



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN**

**Diabetes mellitus en perros y gatos:**

**Abordaje diagnóstico, tratamiento y nuevas alternativas de manejo clínico**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
MÉDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA**

**PRESENTA**

**IVON YARELY SANTIAGO LÓPEZ**

**ASESOR: MVZ Carlos Lorenzo García Alcaraz**

**COASESOR: MVZ Especialista Gerardo Alberto Hernández Alberto**

**CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
 UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
 DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

FACULTAD DE ESTUDIOS  
 SUPERIORES-CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ  
 DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
 PRESENTE

ATN: LA. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA  
 Jefa del Departamento de Exámenes  
 Profesionales de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos **La Tesis:**

**Diabetes mellitus en perros y gatos: Abordaje diagnóstico, tratamiento y nuevas alternativas de manejo clínico**

Que presenta la pasante: **IVON YARELY SANTIAGO LÓPEZ**  
 Con número de cuenta: **30611851-5** para obtener el Título de **Médica Veterinaria Zootecnista**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

**ATENTAMENTE**  
**"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"**  
 Cuautitlán Izcalli, Méx. a 19 de septiembre de 2016.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	M.V.Z. Carlos Lorenzo Garcia Alcaraz	
<b>VOCAL</b>	M. en C. Gerardo Garza Malacara	
<b>SECRETARIO</b>	M. en C. Enrique Flores Gasca	
<b>1er SUPLENTE</b>	M. en C. Ignacio Carlos Rangel Rodríguez	
<b>2do SUPLENTE</b>	M.V.Z. José Felipe Morales Cabral	

NOTA: Los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).  
 En caso de que algún miembro del jurado no pueda asistir al examen profesional deberá dar aviso por anticipado al departamento.  
 (Art 127 REP)  
 IHM/ntm\*

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres Angelica y Ladislao por apoyarme durante este largo camino para poder lograr mis metas, por estar a mi lado durante todos los buenos y malos momentos y por impulsarme a seguir adelante.

A mis hermanos Leslie y Giovanni por estar a mi lado y acompañarme en todo momento.

A Fanny y Susana por compartir conmigo este largo camino por la universidad, por regalarme tantos años de amistad, aún nos falta más camino por recorrer, pero lograremos nuestros objetivos.

A mi asesor el MVZ Carlos Alcaraz por apoyarme en este proyecto y al equipo de médicos que laboran con él por enseñarme y dejarme aprender un poco de ellos.

A mi coasesor el MVZ Gerardo por apoyarme y brindarme la información necesaria para concluir mi trabajo.

## ÍNDICE

RESUMEN	7
INTRODUCCION	8
OBJETIVOS	9
CAPITULO 1. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL PÁNCREAS	10
CAPÍTULO 2. PANCREAS ENDOCRINO	
2.1 Insulina	11
2.2 Mecanismos de secreción de insulina	13
2.3 Déficit de insulina	15
2.4 Efectos de la hiperglucemia	15
2.5 Mecanismos compensadores	15
CAPÍTULO 3. ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS	18
3.1 Diabetes Mellitus tipo 1 (canina)	20
3.2 Diabetes Mellitus tipo 2 (canina)	20
3.4 Diabetes secundaria canina	21
3.5 ¿Diabetes Mellitus juvenil?	21
3.6 Diabetes Mellitus felina	22
3.7 Fisiopatología	24
3.8 Presentación	25
CAPÍTULO 4. ESTABLECIMIENTO DEL DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS	26
4.1 Anormalidades clinicopatológicas	26
CAPÍTULO 5. TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS	28
5.1 Agentes hipoglucemiantes orales	28
5.2 Insulinoterapia	30

CAPÍTULO 6. COMPLICACIONES DE LA INSULINOTERAPIA	39
6.1 Hipoglucemia sintomática y asintomática	39
6.2 Hipofosfatemia	39
6.3 Hipokalemia e hipomagnesemia	39
6.4 Sobredosis de insulina y contrarregulación de glucosa (fenómeno de somogyi)	39
6.5 Absorción inadecuada o deteriorada de insulina	40
6.6 Hiperglucemia del estrés	40
CAPÍTULO 7 TECNICAS PARA LA SUPERVISIÓN DEL CONTROL DIABETICO	41
7.1 Control de glucosa en sangre	41
7.2 Hemoglobina glucosilada	44
7.3 Concentración sérica de fructosamina	44
CAPÍTULO 8 MANEJO DIETÉTICO DE LA DIABETES MELLITUS CANINA	46
8.1 Fibra dietética	46
8.2 Carbohidratos, grasas y proteínas	46
8.3 Micronutrientes	47
8.4 Tipo de comida y plan de alimentación	47
8.5 Alimentos comerciales	49
CAPÍTULO 9 MANEJO DIETÉTICO DE LA DIABETES FELINA	50
9.1 Alimentos comerciales	51
CAPÍTULO 10 COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS	52
10.1 Nefropatía diabética	52
10.2 Neuropatía diabética	52
10.3 Cataratas	55
10.4 Uveítis inducida por el cristalino	57
10.5 Retinopatía diabética	58

10.6 Diabetes cetoacidótica (DCA)	58
10.7 Diabetes mellitus hiperosmolar (DMH)	60
10.8 Tratamiento en DCA y DMH	64
CASOS CLÍNICOS	68
DISCUSIÓN	77
CONCLUSIÓN	79
INDICE DE TABLAS Y FIGURAS	80
BIBLIOGRAFÍA	82

## RESUMEN

La diabetes mellitus es un síndrome caracterizado por hiperglucemia resultado de la deficiencia en la secreción de insulina o sensibilidad a la insulina en los tejidos diana. En medicina veterinaria la clasificación actual se trata de aplicar basados en la etiopatogenia y causas reales de la enfermedad y no basados en las causas que afectan el tratamiento.

