, 2020).

Además de los datos de glucemia, el lector permite visualizar un gráfico diario de las mediciones obtenidas del animal y establecer alarmas de hipo e hiperglucemia para alertar al propietario (Corradini et al., 2016). El dispositivo FreeStyle Libre se plantea como una alternativa a otros métodos de medición de la glucemia, como el glucómetro. Se han realizado estudios comparativos de ambos donde se ha observado que los dispositivos de monitorización SC identifican de forma más concreta episodios hipoglucémicos y el Nadir de glucosa en comparación del glucómetro, además de poder realizar una mejor evaluación de las variaciones diarias en el control glucémico debido a su capacidad de monitorización de hasta 14 días. Otra ventaja es que elimina el factor estresante asociado a la extracción de sangre para el análisis (Del Baldo et al., 2020).

Sistema de monitorización continua Minimed®



Minimed® aplicado a un perro



Imagen 1. Sistema de monitorización continua tomada de Wiedmeyer & DeClue, 2008.

GlucoDay® (x2) en un Beagle del estudio



Imagen 2. GlucoDay (x2) en un Beagle tomada de Affenzeller et al., 2010.

Lector y sensor FreeStyle Libre®



Imagen 3. Lector y sensor FreeStyle Libre tomada de Corradini et al., 2016.

Sensor FreeStyle Libre® aplicado a un perro



Imagen 4. Sensor FreeStyle aplicada a un perro tomada de Corradini et al., 2016.

Dieta.

El objetivo del manejo dietético de la diabetes, tanto canina como felina, es proveer suficientes calorías para mantener una condición corporal ideal y, en caso de que ésta no sea la adecuada, corregir la obesidad o la caquexia (Pérez Alenza y Arenas Bermejo, 2014). Los perros cuya diabetes está mal controlada tienen disminuida la capacidad para metabolizar los nutrientes

absorbidos en el tracto gastrointestinal y eliminan glucosa por la orina, por lo que necesitan más calorías para su mantenimiento que los perros sanos (Fleeman y Rand, 2019). En los perros con una condición corporal inferior a la ideal, las prioridades deben ser conseguir el peso ideal, incrementar la masa muscular y estabilizar el metabolismo y los requerimientos nutricionales. En caso de emaciación o caquexia, se debería aumentar la densidad calórica hasta que el animal alcance su peso ideal (Pérez Alenza y Arenas Bermejo, 2014).

La reducción del peso mejora la tolerancia a la glucosa en los perros obesos, presumiblemente al corregir la resistencia a la insulina inducida por la obesidad (Nelson, 2007). Una dieta que contenga una gran cantidad de fibra ayuda a promover la pérdida de peso, la absorción lenta de glucosa del tracto intestinal y reducir las fluctuaciones postprandiales de la glucosa en sangre, por lo tanto, controlar la hiperglucemia (Ababa et al., 2016). Sin embargo, puede haber desventajas en el uso de dietas ricas en fibra como la palatabilidad y el hecho de que la baja densidad calórica puede hacer que el paciente pierda peso excesivo o no aumenten de peso aquellos pacientes que ya están por debajo del peso corporal ideal (Herrtage, 2009). El tipo y la cantidad de carbohidratos en la dieta también pueden afectar las concentraciones de glucosa en sangre postprandial.

Algunas dietas para perros diabéticos utilizan carbohidratos de bajo índice glucémico en un esfuerzo por minimizar la hiperglucemia postprandial (Nelson, 2014). Por su parte, el exceso de triglicéridos es una causa conocida de pancreatitis, y los perros con diabetes son susceptibles de manifestar hipercolesterolemia y lipidosis hepática. Por todas estas razones, los perros diabéticos deben recibir dietas con un bajo contenido de grasas (<30% de la energía metabolizable), las que además contribuyen a prevenir la resistencia a la insulina (Pérez Alenza y Arenas Bermejo, 2014).

Finalmente, el horario de alimentación debe diseñarse para mejorar la acción de la insulina y minimizar la hiperglucemia postprandial. La ingesta calórica diaria debe ocurrir cuando la insulina está presente en la circulación y capaz de manejar la glucosa absorbida del intestino

(Herrtage, 2009). Por lo general, los perros que reciben insulina exógena dos veces al día reciben comidas de igual tamaño en el momento de cada inyección de insulina. Si el perro está recibiendo insulina exógena una vez al día, la mitad de la ingesta calórica diaria se alimenta en el momento de la inyección de insulina y la mitad restante aproximadamente horas después (Nelson, 2014).

Ejercicio.

Desempeña una función importante en el mantenimiento del control de la glucemia al incrementar la pérdida de peso y eliminar la resistencia a la insulina inducida por la obesidad (Nelson, 2007). También ejerce un efecto hipoglucemiante ya que aumenta la movilización de la insulina desde el punto de inoculación, probablemente por el aumento del flujo sanguíneo y linfático (y por tanto ocurre la liberación de insulina) en los músculos en ejercicio y por la estimulación de los transportadores de glucosa en las células musculares (Nelson y Couto, 2010).

En pacientes con diabetes mellitus, se recomienda que se someta a un régimen de ejercicio, el cual deberá ser constante, pero sin llegar a producir fatiga. También es necesario mantener un equilibrio entre el consumo de alimento, dosis de insulina y frecuencia e intensidad del ejercicio (Álvarez Linares et al., 2017). Lo ideal es que se ejerciten después de cada comida para minimizar la hiperglucemia postprandial; sin embargo, siempre se deben evitar las rutinas intermitentes de ejercicio extenuante, que pueden producir hipoglucemia (Pérez Alenza y Arenas Bermejo, 2014).

Pronóstico.

El pronóstico para perros diagnosticados con diabetes mellitus depende, en parte, del compromiso del propietario para tratar el trastorno, facilidad de regulación glucémica, presencia y reversibilidad de trastornos concurrentes y evitar complicaciones clínicas asociadas con el estado diabético (Nelson, 2012). Establecer un pronóstico de la enfermedad resulta un tema

complicado si se tiene en cuenta de que la diabetes mellitus es una enfermedad multifactorial que puede estar acompañada de otros problemas concomitantes o de un mal manejo, etc. (Poppl et al., 2013). Los perros y gatos diabéticos que sobreviven los primeros 6 meses pueden mantener con facilidad una buena calidad de vida durante más de 5 años con los cuidados adecuados del dueño, revisiones periódicas del veterinario y una buena comunicación entre veterinario y propietario (Nelson, 2007).

Efecto Somogy.

El efecto Somogy es un fenómeno fisiológico que ocurre cuando la glucemia está elevada y después de la aplicación de una dosis alta de insulina la glucemia disminuye a menos de 65 mg/dL, llevando a la liberación de hormonas contra reguladoras (tales como catecolaminas, cortisol, glucagón y hormona de crecimiento) resultando en una hiperglucemia encima de 400 mg/dL, persistente por 24 a 72 horas.

Además de la hiperglucemia, se observa glucosuria de 1 a 2 g/dL en la tira de orina. Si el propietario se basara solamente en una medición de glucemia en sangre o en la glucosuria para cambiar la dosis de insulina, ocurrirá una interpretación errada lo que llevará al aumento de la insulino terapia principalmente si el animal no presenta signos de hipoglucemia. Este fenómeno es secundario a dosis elevada de insulina y, por lo tanto, se debe reducir la dosis en 25 % y no aumentarla.

Desgraciadamente, el diagnóstico del efecto Somogy puede ser difícil debido a los efectos de las hormonas diabetogénicas que se mantienen por 24 a 72 horas produciendo hiperglucemia persistente en ese periodo y también elevando la Fructosamina sérica. Algunas veces, el diagnóstico es establecido cuando ocurre mejora del cuadro clínico después de la reducción de la dosis de insulina. Barão (2011).

Manejo hidroelectrolítico

Los fluidos deben administrarse en pacientes con cetoacidosis diabética por diferentes razones.

- Corrección de la deshidratación; restaurar la volemia del paciente.
- Mejorar la filtración glomerular en los riñones.
- Aumentar el flujo urinario para incrementar la excreción de glucosa, cetoácidos junto con iones de hidrogeno a través de los riñones y así disminuir también la acidosis.
- Resolver la hipernatremia, suplementar potasio y fósforo si está indicado (Thomovsky, 2017).

La terapia de fluidos debe ser el primer paso en el tratamiento de CAD, la administración de insulina se realizará al menos después de dos horas del inicio de esta terapia, para así minimizar los riesgos por la administración de insulina. La reposición de las deficiencias de líquidos y el constante manejo de líquidos son fundamentales para garantizar un adecuado gasto cardiaco, regular la presión arterial y un flujo sanguíneo adecuado a todos los tejidos, además de ayudar a corregir los desórdenes electrolíticos (Nelson, 2015).

En medicina humana hay unas pautas que asumen que todo paciente con CAD que asiste al hospital está en un estado de deshidratación entre el 5% y 10%, las recomendaciones es el 50% de ese déficit debe reemplazarse entre las primeras 8 y 12 horas y el 50% restante en las siguientes 24 a 36 horas, respecto a medicina veterinaria no se ha estipulado un protocolo para la restitución de fluidos en pacientes con CAD (Gosmanov. 2014).

La disminución gradual de la glucosa en sangre combinada con el reemplazo del sodio por glucosa en el espacio extracelular, ayuda a minimizar el desplazamiento intracelular de agua causando por una disminución rápida de la osmolalidad del espacio extracelular, evitando así el edema cerebral (Nelson, 2015). Los desórdenes más comunes en estos pacientes son la hiponatremia y la hipocalcemia, la hipovolemia puede solucionarse inicialmente con soluciones

que contenga sodio (Rand, 2013), aunque la solución de cloruro de sodio al 0,9% para la corrección de agua y sodio, es una solución acidófila, una mejor opción es la solución buferada como el lactato de ringer u normosol ®.

Aunque no hay estudio que comparan la eficacia de diferencias terapias de fluidos en gatos con CAD, en humanos se ha reportado acidosis metabólica por aumento del cloro el cual prologa la recuperación del paciente al administrar solución salina (Oliver, 2018). Autores sugieren la administración de una solución salina isotónica frente a la solución de lactato de ringer en estos pacientes, el lactato es un precursor del bicarbonato que debe ser metabolizado por el hígado de la misma manera que los cuerpos cetónicos, la capacidad del hígado de metabolizar lactato puede saturarse, dando como resultado en una eliminación de lactato vía renal, el lactato es un ion negativo, además puede ocurrir reducciones de Na y K a medida que el cuerpo intenta mantener la neutralidad eléctrica (Macintire, 1995).

El tipo de fluido parenteral que se debe empezar con los pacientes con CAD dependerá del estado electrolítico del gato, niveles de glucosa y osmolalidad, con rara excepción todos los animales con CAD incluyendo perros y gatos, tienen un déficit significativo de sodio total en el cuerpo, para la solución de la hipernatremia leve se puede emplear la solución de ringer o plasma lyte®, y se puede usar la solución NaCl 0,9% para los procesos de hiponatremia más grave (Nelson, 2015).

Historia Clínica

Tabla 1. Historia Clínica

Especie:	Canino
Raza:	Fila brasileiro.
Edad:	6 años y 11 meses.
Tipo de alimento:	Concentrado (cipacan), sopita de hígado y pollo
Motivo de consulta	Esta como ciego hace como 20 días, la hija se dio cuenta y lo llevaron al veterinario y le dijeron que tenía cataratas, al momento de caminar se choca, vive en un solar pero este tapado. sufrió de parvovirus cuando era cachorro, actualmente se cae de las patitas de atrás. Él también toma mucha agua y orina mucho, pero yo pensé que era normal, también le di ayer agua panela con galletas y esta mañana un buñuelo. Cuando era cachorro también tuvo pulgas y garrapatas, pero yo le di la pastilla y no le volvieron a salir. Los propietarios reportan que nunca se ha hecho vacunar, ha bajado de peso hace aproximadamente un mes. de 50 kg a 38,8kg.
Examen clínico:	
Frecuencia cardíaca:	104 LPM
Frecuencia respiratoria:	36 RPM
Temperatura:	38.1 °C
Tiempo de llenado capilar:	2 ", RHB
Pulso:	Concordante Fc
Peso:	38.8 Kg
Actitud:	Atento.
Estado corporal:	4/ 5
Órganos de los sentidos:	Opacidad corneal bilateral, reflejo pupilar retrasada en ambos ojos con mayor evidencia en ojo derecho, secreción mucopurulenta leve bilateral, conjuntivas hiperémicas bilaterales.
Piel y pelaje:	Presencia de zonas alopécicas en la región lumbosacra y a nivel caudal (cola), además presencia de hiperqueratosis tanto en MA y MP.
Ganglios	linfáticos: A la palpación reactivos Nódulos linfáticos submandibulares.
Sistema linfático:	A la palpación reactivos linfonodos submandibulares.
Sistema tegumentario:	Presencia de zonas alopécicas en la región lumbosacra y a nivel caudal (cola), además presencia de hiperqueratosis tanto en MA y MP.
Sistema cardiovascular:	A la auscultación no se evidencian sonidos cardiacos anormales aparentemente. Hiperglicemia.
Sistema respiratorio:	A la auscultación no se escuchan sonidos estertores ni sibilancias. RT +
Sistema digestivo:	Inapetencia selectiva.

Sistema musculoesquelético:	Debilidad de tren posterior (anamnesis).
Sistema nervioso:	Reflejo panicular retardado en zona lumbo-sacra, hiperestesia en zona lumbo-sacra.
Sistema urinario:	Hematuria (anamnesis) Poliuria (anamnesis) Polidipsia (anamnesis).
Comentarios:	Paciente atento a estímulos auditivos, pasivo-agresivo a la manipulación. Durante el examen clínico se mide Glicemia con valor de 439 gr/dl. Se evalúa fondo de ojo con oftalmoscopio en el cual no se logra visualizar retina de forma bilateral.
Lista de problemas – Descripción:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Hiperglicemia 2. Inapetencia selectiva 3. Poliuria (anamnesis) 4. Polidipsia (anamnesis) 5. Opacidad corneal bilateral 6. Secreción mucopurulenta leve bilateral 7. RT + 8. Reflejo pupilar retrasada 9. Hiperestesia en zona lumbo-sacra 10. Conjuntivas hiperémicas bilaterales 11. Reactivos linfonodos submandibulares 12. Reflejo panicular retardado en zona lumbo-sacra 13. Hematuria (anamnesis) 14. Debilidad de tren posterior 15. Zonas alopecicas en la región lumbosacra y a nivel caudal (cola) 16. Hiperqueratosis en MA y MP 	
Lista maestra:	
<ol style="list-style-type: none"> I. Sistema digestivo (1,2,4) II. Sistema urinario (3,13) III. Órganos de los sentidos (5,8,10) IV. Sistema respiratorio (6,7,10,11) V. Sistema nervioso (9,12,14) VI. Piel y anexos (15,16). 	
Diagnostico diferencial – Descripción:	
<ol style="list-style-type: none"> I. Diabetes mellitus/Pancreatitis/Insulinoma II. Diabetes mellitus/Síndrome Cushing/Cistitis bacteriana/Urolitiasis III. Diabetes mellitus/ Hemotropicos/ Conjuntivitis bacteriana/Ulcera corneal IV. Rinotraqueitis infecciosa /Traqueobronquitis/ Neumonía. V. Discoespondiloartrosis/ Hernia discal/ Compresión medular. VI. DAPP/Dermatitis atópica/Dermatofitosis/Demodicosis. 	
Diagnostico Presuntivo:	
Diabetes mellitus/ Discoespondiloartrosis/ Hemotropicos.	
Exámenes de laboratorio solicitados:	
Perfil básico	