- 1) Diabetes Mellitus tipo 1 (DMT1)
- 2) Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2)

Se presenta con mayor frecuencia en gatos y perros adultos con un pico de prevalencia entre los 7 y 9 años en perros y entre los 9 y 11 años en gatos. En perros afecta aproximadamente 2 veces más a hembras que a machos y en gatos se presenta con mayor frecuencia en machos castrados.

Algunos signos clínicos son poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida ponderal.

El tratamiento va enfocado a la administración de insulina y un plan dietético que tiene como fin controlar la glucosa postprandial.

## INTRODUCCION

El páncreas es una glándula relacionada con el duodeno, combina funciones endocrinas y exocrinas. La función endocrina se encarga de secretar al torrente sanguíneo hormonas como son glucagón (células  $\alpha$ ), insulina (células  $\beta$ ) y somatostatina.

Una disminución que afecte cualquiera de estas líneas celulares provoca finalmente un aumento o deficiencia de la hormona respectiva en la circulación.

En medicina veterinaria el sistema de clasificación de diabetes mellitus en insulino dependiente y no insulino dependiente fue adoptado en el siglo XX y como en medicina humana fue sustituido posteriormente por la terminología 1 y 2. La clasificación actual se trata de aplicar basados en la etiopatogenia y causas reales de la enfermedad y no basados en las causas que afectan el tratamiento. (Gilor, 2016)

Los antecedentes en casi todos los pacientes diabéticos comprenden los signos clásicos de polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida ponderal. En ocasiones, el propietario trae a su perro por una ceguera repentina causada por la formación de cataratas o un gato debido a debilidad de miembros posteriores y postura plantígrada (neuropatía diabética).

El diagnóstico se establece por la presencia de signos clínicos, medición de la concentración sanguínea de glucosa y glucosuria. El tratamiento va enfocado principalmente a la administración de insulina exógena y la elaboración de un plan dietético este con el objetivo de controlar la glucemia postprandial.

Las pruebas de diagnóstico de muestras de sangre para la fructosamina y hemoglobina glucosilada han proporcionado opciones adicionales para la monitorización de la glucemia.

El presente trabajo es una revisión bibliográfica sobre la clasificación de la enfermedad basado en etiología, así como de las nuevas alternativas en tratamiento y control de la diabetes. Se discutirán 2 casos clínicos en cuanto al manejo, tratamiento y evolución de cada paciente.

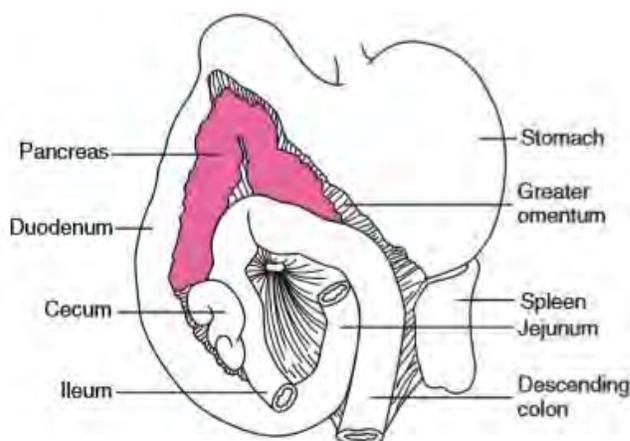
### **OBJETIVO(S)**

- Describir la fisiopatología de la diabetes mellitus en caninos y felinos, diagnóstico, manejo y tratamiento.
- Describir los tipos de insulina que se pueden utilizar en el tratamiento en diabetes mellitus.

## CAPÍTULO 1. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL PÁNCREAS

El páncreas es una glándula relacionada con el duodeno en la parte dorsal de la cavidad abdominal (*ver figura 1*). La función exocrina consiste en producir un jugo digestivo que contiene enzimas que desdoblan proteínas, carbohidratos y grasas. La porción endocrina del páncreas está formada por islotes de Langerhans, las cuales secretan hormonas que pasan directamente al torrente sanguíneo: glucagón de las células alfa; insulina de las células beta, y somatostatina de las células delta. (Frandsen, 1995)

El conducto pancreático principal (Wirsung) desemboca en el duodeno con el colédoco, o cerca de este, desde el hígado. Otro conducto accesorio (Santorini) también puede verter contenidos pancreáticos en el duodeno o corta distancia más allá del anterior. El aporte abundante de sangre procede de las arterias pancreaticoduodenales craneal y caudal, la primera de las cuales se ramifica a partir de la arteria celíaca, y la segunda a partir de la arteria mesentérica craneal. Las venas drenan en la arteria porta. La glándula está inervada por nervios tanto simpáticos como parasimpáticos. (Dyce, 2007)



*Figura 1*, Relación anatómica del páncreas con otros órganos abdominales (Washabau, 2013)

## CAPÍTULO 2. PANCREAS ENDOCRINO

### 2.1 INSULINA

La insulina es un polipéptido que contiene dos cadenas de aminoácidos enlazadas por puentes disulfuro. De una especie a otra se detectan diferencias pequeñas en la composición de aminoácidos de su molécula; estas casi no son suficientes para alterar o disminuir la actividad biológica de una insulina particular en una especie heteróloga, pero bastan para hacer que la insulina sea antigénica. (Ganong, 2013)

<b><i>Tabla.1. Acciones principales de la insulina</i></b>
<b>RAPIDA (SEGUNDOS)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mayor transporte de glucosa, aminoácidos y potasio en células sensibles a la insulina.</li></ul>
<b>INTERMEDIA (MINUTOS)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Estimulación de la síntesis de proteínas.</li><li>• Inhibición de la desintegración de proteínas.</li><li>• Activación de enzimas glucolíticas y la glucógeno sintasa.</li><li>• Inhibición de la fosforilasa y de enzimas gluconeogénicas.</li></ul>
<b>TARDIA (HORAS)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Aumento en la concentración de Mrna para las enzimas lipógenas y de otro tipo</li></ul>