Citoquímica orina Glicemia (439 mg/dl).	
Imágenes Diagnosticas:	
Ecografía abdominal. Radiografía de zona lumbo-sacra.	
Tratamiento:	Se canaliza paciente en MAD con catéter número 20, se instaura fluido terapia con (multielectrolitos) a dosis de mantenimiento y se aplica insulina R (0,1 UI/Kg/IV). Se ingresa al área de hospitalización.
Notas:	Al inicio de la consulta se habla con propietarios de las posibles causas de la "ceguera" en el paciente, en las cuales se enlistan hemotropicos (y se recuerda que a pesar de no haber tenido más garrapatas puede ser portador de algún hemotropicos por tener historial de haberlas presentado) y Diabetes. Después de tomar glicemia se explica consecuencias de niveles altos de la misma en la que el paciente podría evolucionar a una cetoacidosis, la cual si no se trata a tiempo puede causar la muerte del mismo. Se explica que es posible necesitar más exámenes como ecografías (para descartar tumores) y que a raíz del diagnóstico presuntivo de diabetes se dio la ceguera la cual puede o no mejorar y el consumo exagerado de agua y orina abundante. Se explica además que estos padecimientos pueden requerir manejo de por vida y que se deben realizar algunas modificaciones como el cambio de concentrado y evitar dar alimentos dulces y altos en grasas.

Tabla 2. Seguimiento

Seguimiento	
17/08/22 – Seguimiento 1	<p>Hora: 07:00PM</p> <p>Temperatura: 37.6 °C</p> <p>Frecuencia cardiaca: 120 LPM</p> <p>Color mucosas: R/P</p> <p>Apetito: no se ofrece alimento</p> <p>Sed: no se ofrece agua</p> <p>Estado animo: decaído, agresivo</p> <p>Consistencia fecal: no defeca</p> <p>Vomito: no presenta producción de orina: N/E</p> <p>Pronostico: Reservado- Malo</p> <p>Observaciones: S: paciente marcadamente decaído sin embargo responde a estímulos externos y se torna agresivo a la manipulación, por ende, se manipula siempre con bozal. Se realiza una salida al exterior en donde presenta 4 micciones en cantidad muy abundante (se toma muestra de orina por micción espontanea para realizar citoquímico), s no se observa defecar. A la marcha presenta una leve debilidad del tren posterior, no se observa defecar.</p>

	<p>O: se realizan exámenes clínicos (constantes fisiológicas) en donde encontramos una FC:120 LPM, FR:16 RPM, T:37.6, MM: R/P, TIIC: 2"</p> <p>I: Evaluación clínica en curso, con pronóstico reservado</p> <p>P: Se empieza tratamiento instaurado, adicional se adiciona Insulina N a 0.3 UI/ kg SC cada 12 horas. Debido a los resultados del citoquímico de orina se autoriza sedación Propofol a 2 mg/ kg / iv (infusión dosis efecto) para instaurar sonda nasal Nelaton N°8 por narina izquierda para asistencia de O2 a razón de 1 lt/ min. Se realiza medición de gases y electrolitos.</p>
18/08/22 – seguimiento 2	<p>Hora: 07:00AM</p> <p>Temperatura: -</p> <p>Frecuencia cardiaca: -</p> <p>Color mucosas: -</p> <p>Apetito: no consume ningún tipo de alimento</p> <p>Sed: normal</p> <p>Estado animo: decaído</p> <p>Consistencia fecal: no evaluado</p> <p>Vomito: no presenta</p> <p>Producción de orina: no evaluado</p> <p>Pronostico: reservado- malo</p> <p>Observaciones: S: paciente decaído, se torna agresivo al manejo, responde a estímulos externos. Consumió agua al iniciar el turno en cantidad abundante, se ofrece alimento (Hill's i/d) a las 10PM, sin embargo, no consume. Micciona en gran cantidad en dos salidas que se le realizaron. La glicemia se encuentra entre los rangos para su condición (curva de glicemia estable). Paciente persiste con visión reducida, sin embargo, se observa mejoría de la misma durante el transcurso del turno, ya que empieza a responder a estímulos visuales.</p> <p>O: al paciente no se le pudieron tomar las constantes fisiológicas por el mismo cuadro de agresividad que presenta. Se realiza curva de glicemia en los siguientes horarios y con los siguientes resultados: 9:00pm 227mg/dl 10:00 pm 146mg/dl 11:00 pm 221mg/dl 2:00 am 192mg/dl 6:00 am 168mg/dl</p> <p>I: Evolución clínica en curso, con pronóstico reservado</p> <p>P: Paciente se retira acceso venoso, se canaliza nuevamente vena cefálica de MAI con catéter #20. Se continua tratamiento instaurado anteriormente, suspendiendo la insulina R, continua con aplicación de insulina N/sc/bid. Paciente continúa con oxígeno constante a 1Lt/min.</p> <p>NOTA: realizo respectivo reporte a propietaria durante la noche, se indica que debe iniciar alimentación con concentrado medicado (diabetes) y asimismo, realizar ajuste de la cantidad de alimento a administrar y de la dosis de insulina con la cual continuará, dependiendo de los resultados (exámenes de control) y curvas de glicemia considerar continuar manejo en casa. La propietaria no entiende completamente la naturaleza y gravedad de la enfermedad, por lo que se sugiere dirigirse presencialmente a la clínica y aclarar dudas respecto al manejo de por vida.</p>

	<p>Hora: 05:00PM Temperatura: 37.5°C Apetito: DISMINUIDO Sed: ADECUADA Estado animo: DECAIDO Consistencia fecal: NO DEFECA Vomito: NO PRESENTA Producción de orina: N/E Pronostico: RESERVADO- MALO Observaciones: S: paciente marcadamente decaído con respuesta positiva a estímulos externos. Se torna agresivo a la manipulación, por ende, se manipula siempre con bozal y uso permanente de collar isabelino. Micciona en múltiples ocasiones en cantidad abundante y coloración amarillo oscuro, turbio, con presencia se múltiples estructuras compatibles con sedimento a la marcha presentan una leve debilidad del tren posterior, no se observa defecar. O: se realizan exámenes clínicos (constantes fisiológicas) en donde encontramos una FC: 80 LPM, FR:20 RPM, T: 37.5 °C, MM: R/P, TIIC: - GLICEMIAS (mg/dl): 8 am: 156/ 12m: 135/ 2 pm 140 4pm: 129 6pm: 95 I: Evolución clínica en curso, con pronóstico reservado- malo P: Se continua con plan terapéutico instaurado. Debido a los resultados del citoquímico de orina del día de hoy se autoriza urocultivo más antibiograma, se realiza toma de dicha muestra mediante sonda nasogástrica # 6 para colecta de orina. Persiste con soporte de oxígeno a razón de 1 lt/min mediante cánula de oxígeno. NOTA: Propietario reporta no tener los recurso económicos para administrar concentrado para paciente diabéticos, se acerca a las instalaciones de la clínica con concentrado RINGO premium (indicación tabla nutricional de 558 gr día para el peso del paciente), se decide administra el 66% (2/3) de esas cantidad debido a que no es el concentrado adecuado para la patología y condición médica del paciente, en cantidades exactas se administran 186 gr de dicho concentrado cada 12 horas (total gramos por día (372 gr). Pendiente tomar muestras para hemoleucograma de control el día de mañana. Se explica al propietario las consecuencias de no administrar concentrado medicado para paciente diabético, de lo que implica en la regulación a futuro de la glicemia, este manifiesta entender.</p>
19/08/22 – Seguimiento 3:	<p>Hora: 06:00AM Temperatura: 38.8 Frecuencia cardiaca: 94LPM Color mucosas: no evaluado Apetito: no consume alimento Sed: no bebe Estado animo: deprimido/agresivo</p>

<p>Consistencia fecal: no defeco Vomito: no presento episodios de vomito Producción de orina: no orino Pronostico: reservado/malo Observaciones: S: paciente deprimido pero agresivo al contacto. durante el turno el paciente no bebió, no comió, no defeco. no micciono, no presento episodios de vómitos. O: en el examen clínico general, las constantes fisiológicas estuvieron dentro del rango normal. se le realizo medición de glicemia con valores superiores a los del rango (5:30am: 255mg/ml) P: Paciente continua con tratamiento instaurado con normalidad y a las 5:30 am se decide realizar aplicación de la dosis correspondiente de insulina tras un aumento de la glicemia aun sin consumir alimento. Hora: 01:00PM Temperatura: 38.6°C Frecuencia cardiaca: 100LPM Color mucosas: NE Apetito: Disminuido Sed: NE Estado animo: Hipodinamico/agresivo Consistencia fecal: No defeca Vomito: No presenta Producción de orina: NE Pronostico: Reservado/malo Observaciones: Paciente hipodinamico en cuarto y agresivo a su manipulación. Solo consume alimento (RINGO PREMIUM) en presencia de los propietarios. Solo se reincorporo al momento en que sintió a los propietarios. Se realizan dos mediciones de glicemia, la primera arroja un valor de 180 mg/dl y posterior a la aplicación de insulina se toma nuevamente muestra y arroja valor de 108 mg/dl. Se habla con los propietarios que por el marcado estrés que presenta el paciente en hospitalización y que solo consumido alimento y salió en presencia de ellos se recomienda dar de alta al paciente con catéter insaturado y traer al día siguiente (20708722) para realizar revisión y continuar con el manejo médico. Los propietarios informar que no llevaran el paciente a revisión ya que viven en un pueblo y traer al paciente a revisión es costoso. Por lo tanto, se retira catéter y se envía con formula medica con omeprazol a 0.7 mg/kg/VO/SID/10 días, ampicilina más sulbactam a 20 mg/kg/VO/BID/ 7 días, gotas oftálmicas e insulina N a 0.2 UI/KG/SC hasta nuevo aviso. Se le indica al propietario que es necesario el cambio de concentrado por uno medicado para pacientes diabéticos y que debe d solicitar cita con endocrinología para continuar con el manejo clínico del paciente. Se toma muestra de sangre de vena cefálica derecha con jeringa. A la espera de resultados de hemoleucograma y cultivo de orina.</p>

Tabla 3. Exámenes de Laboratorio

Exámenes de Laboratorio							
Fecha: 2022/08/17 – Perfil básico.							
REPORTE DE ANALISIS							
CÓDIGO SLC0201 Perfil Prequirúrgico Básico (Hemograma, Alt, Creatinina)						Fecha de análisis	
						2022-08-17	
Serie hemática, plaquetaria y proteínas plasmática							
Parámetro	Resultado	Unidad	V/R*	Parámetro	Resultado	Unidad	V/R*
Eritrocitos	5,55	mill/ μ l	5,5 - 8,5	Anisocitosis	-	- a +++	Escaso
Hemoglobina	12,1	g/dl	12,0 - 18,0	Policromasia	-	- a +++	Negativo
Hematocrito	36,7	%	37 - 55	Hipocromía	-	- a +++	Negativo
V.C.M	66	fl	60 - 77	Howell-Jolly	-	- a +++	Negativo
H.C.M	21,9	pg	22 - 27				
C. Hb.C.M	33,1	g/dl	32 - 37	Plaquetas	792	x 10 ⁹ / μ l	200 - 500
ADE	15,3	%	12,0 - 18,0	Proteínas P.	90	g/l	55 - 75
Metarubricitos	0	valor/100 leuc	0				
Serie leucocitaria							
Parámetro	Resultado	Unidad	V/R*	Parámetro	Resultado	Unidad	V/R*
Leucocitos	11.920	/ μ l	7.000 - 14.000	Lectura leucocitos x 100			
Basófilos	0	/ μ l	0 - 200	Basófilos	0	%	0 - 1%
Eosinófilos	477	/ μ l	100 - 1.500	Eosinófilos	4	%	1 - 10%
Neutrófilos	10.251	/ μ l	3.300 - 10.000	Neutrófilos	86	%	55 - 75%
Bandas	0	/ μ l	0 - 300	Bandas	0	%	0 - 3%
Linfocitos	954	/ μ l	1.000 - 4.500	Linfocitos	8	%	12 - 30%
Monocitos	238	/ μ l	100 - 700	Monocitos	2	%	1 - 7%
Serie eritroide		Morfología normal.					
Serie leucocitaria		Neutrofilia y Linfopenia absoluta.					
Serie plaquetaria		Trombocitosis moderada // Confirmado por recuento en placa.					
Método: Conteo automatizado y diferencial manual; Microscopía óptica.				Técnica: Impedancia eléctrica (Abacus Junior Vet), Coloración Wright.			
* V/R fisiológicos de la especie canina doméstica (Canis lupus familiaris). Feldman y col., 2008; Meyer y Harvey, 2007							
Bioquímica sanguínea						Fecha de análisis	
						2022-08-17	
Código	Parámetro	UNIDAD	RESULTADO	VALOR DE REFERENCIA*			
SLC0619	Creatinina	mg/dl	0,85	0,5 - 1,5			
SLC0608	Alanino Aminotransferasa (ALT)	U/l	31	21 - 102			
Método: Enzimátocolorimetría.				Técnica: Espectrofotometría (A-15)			
* Valor de referencia para valores fisiológicos de la especie canina doméstica (Canis lupus familiaris). Karelo y col 2008.							

Fecha: 17/08/22 – Gases.

i-STAT CG4+

Pc:DOM
Nombre paciente:

37.0°C
pH 7.509
PCO2 18.1 mmHg
PO2 80 mmHg
BEecf -9 mmol/L
HCO3 14.4 mmol/L
TCO2 15 mmol/L
sO2 97 %
Lac 1.78 mmol/L

18:18 17AUG22
ID Operador: 39366
Médico:

Número del lote: 217M220560243
Serie: 412086
Versión: JAM2153A
CLEW: A44
Persnl.: 00000000

Rangos de referencia

	7.310	7.410	
pH	7.310	7.410	mmHg
PCO2	41.0	51.0	mmHg
PO2	80	105	mmol/L
BEecf	-2	3	mmol/L
HCO3	23.0	28.0	mmol/L
TCO2	24	29	mmol/L
sO2	95	98	%
Lac	0.36	1.25	mmol/L

i-STAT CHEM8+

Pc:DOMINIC
Nombre paciente:

Na 143 mmol/L
K 3.4 mmol/L
Cl 119 mmol/L
iCa 1.34 mmol/L
TCO2 17 mmol/L

Glu 300 mg/dL
BUN 10 mg/dL
Crea 0.4 mg/dL
Hct 31 %PCV
Hb* 10.5 g/dL

*via Hct
AnGap 12 mmol/L

BCP: No

18:05 17AUG22

ID Operador: 39366
Médico:

Número del lote: 229H220690181
Serie: 412086
Versión: JAM2153A
CLEW: A44
Persnl.: 00000000

Fecha: 18/08/22 – Citoquímico de orina:

Análisis físico		
Concepto	Resultado	V/R
Aspecto	Turbio	Claro
Color	Amarillo	Amarillo
Densidad	1040	1.030 – 1.035
pH	5,5	6,0 – 7,5

Otras observaciones:
N/A

Análisis químico		
Análito	Resultado	V/R
Urobilinógeno	-	Normal (0,2-1)
Bilirrubina	-	(Negativo* - +)
C. cetónicos	15 mg/dl (+)	Negativo
Sangre	+++	Negativo
Proteínas	100 mg/dl (++)	Negativo
Nitritos	-	Negativo
Leucocitos	15 leu/ul (+)	Negativo
Glucosa	-	Negativo

Análisis microscópico		
Concepto	Resultado	V/R
Sedimento		
Leucocitos	30-40 AP	0-3 AP
Eritrocitos	20-40 AP	0-3 AP
Bacterias	+++	Ausente
Moco	++	Ausente
Células epiteliales		
Escamosas	30-40 AP	Escasas
Transición	10-30 AP	Escasas
Renales	10-20 AP	Ausente
Cilindros		
Hialinos	-	Ocasional

Método: Microscopía óptica, colorimetría semicuantitativa

Técnica: Físicoquímico (Tintas reactivas, anillo de Hietler).
Refractometría. Montaje directo en lámina

Fecha: 21/08/22: perfil básico de control.

Hemograma				Hemograma			
Examen	Resultado	Unid	Rango sugerido	Examen	Resultado	Unid	Rango sugerido
RECuento DE ERITROCITOS							
Eritrocitos	5030000	Eri/ul	5300000 - 8830000	Anisocitosis	+		
Hemoglobina	10.5	g/dl	12.7-16.3	Macroцитos	+		
Hematocrito	35.3	%	39,2-58,8	Crenocitos	+		
VCM	70.18	fl	70 (60-77)	Policromatofilia	+		
HCM	20.87	pg	19 - 23	Dianocitos	+		
CHCM	29.75	g/dl	33 (31-34)	Microцитos	++		
Reticulocitos	1.3	%	0 - 1	Hipocromia	+		
RECuento DE PLAQUETAS							
Recuento de plaquetas	406000	plt/uL	160.000-461.000	VPM vol promedio	9.8	fL	8.0-13.0
PROT. PLASMA	72	g/L	55-78				
RECuento DE LEUCOCITOS							
Valores Relativos				Valores Absolutos			
Leucocitos	12160	Leu/ul	6.000-15.000	Leucocitos	12160	Leu/ul	6.000-15.000
Neutrófilos	82	%	50-73	Neutrófilos	9971.2	Neu/ul	3,300 - 10,000
Eosinófilos	1	%	1 - 10	Eosinófilos	121.6	Eos/ul	100 - 1,500
Linfocitos	14	%	25 - 33	Linfocitos	1702.4	Linfo/ul	1,000 - 4,500
Monocitos	1	%	1 - 7	Monocitos	121.6	Mon/ul	100 - 700
Neutrófilos en Banda	2	%	0 - 4	Neutrófilos en Banda	243.2	band/ul	0 - 700
Células inmaduras	0	%	0	Células inmaduras	0	Cel inm/ul	0
Linfocitos Reactivos	0	%	0	Linfocitos Reactivos	0	Lreact/ul	0
Basófilos	0	%		Basófilos	0	Baso/ul	0
Hallazgos al frotis sanguíneo							
Otros Hallazgos en la Línea Roja	Estomatocitos en cantidad escasa, acantocitos en cantidad escasa, esferecitos en cantidad escasa, aglutinación eritrocitaria en cantidad moderada						
Línea Blanca	Neutrofilia relativa, linfopenia relativa,						
Serie Plaquetaria	Agregados plaquetarios en cantidad moderada						
Otros Hallazgos	Ninguno						
<i>Nota:</i> Los valores absolutos fueron calculados con base en el porcentaje relativo obtenido por el análisis en el recuento diferencial en placa.							

Discusión

En el presente trabajo se describe la presentación clínica de un canino macho de 6 años de edad, con signos de ceguera, poliuria, polidipsia y polifagia, según la literatura la diabetes mellitus es una enfermedad que afecta habitualmente a perros adultos con una edad promedio al momento del diagnóstico de entre 5 y 12 años Behrend et al., 2018; Slingerland et al., 2019. Así también, la anamnesis de casi todos los animales diabéticos incluye la típica polidipsia, poliuria, polifagia y adelgazamiento (Nelson, 2007; Pérez Alenza y Arenas Bermejo, 2014). Por lo que en este caso el cuadro clínico del paciente coincide con la literatura.

De acuerdo con Ciobotaru E. (2013), la poliuria se debe a que la glucosa actúa como diurético y, por tanto, en el organismo aumenta la eliminación de agua. Lógicamente, la polidipsia es consecuencia de la orina frecuente y proporcional a la pérdida de agua. Por otra parte, la utilización insuficiente de la glucosa por los tejidos como material energético obliga al organismo a recurrir a otras sustancias y consumir las reservas de proteínas y de lípidos, lo que aumenta el apetito y deriva en la polifagia, el paciente del presente caso clínico presenta esta sintomatología la cual fue reportada durante la anamnesis, lo anterior coincide con lo reportado en la literatura.

La obesidad canina y el tipo de alimentación se puede definir como uno de los factores de riesgo para diabetes mellitus canina, sin embargo, Gossellin et al., 2007; Zoran 2010 nos indican como definición de obesidad como la acumulación de cantidades excesivas de tejido adiposo en el cuerpo y es el desorden nutricional más común en animales de compañía, German, 2001 señala que la obesidad canina, es el resultado de una ingesta alimentaria excesiva generando un desequilibrio energético.

Según Sallander et al., 2010, el consumo de alimento casero predispone a la obesidad canina, sin embargo, autores como Gerstner y Liesegang, 2017, nos indican que hay estudios que no han encontrado diferencias entre el uso de alimento casero y comercial como causal de obesidad, por otro lado, Oliveira et al., 2014 señala que una alimentación basada en comida

casera o mixta incrementa la posibilidad de desarrollar obesidad 11.5 veces en comparación a una dieta basada en alimento balanceado.

Los alimentos comerciales para perros usualmente son de alta calidad nutricional con una fórmula basada en raciones, cubriendo los requerimientos nutricionales de los perros. A pesar de ello, existe una alta frecuencia de propietarios que prefieren brindar alimento casero a sus mascotas. Muchas personas dudan del valor nutricional y calidad de ingredientes de los preparados comerciales, debido a su preocupación por la presencia de productos químicos desconocidos y el procesamiento industrial que conlleva. Sin embargo, el alimento casero puede contener altos niveles de carbohidratos y ácidos grasos saturados, generando aumento de peso y desarrollo de obesidad, con lo anterior se puede confirmar que el tipo de alimentación influye en el aumento de peso en los caninos y coincide con la clínica y anamnesis del paciente.

Según Cassidy, 2020 uno de los factores de riesgo para la diabetes mellitus en caninos son las siguientes razas el Beagle, samoyedo, australiano terrier, Schnauzer Standard y miniatura, Fox Terrier, la raza Bóxer. El paciente canino del presente caso de raza fila brasilero, lo cual no cumple con lo anteriormente mencionado por la literatura, sin embargo, Catchpole et al., 2005 nos indica que un paciente canino adulto y senil incrementa el riesgo para la diabetes mellitus con el envejecimiento, debido a la disminución del ejercicio y aumento de peso siendo esto lo que probablemente favorezca el desequilibrio entre los niveles de glucosa e insulina.

La pancreatitis es frecuente en perros con diabetes mellitus y se sugirió como parte de la etiología luego de la destrucción tisular. Sin embargo la incidencia de pancreatitis identificada por la histopatología en perros diabéticos es de apenas 30-40%. Si bien la destrucción de células beta secundaria a pancreatitis es una explicación obvia para el desarrollo de la diabetes mellitus hipoinsulinemia (Felman y Nelson, 2007, 541).