*Tabla 1* Acciones principales de la insulina (Ganong, 2013)

La insulina desempeña una función primordial en el almacenamiento de la energía sobrante. Si el consumo de carbohidratos es excesivo este se depositaran principalmente como glucógeno en hígado y músculo (*ver tabla 2*). Si la cantidad de glucosa que entra en el hepatocito es superior a la que se puede depositar como glucógeno la insulina favorece la conversión de todo este exceso de glucosa en ácidos grasos, los cuales son empaquetados como triglicéridos dentro de lipoproteínas de baja densidad que son transportados por sangre al tejido adiposo y así depositarse finalmente como grasa. En cuanto a las proteínas, la insulina ejerce un efecto directo para que las células absorban más aminoácidos (valina, leucina, isoleucina, tirosina y fenilalanina) y los transformen en proteínas. La insulina comparte con la hormona del crecimiento la capacidad de incrementar la entrada de aminoácidos a la célula y aumenta la

traducción de ARN mensajero, es decir, la síntesis de nuevas proteínas. La insulina inhibe el catabolismo de proteínas, por lo que amortigua la velocidad de liberación de los aminoácidos de las células, sobre todo de las células musculares. (Guyton, 2006)

La glucosa no atraviesa la membrana plasmática de forma directa excepto en algunos tejidos, como el cerebro, hígado, hematíes y los leucocitos puesto que todos ellos deben tener acceso continuo a ella. La insulina se metaboliza sobre todo en el hígado y los riñones, y la semivida de la insulina es alrededor de 10 minutos. (Cunningham 2014)

***Tabla.2.Efectos de la insulina en diversos tejidos***

**TEJIDO ADIPOSO**

- Mayor penetración de glucosa en las células.
- Mayor síntesis de ácidos grasos.
- Incremento de la síntesis de fosfato de glicerol.
- Mayor depósito de triglicéridos.
- Activación de la lipoproteína lipasa.
- Inhibición de la lipasa sensible a hormonas.
- Mayor captación de potasio.

**MÚSCULO**

- Mayor penetración de glucosa en las células.
- Mayor síntesis de glucógeno.
- Incremento en la captación de aminoácidos.
- Mayor síntesis proteínica en los ribosomas.
- Mayor catabolismo de proteínas
- Menor liberación de aminoácidos gluconeogénicos.
- Mayor captación de cetonas.
- Mayor captación de potasio.

**HÍGADO**

- Menor cetogénesis.
- Mayor síntesis de proteínas.

- Mayor síntesis de lípidos.
- Disminuye la producción de glucosa por disminución de la gluconeogénesis, incremento de la síntesis de glucógeno y también de la glucólisis.

#### GENERALES

- Mayor crecimiento celular.

Tabla 2. Efectos de la insulina en diversos tejidos (Ganong, 2013)

## 2.2 MECANISMOS DE SECRECIÓN DE INSULINA

La insulina se sintetiza en el retículo endoplásmico rugoso de las células  $\beta$ ; y se transporta al aparato de Golgi, donde es “empacada” en gránulos con membrana, mismos que se desplazan a la membrana plasmática, por un proceso en el que intervienen microtúbulos y, por último, su contenido es expulsado por exocitosis (*ver figura 2*). Como paso siguiente, la hormona cruza la lámina basal de la célula  $\beta$  y el capilar vecino, con su endotelio fenestrado, hasta llegar a la corriente sanguínea. (Ganong, 2013)

Los transportadores de glucosa (GLUT) son una familia de proteínas muy similares que “abarcan” 12 veces la membrana celular y que dentro de la célula muestran sus terminaciones amino y carboxilo (*ver tabla 3*). (Ganong, 2013)

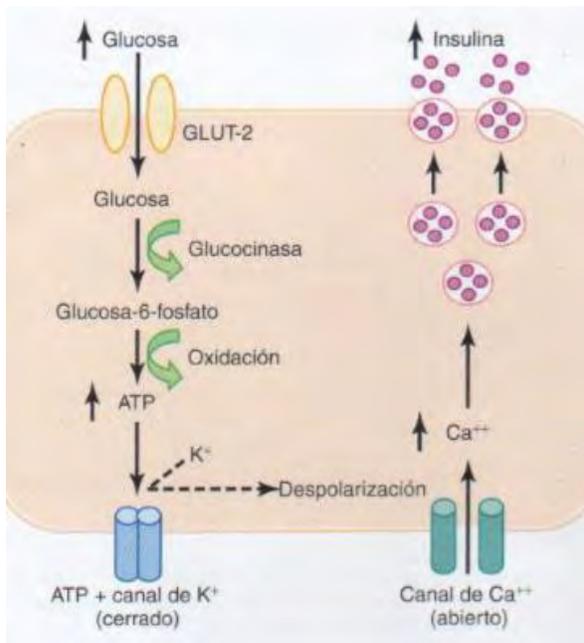


Figura 2, Mecanismos básicos de la estimulación de la secreción de insulina en las células beta del páncreas por la glucosa. GLUT transportador de glucosa (Guyton, 2006)