Sin embargo, Davison, 2015; Reusch, 2015, nos dicen que la pancreatitis; es una de las patologías concurrentes más comunes en animales con DM, pero aún se desconoce si es la DM la que causa la pancreatitis o si, por el contrario, la pancreatitis conduce a DM. Las zonas

endocrinas y exocrinas del páncreas están interrelacionadas, por lo que el daño en una zona puede conducir a una afección de la otra. Los casos de DM con pancreatitis pueden estar interrelacionadas con una insuficiencia pancreática exocrina, complicando más aún el manejo de la DM.

Los factores etiológicos de cada una de las dos enfermedades pueden llevar a la aparición de la segunda, por lo que Davison, 2015, nos indica que es muy importante tener en cuenta la posibilidad que estas dos enfermedades coexistan. Mattinchurch 2020, señala que aproximadamente el 28% de los perros, desarrollan diabetes mellitus (DM) por un daño pancreático importante, probablemente, secundario a una pancreatitis crónica. La prueba de la inmunorreactividad de la lipasa pancreática canina (cPLI) del suero es un buen indicador de la inflamación pancreática en los perros.

Durante el desarrollo de este caso clínico los propietarios no permitieron realizar la ecografía abdominal y la prueba de la inmunorreactividad de la lipasa pancreática canina por motivos económicos, siendo estas dos últimas ayudas diagnósticas muy útiles para el diagnóstico de la pancreatitis. Fracassi, 2017; Nelson, 2015, nos sugieren que realizar una ecografía abdominal está indicado para evaluar la posible presencia de pancreatitis, adenomegalia, masas, Piometra en hembras enteras o posibles anomalías en el hígado o tracto urinario.

Según Pérez, 2014, los valores de la urea y la creatinina en pacientes diabéticos suelen ser normales con excepción de aquellos pacientes que presentan un grado alto de deshidratación puede existir una azotemia prerrenal (elevación de la urea). Sin embargo, Cortadellas et al., 2012, nos dicen que la urea puede verse incrementada por causas como el aumento del catabolismo proteico, infecciones, inanición, también se puede ver alterada por deshidratación o ingestas de dietas hiperproteicas La urea puede encontrarse disminuida en animales con una dieta pobre en proteínas o animales sobre hidratados.

Según Money y Peterson (2012) expresan que la concentración de glucosa puede medirse mediante un analizador de glucosa portátil (glucómetro). Estos aparatos proporcionan

unas concentraciones de glucosa en sangre racionalmente cerca a aquellas obtenidos con métodos de referencia. Los valores de glucosa en sangre obtenidos con el glucómetro, normalmente son más bajos que los valores de la química y de acuerdo con Pérez (2014) el glucómetro es una herramienta importante para obtener glicemias en poco tiempo, claro está que este tiene un margen de error por debajo de los resultados obtenidos en una química sanguínea, la medición de glicemia del paciente se realizó con glucómetro de uso humano.

Según Ahued et al. (2003), la presencia de células epiteliales en el examen general de orina nos podría indicar una lesión tubular, presuntiva de nefrosis; concordando con Eusebio et al (2003), quienes aseguran que cuando la orina es procedente de un animal con inflamación e infección del tracto urinario inferior, es característica la presencia de células epiteliales. En cuanto al parámetro leucocitos.

Según Gaw et al. (2015), la presencia de estos en el examen general de orina es sugestiva de inflamación aguda e infección urinaria, de acuerdo con Graff (2007) expresa que el aumento de leucocitos en la orina está asociado con procesos inflamatorios en el tracto urinario o en sus adyacencias. Históricamente, la glucosuria en pacientes con diabetes mellitus se consideró un factor importante que predispone al desarrollo de infección del tracto urinario.

De acuerdo con Patterson JE, Andriole VT 1997; no encontraron diferencias en el crecimiento de bacterias cultivadas en orina humana con y sin glucosa añadida, lo cual sugiere que la presencia de glucosa en la orina puede no ser el principal determinante de la predisposición a las infecciones del tracto urinario en los diabéticos. Sin embargo, Patterson JE, Andriole VT 1997, nos indican que los altos niveles de glucosa en la orina dificultan la función fagocítica de los leucocitos predisponiendo a la infección del tracto urinario.

De acuerdo con Senior 2007 y Westropp 2009 nos indican que las infecciones del tracto urinario, son más comunes en los perros, que en los gatos. En este sentido, se estima que aproximadamente un 10 a 14% de los perros llevados al veterinario presentan ITU en algún momento de su vida, conforme a Greene, 2008 el sexo se reconoce como un factor

predisponente, determinando que las hembras tengan un riesgo más alto de desarrollar ITU que los machos, lo que probablemente se deba tanto a diferencias anatómicas, así como, la ausencia de secreciones prostáticas (bacteriostáticas/bactericidas), disminuyen aún más las probabilidades de estas ITU.

De modo que Senior 2007 nos indica que suelen presentarse sucesos únicos, pero podría existir recurrencia si se presentan asociados a ciertos factores de riesgo, como anormalidades anatómicas o patologías de base, por ejemplo: diabetes mellitus, insuficiencia renal entre otras.

McGhie JA, Stayt J, Hosgood GL, 2014; nos sugieren que los cultivos de orina de rutina no son una herramienta de diagnóstico clínicamente útil en pacientes diabéticos, es necesario aclarar que las siguientes pruebas diagnósticas no se realizaron, por falta de recursos económicos por parte de los propietarios, lo cual no permitió realizar un diagnóstico definitivo adecuado.

De acuerdo con Osborne et al., 1995; Lees et al., 2005, La proteinuria se define como la cantidad anormalmente elevada de proteínas presente en la orina. Dichas proteínas pueden tener un origen prerrenal, renal o postrenal. Sin embargo, Delaney MP, Price C, Lamb EJ. (2008) nos indica que la acumulación de proteínas en cantidades anormales en la luz del túbulo renal puede provocar una reacción inflamatoria que, a su vez, contribuye a un daño intersticial estructural y a la expansión y progresión de enfermedad renal.

Teniendo en cuenta que L. Gil, 2021; Jacquie S., 2020 señalan que el riñón filtra en mayor cantidad la glucosa en el túbulo contorneado proximal, con una capacidad fija de reabsorción mencionada anteriormente como el umbral renal (180-270 mg/dL), cuando se exceden estos valores el riñón empieza filtrar glucosa y proteínas. Cabe aclarar que esta muestra fue tomada mediante micción espontánea.

En los resultados del hemograma presento leucocitosis y neutrofilia moderada según Melian y Pérez (2008) esto puede darse por las consecuencias de enfermedades concurrentes como la pancreatitis, o a infecciones secundarias que se dan por la inmunodepresión ocasionada

en el paciente, sin descartar que este cursando con una posible pancreatitis. De acuerdo con Manduteanu I (1992), El aumento de la unión del fibrinógeno produce hipersensibilidad al difosfato de adenosina. Las plaquetas de pacientes diabéticos muestran una mayor tendencia a adherirse al endotelio, promoviendo aún más el proceso de coagulación.

Conclusión

El paciente del presente caso clínico revisión de caso: Diabetes Mellitus en caninos en la Clínica Veterinaria Lasallista Hno. Octavio Martínez López, tuvo un diagnóstico prematuro de diabetes mellitus canina, debido a que no se realizaron pruebas diagnósticas como: Fructosamina, Hemoglobina glicosilada, Ecografía abdominal, Lipasa pancreática específica canina, curva de glicemia, cita con especialista; las cuales nos permitan brindar un diagnóstico definitivo al paciente.