<b>Tabla 3. Transportadores de glucosa</b>			
	<b>FUNCIÓN</b>	<b>K<sub>m</sub> (Mm)<sup>a</sup></b>	<b>Sitios principales de expresión</b>
	<b>Transporte activo secundario (Cotransporte de Na<sup>1</sup> – Glucosa)</b>		
SGLT 1	Absorción de glucosa	0.1-1.0	Intestino delgado, túbulo renales
SGLT 2	Absorción de glucosa	1.6	Túbulo renales
	<b>Difusión facilitada</b>		
GLUT 1	Captación basal de glucosa	1-2	Placenta, barrera hematoencefálica, cerebro, eritrocitos, riñones, colon y otros órganos.
GLUT 2	Sensor de la glucosa por las células β ; salida desde células epiteliales intestinales y renales.	12-20	Células β de los islotes, hígado, células epiteliales del intestino delgado, riñones.
GLUT 3	Captación basal de glucosa	<1	Cerebro, placenta, riñones y otros órganos.
GLUT 4	Captación de glucosa estimulada por insulina	5	Miocardio, músculo estriado, tejido adiposo
GLUT 5	Transporte de fructosa	1-2	Yeyuno, semen
GLUT 6	Desconocido	-	Cerebro, bazo, leucocitos
GLUT 7	Transportador de glucosa 6-fosfato en el retículo endoplásmico	-	Hígado

Tabla 3. Transportador de glucosa en mamíferos. (Ganong, 2013)

### 2.3 DÉFICIT DE INSULINA

La enzima lipasa sensible a insulina de las células adiposas experimenta una activación, con lo cual se hidrolizan los triglicéridos almacenados liberándose grandes cantidades de ácidos grasos y de glicerol al torrente sanguíneo los cuales se transforman en la principal fuente de energía. (Guyton, 2006)

Con la falta de insulina se favorece la conversión hepática de ácidos grasos en fosfolípidos y colesterol, estos junto con el exceso de triglicéridos y lipoproteínas son liberados hacia sangre. La falta de insulina favorece la síntesis de ácido acetoacético en los hepatocitos, de los cuales una parte se convierte en ácido  $\beta$ - hidroxibutírico y acetona, estos se denominan cuerpos cetónicos y su exceso en los líquidos corporales se conoce como cetosis. (Guyton, 2006)

### 2.4 EFECTOS DE LA HIPERGLUCEMIA

Puede causar sinología (poliuria, polidipsia) consecuencia de la hiperosmolalidad de la sangre. Además de glucosuria ya que se ha rebasado la capacidad de los riñones para reabsorber la glucosa. La excreción de las moléculas de glucosa osmóticamente activas se acompaña de pérdida de grandes cantidades de agua (diuresis osmótica), lo cual activa los mecanismos que regulan el ingreso de agua y esto origina polidipsia. Por la orina se pierden cantidades importantes de sodio y potasio. (Ganong, 2013)

### 2.5 MECANISMOS COMPENSADORES

La hipoglucemia favorece la secreción de cuatro hormonas contrareguladoras: glucagón, adrenalina, hormona del crecimiento (somatostatina) y cortisol. El glucagón y la adrenalina favorecen la glucogenólisis, mientras la hormona de crecimiento reduce la utilización de glucosa en diversos tejidos periféricos y el cortisol tiene una acción similar. Si aumenta la concentración de adrenalina y glucagón en plasma, se invierte el decremento del valor de la glucosa plasmática, pero si ambos no se elevan, lo único que surge es un pequeño aumento compensador. (Ganong, 2013)

### *Hipoglucemia y respuesta contrarreguladora*

Cuando se presenta una disminución de la glucemia (aproximadamente 65 mg/Dl) el SNA y las hormonas contrarreguladoras (glucagón, epinefrina, hormona del crecimiento y cortisol) son estimuladas para restaurar el suministro adecuado de glucosa para el funcionamiento *cerebral* (ver tabla 5). El glucagón en respuesta a los niveles glucémicos declinantes activa la glucogenólisis y gluconeogénesis hepática, incrementando en minutos la producción de glucosa hepática. (Ver tabla 4)

La hipoglucemia suprime la producción de insulina, lo cual facilita la movilización de energía desde las reservas existentes (glucogenólisis, lipólisis), promueve gluconeogénesis y cetogénesis hepática, facilita la gluconeogénesis renal, y reduce la utilización de la glucosa por los tejidos insulino dependientes.

La respuesta adrenérgica (catecolaminas) cumple una función central en la recuperación de la hipoglucemia. La epinefrina estimula la glucogenólisis hepática y la gluconeogénesis heparrenal; moviliza los precursores gluconeogénicos (por ej., lactato, alanina y glicerol); e inhibe la utilización de glucosa por los tejidos insulinosensibles (por ej., musculo esquelético). El aumento prolongado del cortisol facilita la lipólisis, promueve el catabolismo proteico y la conversión de aminoácidos en glucosa por el hígado y riñón, y limita la utilización de la glucosa por los tejidos insulino dependientes. La hormona del crecimiento promueve lipólisis y antagoniza la acción de la insulina sobre la utilización de la glucosa en las células musculares.

<i>Tabla 4 Respuesta insulínica y contrarreguladora hormonal a la hipoglucemia</i>
<p><b>Insulina: secreción disminuida</b></p> <p>Estimulación reducida de células <math>\beta</math> por glucosa decreciente</p> <p>Inhibición de la secreción de insulina por sistema nervioso <math>\alpha</math>- adrenérgico y catecolaminas adrenomedulares</p>
<p><b>Glucagón: secreción aumentada</b></p> <p>Estimulación directa de células <math>\alpha</math> por glucosa decreciente</p> <p>Estimulación de la secreción de glucagón por sistema nervioso <math>\beta</math>- adrenérgico y catecolaminas adrenomedulares</p>
<p><b>Catecolaminas: secreción aumentada</b></p> <p>Estimulación directa del sistema nervioso simpático por la glucosa decreciente</p> <p>Secreción directa desde la medula adrenal en respuesta a la glucosa decreciente</p>
<p><b>ACTH y cortisol: secreción aumentada</b></p> <p>Estimulación directa de la secreción de ACTH pituitaria en respuesta a la glucosa decreciente</p> <p>Estimulación del eje pituitaria- adrenocortical por el sistema nervioso simpático</p>
<p><b>Hormona del crecimiento: secreción aumentada</b></p> <p>Estimulación directa de la hormona del crecimiento en respuesta a la glucosa decreciente</p>

Tabla 4. Feldman, 2004

<i>Tabla 5 Respuesta del sistema nervioso autónomo a la hipoglucemia</i>
<p><b>Efectos <math>\alpha</math> – adrenérgicos</b></p> <p>Inhibición de la secreción de insulina endógena</p> <p>Estimulación de la vasoconstricción periférica que causa incremento del flujo sanguíneo cerebral</p>
<p><b>Efectos <math>\beta</math> - adrenérgicos</b></p> <p>Estimulación de la glucogenólisis hepática y muscular</p> <p>Estimulación de la secreción de glucagón</p> <p>Estimulación de la lipólisis que genera ácidos grasos libres</p> <p>Deterioro de la captación de glucosa por el músculo</p> <p>Incremento del volumen minuto que causa aumento del flujo sanguíneo cerebral</p>
<p><b>Efectos de catecolaminas adrenomedulares</b></p> <p>Potenciación de los efectos <math>\alpha</math> y <math>\beta</math>- adrenérgicos</p>
<p><b>Efectos colinérgicos</b></p> <p>Estimulación de la secreción del polipéptido pancreático</p> <p>Aumento de la motilidad estomacal</p> <p>Sensación de hambre</p>

Tabla 5. Feldman, 2004

### CAPÍTULO 3. ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus es un síndrome caracterizado por hiperglucemia resultado de la deficiencia en la secreción de insulina o sensibilidad a la insulina en los tejidos diana. Las anomalías de secreción y acción de insulina pueden coexistir en un mismo individuo y puede ser imposible determinar la causa principal de hiperglucemia por lo tanto las manifestaciones clínicas y clínico patológicas no son indicativas de la causa de la enfermedad, pero sí de la fase y la gravedad.

Una nomenclatura actualizada de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) clasifica a la enfermedad basada en la etiología independientemente del proceso de la enfermedad subyacente. (*ver tabla 6*)

Tipo	Descripción abreviada de etiología
<b>1</b>	Destrucción de células $\beta$ , por lo general lleva a la deficiencia absoluta de insulina <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunomediada</li> <li>• Idiopática</li> </ul>
<b>2</b>	Etiología desconocida. Una combinación de efecto secretor de insulina con resistencia a la insulina (deficiencia relativa de insulina)
<b>otros</b>	Efectos monogenéticos de la función de las células $\beta$ MODY 1- 8: mutaciones en HNF-1 HNF-4, la glucoquinasa. Neonatal transitoria: mutaciones en ZAC/ HYAMI Permanentes neonatales: las mutaciones e KCNJ11 Defectos genéticos en la acción de insulina Enfermedades del páncreas exocrino Endocrinopatías: resistencia a la insulina (hipersomatotropismo, hipercortisolismo) Disminución de la secreción de insulina Infecciones Anticuerpos anti receptor de insulina
<b>Gestacional</b>	Un estado de aumento de la resistencia a la insulina superpuesta a un estado ya existente de disfunción o pérdida de células $\beta$
<b>Prediabetes</b>	Etapas intermedias en los procesos de la enfermedad de cualquiera de los tipos anteriores

Tabla 6. Clasificación de Diabetes según ADA

La diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) se caracteriza por la destrucción inmunomediada de las células  $\beta$ , los marcadores de la destrucción autoinmune incluyen autoanticuerpos de células  $\beta$  y autoanticuerpos frente a insulina. La progresión es rápida en jóvenes, mientras que en adultos progresa lentamente por lo que se puede confundir con DMT2 ya que la función de las células  $\beta$  es suficiente para prevenir cetoacidosis. Con el tiempo estos se vuelven dependientes de insulina.

La destrucción inmunomediada de los islotes se ha dividido conceptualmente en 6 estadios en pacientes humanos:

*Tabla 7. Estadios en el desarrollo de la diabetes mellitus inmunomediada en pacientes humanos*

<b>Estadio 1</b>	Susceptibilidad genética
<b>Estadio 2</b>	Evento disparador
<b>Estadio 3</b>	Autoinmunidad activa y secreción de insulina normal
<b>Estadio 4</b>	Autoinmunidad activa y secreción de insulina deteriorada
<b>Estadio 5</b>	Diabetes franca con secreción de insulina residual
<b>Estadio 6</b>	Diabetes franca con destrucción completa de células $\beta$

Tabla 7. Feldman, 2004

En la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) la patogénesis se caracteriza por una combinación en la alteración de la secreción y resistencia a la insulina. La mayoría de los pacientes presentan obesidad, pero a pesar de que esta cause insulinoresistencia no es la causa principal de la enfermedad.

En medicina veterinaria el sistema de clasificación de diabetes mellitus en insulino dependiente y no insulino dependiente fue adoptado en el siglo XX y como en medicina humana fue sustituido posteriormente por la terminología 1 y 2. La clasificación actual se trata de aplicar basados en la etiopatogenia y causas reales de la enfermedad y no basados en las causas que afectan el tratamiento. (Gilor, 2016)

### 3.1 DIABETES MELLITUS TIPO 1 (CANINA)

La DMT1 se caracteriza por hipoinsulinemia permanente sin aumento del péptido C, en respuesta a un secretagogo (glucosa, glucagón). Los perros son sensibles a la glucotoxicidad (daño estructural y funcional en células  $\beta$  y tejidos diana de la insulina causado por hiperglucemia crónica), y en su presencia pueden convertirse en hipoinsulinémicos y diabéticos a pesar de tener células  $\beta$  que anteriormente eran suficientes mantener la euglucemia. Los efectos perjudiciales de la glucotoxicidad pueden ser reversibles en las primeras etapas con un tratamiento para normalizar la concentración de glucosa en sangre. Las lesiones patológicas más comunes son disminución del número y tamaño de los islotes pancreáticos, degeneración hidrópica y disminución de la cantidad de células  $\beta$ . (Gilor, 2016)

Aunque el mecanismo exacto de la pérdida de células  $\beta$  no ha sido determinada ciertas asociaciones de razas sugieren un componente genético.