El diagnóstico definitivo continúa en estudio, ya que por motivos económicos los propietarios retiraron al paciente de las instalaciones de la clínica veterinaria Lasallista Hno. Octavio Martínez López, y no volvieron a dar información del estado de salud del paciente.

No con solo tener una glicemia alta en sangre, es diagnóstico para diabetes mellitus canina, este valor de glicemia alta en sangre puede ser ocasionado por una pancreatitis, lo cual no permite que no funcionen bien las células beta que controlan la insulina.

Una inflamación o infección de tipo crónico, también puede provocar aumento de la glicemia alta en sangre, y provocar resistencia a la insulina.

Los posibles diagnósticos diferenciales para el paciente del presente caso clínico revisión de caso: Diabetes Mellitus en caninos en la Clínica Veterinaria Lasallista Hno. Octavio Martínez López, Pancreatitis, Neuropatía diabética, Hiperadrenocorticismos, Acromegalia, Insulinomas, Insuficiencia pancreática exocrina.

Referencias

- Alice L., Brian C., Lucy J. Davison, C. Canine, (2021). Diabetes Genetics. Department of Pathology and Pathogen Biology, Royal Veterinary College, Hatfield, UK. Wellcome Centre for Human Genetics. University of Oxford, Oxford, UK., Genetics of canine diabetes mellitus Phenotypes of disease.
- Abigail V., Kenneth J., Rebecka S., (2019). Effects of treatment with lispro and neutral protamine Hagedorn insulins on serum fructosamine and postprandial blood glucose concentrations in dogs with clinically well-controlled diabetes mellitus and postprandial hyperglycemia.
- Antonio, M., Francesca, D., Francesco, D., Marco, P., Roberto, C., Federico, F., (2018). Survival estimates and outcome predictors in dogs with newly diagnosed diabetes mellitus treated in a veterinary teaching hospital, *Veterinary Record*, 1 – 8.
- Alejandro, M. (2021) Fisiopatología de la Diabetes Mellitus en perros. Universidad Agraria de La Habana, Departamento de Clínica, Facultad de Medicina Veterinaria. *Revista Ciencia Universitaria*. (19).
- Alexander, J. y Galeano, R. (sf). Uso de dieta Barf para caninos con Diabetes Mellitus. Edu.co. Recuperado el 21 de noviembre de 2022.
- Álvarez-Linares, B., Ávila-Ramos, F., & López-Briones, S. (2019). Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus en perros. *Abanico veterinario*, 7 (1), 53–67.
- Azar, P. y Paula, S. (2022). Reporte de un caso de diabetes mellitus transitoria en caninos. <http://rid.unrn.edu.ar/handle/20.500.12049/8836>
- Richard W Nelson and Claudia E Reusch (sf). Animal Models of Disease Classification and etiology of diabetes in dogs and cats. Department of Medicine and Epidemiology, School of Veterinary Medicine. University of California, Davis, California 95616, USA Clinic for Small Animal Internal Medicine, Vetsuisse Faculty, University of Zürich, Zürich, Switzerland.
- Balmer, L., O’Leary, C. A., Menotti-Raymond, M., David, V., O’Brien, S., Penglis, B., Hendrickson, S., Reeves-Johnson, M., Gottlieb, S., Fleeman, L., Vankan, D., Rand, J., & Morahan, G. (2020). Mapping of diabetes susceptibility loci in a domestic cat breed with an unusually high incidence of diabetes mellitus. *Genes*, 11 (11), 1369. <https://doi.org/10.3390/genes11111369>
- Behrend, E., Holford, A., Lathan, P., Rucinsky, R. & Schulman, R. (2018). 2018 AAHA Diabetes Management Guidelines for Dogs and Cats*. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 54(1), 1-21. <https://doi.org/10.5326/jaaha-ms-6822>.

- Clark, M., & Hoenig, M. (2021). Feline comorbidities: Pathophysiology and management of the obese diabetic cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(7), 639–648. <https://doi.org/10.1177/1098612X211021540>
- Catchpole, BRistic, JM, Fleeman, LM y Davison, LJ (2019). Diabetes mellitus canina: ¿pueden los perros viejos enseñarnos nuevos trucos? *Diabetología*, 48 (10). <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1921-1>
- Christopher, M. M. (1995). Hematologic Complications of Diabetes Mellitus. *Veterinary Clinics of North America-small Animal Practice*, 25(3), 625-637. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(95\)50058-0](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(95)50058-0)
- Diabetes mellitus en perros, complicaciones y relación con otras hormonas. (Dakota del Norte). Affinity-petcare.com. Recuperado el 21 de noviembre de 2022, de <https://www.affinity-petcare.com/vetsandclinics/es/diabetes-mellitus-en-perros-complicaciones-y-relacion-con-otras-hormonas>
- Daza, G., & María, A. (2019). Prevalencia y factores asociados con diabetes mellitus tipo 2 en caninos de Medellín durante el 2020. <https://repository.ces.edu.co/handle/10946/4013>
- Dotsenko, R., Vashchyk, Y., Zakhariyev, A., Zemlianskyi, A., Seliukova, N., Glibova, K., & Kostyshyn, L.-M. (2022). Prevalence of internal diseases of dogs and cats: a retrospective analysis (1994–2014). *ScienceRise Biological Science*, 2(31), 8–12. <https://doi.org/10.15587/2519-8025.2022.260493>
- Eric J. Miller, Canine (2018). Diabetes Mellitus Associated Ocular Disease, Department of Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University, Columbus, OH, USA, *Elsevier*. 29 – 34.
- Eleonora, M., Chiara, C., Francesca, D., Gaia, C., Sara, C., Stefania G., Ignazio, D., Federico, F., (2019) Accuracy of a flash glucose monitoring system in dogs with diabetic ketoacidosis, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1 – 9, 23.
- Francesca, B., Luca, M., Francesco, D., Paolo, M., Oana, M., Sara C., Guido, L., Estefanía, G., Antonio M., Ugo, B., Federico F., (2019). Comparison of serum fructosamine and glycated hemoglobin values for assessment of glycemic control in dogs with diabetes mellitus.
- Francesca, B., Claudia, C., Silvia, T., Harry, S., Ignazio, D., Stefania, G., Federico, F., (2020). Comparison between a flash glucose monitoring system and a portable blood glucose meter for monitoring dogs with diabetes mellitus., *Journal of Veterinary Internal Medicine*.
- Fleeman, L., & Gostelow, R. (2020). Updates in feline diabetes mellitus and hypersomatotropism. The Veterinary Clinics of North America. *Small Animal Practice*, 50(5), 1085–1105. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.06.005>