Riesgo alto de DM	Bajo riesgo de DM
<b>Terrier australiano</b>	Bóxer
<b>Samoyedo</b>	Golden retriever
<b>Schnauzer miniatura</b>	Pastor alemán
<b>Schnauzer estándar</b>	American pit bull terrier
<b>Caniche miniatura</b>	
<b>Fox terrier</b>	
<b>keeshond</b>	
<b>Lhasa apso</b>	
<b>Spitz finlandes</b>	

Tabla 8 Prevalencia de DM en distintas razas de perros (Huang, 2012)

### 3.2 DIABETES MELLITUS TIPO 2 (CANINA)

Los perros obesos muestran evidencia de resistencia a la insulina, pero lo pueden compensar adecuadamente mediante el aumento de secreción de insulina (Gilor, 2016). La medición de la concentración plasmática del péptido C, durante la prueba de respuesta de insulina, también sugiere la presencia de cierta continuidad funcional celular  $\beta$  en un pequeño porcentaje de perros

diabéticos. El péptido C, es el conector presente en la molécula proinsulina y que es secretado hacia la circulación en concentraciones equimolares con la insulina. El aumento en concentración plasmática en perros sugiere, ya sea una forma grave de diabetes mellitus tipo 2 o una función residual de célula  $\beta$  en animales con diabetes mellitus tipo 1. (Feldman, 2004)

### 3.4 DIABETES SECUNDARIA CANINA

Se caracteriza por intolerancia a carbohidratos secundaria a medicaciones o condiciones antagónicas de la insulina concurrentes (Catchpole, 2005). Los ejemplos incluyen la perra en diestro y el gato tratado con acetato de megestrol (progesterona). Las perras gerontes en ocasiones desarrollan diabetes mellitus durante el diestro o la gestación presumiblemente como resultado del antagonismo de la insulina inducido por la progesterona. (Feldman, 2004)

El aumento de la exposición a la progesterona ya sea durante la gestación, diestro o como consecuencia a la administración exógena, estimula a la glándula mamaria para la producción de la hormona de crecimiento (GH) y así liberarla a la circulación, este aumento conduce a la resistencia a la insulina. (Gilor, 2016)

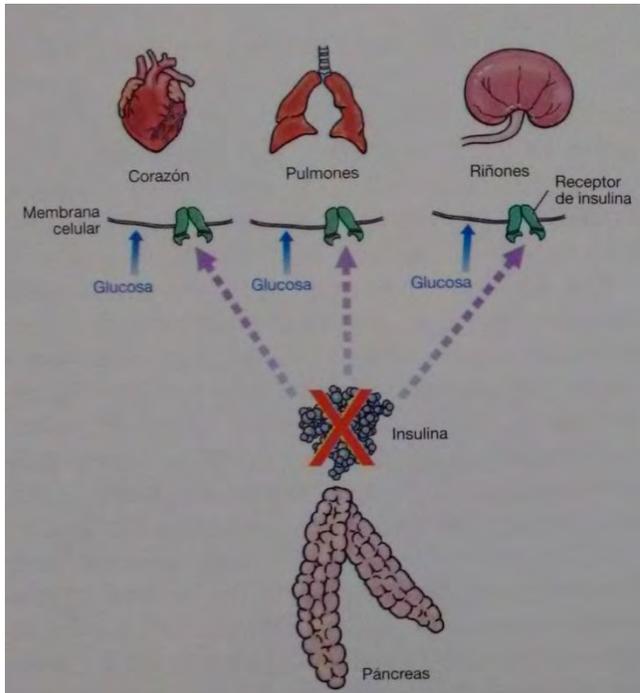
El estado diabético puede resolver una vez que la progesteronemia declina hacia los niveles del anestro o puede persistir y requerirse insulino terapia de por vida. Los perros que llegan a remisión al final del diestro y no son esterilizados son propensos a convertirse en diabéticos.

### 3.5 ¿DIABETES MELLITUS JUVENIL?

Al igual que la diabetes mellitus neonatal en seres humanos, ninguno de los casos reportados en perros basados en histopatología es autoinmune, las lesiones descritas de los islotes pancreáticos incluyen atrofia, aplasia, hipoplasia o inflamación del páncreas exocrino. (Gilor, 2016)

### 3.6 DIABETES MELLITUS FELINA

La diabetes tipo 1 (DMT1) rara vez se describe en gatos, y se debe a una destrucción inmunomediada de células  $\beta$ .



*Figura 3* Diabetes mellitus tipo 1, la falta de producción de insulina genera una reducción del número de transportadores para glucosa en la membrana plasmática (GLUT). Menos GLUT significa que la glucosa tiene una menor capacidad para ingresar a la célula. (Susan Little, 2014)

La mayoría de los gatos presentan DMT2, caracterizado por la disfunción de las células  $\beta$  y la resistencia periférica a la insulina.

Se han identificado varias causas de la resistencia periférica a la insulina:

- Obesidad
- Dieta
- Administración de glucocorticoides o progestágenos
- Pancreatitis crónica
- Hipertiroidismo
- Hiperadrenocorticismo
- Acromegalia

La pérdida directa de células  $\beta$  puede ser secundaria a la deposición amiloide crónica o pancreatitis, pero no causa diabetes; en cambio, las condiciones que conducen a la pérdida de

células  $\beta$  pueden aumentar la susceptibilidad a diabetes cuando se enfrentan a la resistencia periférica a la insulina.

Normalmente la diabetes se diagnostica cuando la glucosa está por encima del umbral renal causando poliuria y polidipsia, estos asociados con la concentración de glucosa en sangre de 14 a 16 mmol / L (234-288)mg/dL) o superior.

En humanos presenta una etiología compleja causada por una combinación de factores genéticos, interacción medioambiental y existe un riesgo con el envejecimiento.

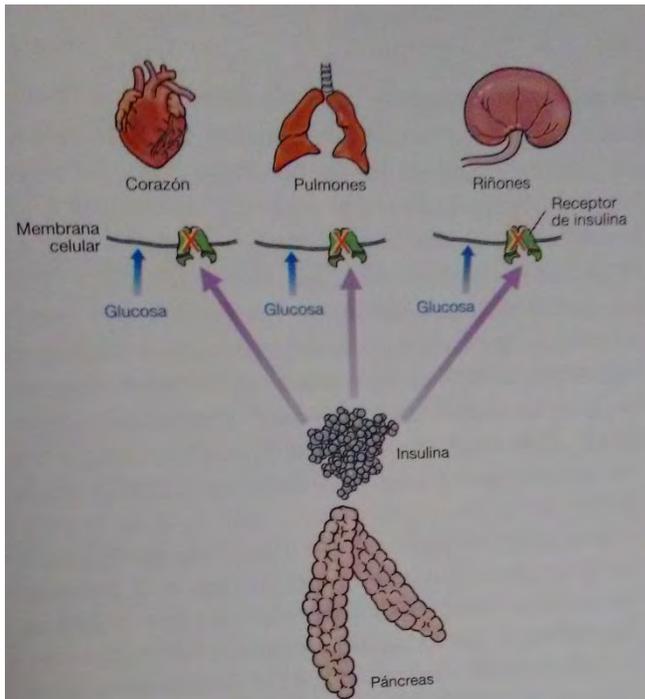
La clave para entender la DMT2 es reconocer que los individuos normales responden a la necesidad de insulina y sufren hipertrofia e hiperplasia para satisfacer las mayores necesidades de insulina.

La obesidad causa resistencia a la insulina a través de una variedad de mecanismos, incluyendo cambios en las hormonas secretadas por adipocitos a través de mediadores inflamatorios sistémicos. La inflamación desencadenada por autoinmunidad ha sido conocida como el panel en la diabetes tipo 1 pero también hay evidencia de inflamación en la tipo 2. Los islotes pancreáticos en la diabetes tipo 2 exhiben infiltración de células inflamatorias, expresión de citoquinas y fibrosis (inflamación crónica). La obesidad está asociada con cambios en proteínas inflamatorias incluyendo citoquinas tales como FNT (Factor de necrosis tumoral), interleucinas, proteínas de fase aguda (proteína C reactiva, Haptoglobina, fibrinógeno).

Las células  $\beta$  secretan citoquinas (Interleucina- 1) que inicia la cascada inflamatoria en respuesta a la sobrecarga de nutrientes, estas pueden afectar su función y desencadenar apoptosis.

Aunque la obesidad es la causa más común de resistencia a la insulina que conduce al aumento de los requerimientos de insulina, se han documentado otras causas como son la acromegalia (Hipersomatotropismo) que resulta en el incremento de la secreción de la hormona del crecimiento por un tumor pituitario. Los gatos con acromegalia tienen evidencia de hiperplasia de células  $\beta$ .

### 3.7 FISIOPATOLOGIA



*Figura 4.* La diabetes mellitus de tipo 2 se inicia con la resistencia insulínica. Los procesos llevados a cabo en los receptores de insulina no funcionan de forma apropiada, de manera tal que se forma una menor cantidad de transportadores de glucosa de la membrana plasmática (GLUT). Menos GLUT significa que la glucosa es menos capaz de ingresar a la célula, en un primer momento, el cuerpo responde produciendo más insulina. La hiperfunción crónica de las células beta contribuye a su eventual insuficiencia y su incapacidad para secretar suficiente cantidad de insulina. (Susan Little, 2014)

La diabetes mellitus se debe a la deficiencia relativa o absoluta de secreción de insulina por las células  $\beta$ . La deficiencia de insulina, a su vez, causa menor empleo tisular de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos, acelera la glucogenólisis y gluconeogénesis hepáticas, y acumula glucosa en la circulación, lo que promueve hiperglucemia. La glucosa obtenida a partir de la dieta también se acumula en la circulación. A medida que incrementa la concentración sanguínea de glucosa, es superada la capacidad de las células tubulares renales para reabsorber la glucosa desde el ultrafiltrado glomerular, con la resultante glucosuria. En los perros, esto típicamente ocurre siempre que la concentración sanguínea de glucosa supera los 180 a 220 mg/Dl. El umbral para la resorción de la glucosa parece ser más variable en felinos, con un rango de 200 a 280 mg/Dl. La glucosuria crea diuresis osmótica, que lleva a la poliuria. La polidipsia compensatoria previene la deshidratación. El menor uso periférico de la glucosa ingerida conduce a la pérdida ponderal cuando el cuerpo intenta compensar la “inanición” que percibe.