- Fleeman Bvsc, L. y Rand, J. (2022). Diabetes Mellitus canina: *Estrategia nutricional*. Royalcanin.Es. <https://vetacademy.royalcanin.es/wp-content/uploads/2019/11/Cap-6-Diabetes>
- Fenn, J., Kenny, P. J., Scudder, C. J., Hazuchova, K., Gostelow, R., Fowkes, R. C., Forcada, Y., Church, D. B., & Niessen, S. J. M. (2021). Efficacy of hypophysectomy for the treatment of hypersomatotropism-induced diabetes mellitus in 68 cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(2), 823–833. <https://doi.org/10.1111/jvim.16080>
- Florian, K., Zeugswetter, Andrea Sellner., (sf). Flash glucose monitoring in diabetis dogs: a feasible method for evaluating glycemic control.
- Gregory F. Grauer. *Medición e interpretación de proteinuria y albuminuria* (2013) Manhattan, KS, Estados Unidos.
- Ioannis, L., Theodora K. Tsouloufi, Maria, K., Nectarios, S., (2020) Effect of anaemia and erythrocyte indices on canine glycated haemoglobin. *Veterinary Record*, 1- 4, 15.
- Jacque S. (2020). Diabetes mellitus in dogs and cats. *En Clinical Small Animal Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1002/9781119501237.ch12>
- Jardón, H., Samuel, G., Mondragón, V., Rosa, L., Bouda, J., (2007). Alteraciones en el hemograma y analitos bioquímicos selectos en perros diabéticos: estudio retrospectivo en 40 perros *Veterinaria México*, 38 (1), 55-62 Universidad Nacional Autónoma de México.
- Kieler, I. N., Osto, M., Hugentobler, L., Puetz, L., Gilbert, M. T. P., Hansen, T., Pedersen, O., Reusch, C. E., Zini, E., Lutz, T. A., & Bjørnvad, C. R. (2019). Diabetic cats have decreased gut microbial diversity and a lack of butyrate producing bacteria. *Scientific Reports*, 9(1), 4822. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41195-0>
- Kour, H., & Chhabra, S. (2021). Diabetes mellitus in canines: A concise review. *Thepharmajournal.com*. <https://www.thepharmajournal.com/archives/2021/vol10issue5/PartT/10-5-181-447.pdf>
- Kuzi, S., Mazaki-Tovi, M., Ahmad, W. A., Ovadia, Y., & Aroch, I. (2022). Clinical utility of serum fructosamine in long-term monitoring of diabetes mellitus in dogs. *The Veterinary Record*, e2236. <https://doi.org/10.1002/vetr.2236>
- Lia Segami C., Roberto Dávila F., Boris Lira M., (2021). Factores asociados a la obesidad en perros adultos de Lima, Perú *Rev Inv Vet*, 32(3): e20399 <https://dx.doi.org/10.15381/rivep.v32i3.20399>
- L. Gil Vicente. (2021). Diabetes Mellitus, su control y dispositivos de monitorización subcutánea en veterinaria. *Ucv.es*. Recuperado el 20 de noviembre de 2022, de

<https://riucv.ucv.es/bitstream/handle/20.500.12466/1820/LAIA%20PATRICIO%20EBRI%20TFG.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

- L.A. Gonder-Frederick, J.H. Grabman, J.A. Shepard, (2017). Diabetes Alert Dogs (DADs): An Assessment of Accuracy and Implications, *Diabetes Research and Clinical Practice*, doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.09.009>
- Linda, M., Fleeman.B., Wilson.J., Caroline S Mansfield, Paúl McGreevy, (sf). Epidemiological study of dogs with diabetes mellitus attending primary care Veterinary clinics in Australia
- Maryam M., Bonnie T, Chen G., Klearchos K., Papas, Peter W., Lindsey L., Paul S., Amir K., (sf). Canine Diabetes Mellitus as a Translational Model for Innovative Regenerative Medicine Approaches.
- Manoharan, S. A., & Hess, R. S. (2022). The odds of neoplasia in dogs with and without diabetes mellitus. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(2), 726–732. <https://doi.org/10.1111/jvim.16370>
- Morales Hernández, L. F., Urbano Caceres, E. X., Pulido Medellín, M. O., & Ramirez Lopez, L. X. (2022). Niveles de glucosa y fructosamina sérica como posibles indicadores de diabetes mellitus en caninos. *Revista de investigaciones veterinarias del Peru*, 33(1), e20539. <https://doi.org/10.15381/rivep.v33i1.20539>
- McGuire NC, Schulman R, Ridgway MD, Bollero G, (2002). Detection of occult urinary tract infections in dogs with diabetes mellitus. *J Am Anim Hosp Assoc*. 38(6):541-4. doi: 10.5326/0380541. PMID: 12428885.
- Nelson V, Downey A, Summers S, Shropshire S., (2023). Prevalence of signs of lower urinary tract disease and positive urine culture in dogs with diabetes mellitus: A retrospective study. *J Vet Intern Med*. Mar;37(2):550-555. doi: 10.1111/jvim.16634. Epub 2023 Jan 28. PMID: 36708199; PMCID: PMC10061181.
- Na-Yon Kim, Jaehoon An, Jae-Kyung Jeong, Sumin Ji, Sung-Hyun Hwang, Hong-Seok Lee, Myung-Chul Kim, Hyun-Wook Kim, Sungho Won, Yongbaek Kim, (2019). Evaluation of a human glycated hemoglobin test in canine diabetes mellitus Evaluation of a human glycated hemoglobin, *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 1–7.
- Pérez-López, L., Boronat, M., Melián, C., Brito-Casillas, Y., & Wägner, A. M. (2019). La obesidad felina y humana son problemas endocrinológicos que comparten complicaciones similares. [Clinvetpeqanim.com](https://www.clinvetpeqanim.com). <https://www.clinvetpeqanim.com/img/pdf/1476554886.pdf>
- Pamela, R; Romero, A; Cavilla, V., (2018). Desafíos en el tratamiento de la cetoacidosis diabética canina, Facultad de Ciencias Veterinarias -UNCPBA.

- Qiu, L. N. Y., Cai, S. V., Chan, D., & Hess, R. S. (2022). Seasonality and geography of diabetes mellitus in United States of America dogs. *PloS One*, 17(8), e0272297. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272297>
- Ramón E., María Esther Ocharán H., (2013). Farmacocinética de la insulina inhalable: *ADME* (absorción, distribución, metabolismo y excreción). 54 – 58.
- Rand, J. S. (2020). Diabetes Mellitus in Dogs and Cats. In D.S Bruyette (Ed.), *Clinical Small Animal Internal Medicine* (1st ed., pp. 93–102). John Wiley & Sons Inc
- Rigalleau, V., Monlun, M., Foussard, N., Blanco, L., & Mohammadi, K. (2021). Diagnóstico de diabetes. *EMC - Tratado de Medicina*, 25(2), 1–7. [https://doi.org/10.1016/s1636-5410\(21\)45110-x](https://doi.org/10.1016/s1636-5410(21)45110-x)
- S. Kapoor, D. R. Wadhwa, S. Kumar, and P. Sharma. (2020). Epidemiological study of canine diabetes mellitus in Palam valley of Himachal Pradesh and its complications. https://www.researchgate.net/publication/349917292_Epidemiological_study_of_canine_diabetes_mellitus_in_Palam_valley_of_Himachal_Pradesh_and_its_complications
- Sanz, C. R., Sevane, N., Pérez-Alenza, M. D., Valero-Lorenzo, M., & Dunner, S. (2021). Polymorphisms in canine immunoglobulin heavy chain gene cluster: a double-edged sword for diabetes mellitus in the dog. *Animal Genetics*, 52(3), 333–341. <https://doi.org/10.1111/age.13047>
- Van Bokhorst, K. L., Galac, S., Kooistra, H. S., Valtolina, C., Fracassi, F., Rosenberg, D., & Meij, B. P. (2021). Evaluation of hypophysectomy for treatment of hypersomatotropism in 25 cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(2), 834–842. <https://doi.org/10.1111/jvim.16047>
- Xenoulis, P. G., & Fracassi, F. (2022). Feline Comorbidities: Clinical perspective on diabetes mellitus and pancreatitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 24(7), 651–661. <https://doi.org/10.1177/1098612X221106355>
- Yoon, S., Fleeman, L. M., Wilson, B. J., Mansfield, C. S., & McGreevy, P. (2020). Epidemiological study of dogs with diabetes mellitus attending primary care veterinary clinics in Australia. *The Veterinary Record*, 187(3), e22. <https://doi.org/10.1136/vr.105467>
- Zeugswetter, F. K., Beer, R., & Schwendenwein, I. (2022). Evaluation of fructosamine concentration as an index marker for glycaemic control in diabetic dogs. *The Veterinary Record*, 190(2), e244. <https://doi.org/10.1002/vetr.244>