La interacción del “centro de saciedad” en la región ventromedial del hipotálamo, con el “centro de alimentación”, en la región lateral de aquel, es responsable por el control de la cantidad de alimento ingerido. El centro de alimentación, encargado de evocar el comportamiento de

ingesta, funciona de manera crónica pero puede ser inhibido temporalmente por el centro de la saciedad, luego de la ingestión del alimento. La cantidad de glucosa que ingresa en las células del centro de saciedad afecta en forma directa la sensación de hambre; a mayor cantidad de glucosa en estas células, menor es la sensación de hambre y viceversa. La capacidad de la glucosa para ingresar en las células del centro de saciedad esta mediada por la insulina. En los diabéticos con deficiencia relativa o absoluta de insulina, la glucosa no ingresa en el centro de la saciedad, y por ende no se inhibe el centro de alimentación. De este modo, el paciente se vuelve polifágico a pesar de la hiperglucemia.

Los cuatro signos clásicos de la diabetes mellitus son poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida ponderal. (Ettinger, 2007)

### 3.8 PRESENTACIÓN

La diabetes mellitus es frecuente en perros y gatos adultos con un pico de prevalencia entre los 7 y 9 años de edad en los perros y entre los 9 y 11 años en los gatos. La diabetes juvenil surge en los perros y gatos menores de 1 año de edad y es poco frecuente. En los perros afecta aproximadamente 2 veces más a las hembras que a los machos, mientras que a los gatos, la diabetes mellitus se presenta predominantemente en machos castrados. (Ettinger, 2007)

## CAPÍTULO 4. ESTABLECIMIENTO DEL DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS

El diagnóstico de la diabetes mellitus requiere la presencia de los signos clínicos apropiados (poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida ponderal) y documentación de hiperglucemia y glucosuria basales persistentes. La medición de la concentración sanguínea de glucosa con un dispositivo portátil y la documentación de glucosuria con tiras reactivas permiten la rápida confirmación de la diabetes mellitus. La documentación concurrente de cetonuria establece un diagnóstico de cetosis o cetoacidosis diabética.

### 4.1 ANORMALIDADES CLINICOPATOLÓGICAS

#### *Hemograma:*

Los resultados del hemograma completo por lo usual son normales en el animal diabético no complicado. Puede haber eritrocitosis leve si está deshidratado. La elevación del recuento de glóbulos blancos puede estar causada por un proceso infeccioso o inflamación marcada en especial si hay pancreatitis subyacente. (Feldman, 2004)

#### *Panel de bioquímica sérica:*

Las anormalidades más corrientes son el aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) y fosfatasa alcalina (FA) e hipercolesterolemia. El incremento de las actividades enzimáticas hepáticas por lo usual es leve y es una secuela de la lipidosis hepática.

Si la FA es mayor de 500 UI/L se debe pensar en hiperadrenocorticismo, en especial si se encuentran otras anormalidades compatibles. La ALT mayor de 500 UI/L sugiere hepatopatía diferente de la lipidosis. El aumento de la concentración sérica de bilirrubina total debe generar sospechas de obstrucción biliar extrahepática, causada por pancreatitis concurrente.

Una elevación de urea y creatinina se puede deber a una falla renal primaria o a uremia prerrenal secundaria a deshidratación. La falla renal primaria como resultado de la glomerulosclerosis, un daño específicamente relacionado con la hiperglucemia. (Feldman, 2004)

### *Urianálisis:*

Las anormalidades identificadas en el análisis de orina compatibles con diabetes mellitus incluyen glucosuria, cetonuria, proteinuria y bacteriuria, acompañada o no con piuria y hematuria. El perro diabético no complicado suele tener glucosuria sin cetonuria. Si las cetonas se presentan en grandes cantidades, sobre todo en un paciente con signos morbosos sistémicos (por ej., letargia, vómito, diarrea o deshidratación), se realiza el diagnóstico de CAD y el paciente debe ser tratado adecuadamente.

A pesar de la poliuria y polidipsia, la densidad típicamente varía de 1.025 a 1.035 en los perros diabéticos no tratados en parte debido a la gran cantidad de glucosa en la orina. Como regla general, una glucosuria de 2% y 4+, según lo medido con tiras reactivas, aumentará la densidad 0,008 a 0,010 cuando se mide con un refractómetro. Por lo tanto, la identificación de una densidad menor de 1.020 en combinación con glucosuria del 2% sugiere un proceso concurrente que cursa con poliuria y polidipsia, en particular hiperadrenocorticismismo o insuficiencia renal.

La proteinuria puede ser el resultado de infección urinaria o daño glomerular secundario a disrupción de la membrana basal. (Feldman, 2004)

## CAPÍTULO 5. TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

### *Objetivos terapéuticos:*

La meta primaria de la terapia es eliminar los signos observados por el propietario, que son secundarios a la hiperglucemia y glucosuria.

Si bien resulta meritorio intentar normalizar la concentración sanguínea de glucosa, el veterinario también debe estar atento para prevenir el desarrollo de hipoglucemia, una complicación terapéutica seria y potencialmente fatal.

### 5.1 AGENTES HIPOGLUCEMIANTES ORALES

Requieren cierto número de células  $\beta$  funcionales, algunos fármacos provocan la lenta absorción intestinal de glucosa y otros aumentan la sensibilidad de glucosa en los tejidos.

- Sulfonilureas

Se unen a las ATPasas de las células  $\beta$ , cierran los canales de K, produciendo la apertura de los canales de calcio estimulando así la liberación de insulina. Requieren la presencia de células  $\beta$  funcionales. La respuesta al tratamiento puede ser variable y depende en gran parte al número de células funcionales y el estado de las células  $\beta$  en respuesta a la hiperglucemia crónica:

Agotamiento de las células  $\beta$ , que se refiere a las células cuyas reservas de insulina se agotan temporalmente secundaria a una excesiva secreción de insulina, la desensibilización de células  $\beta$  son refractarias de manera temporal a la estimulación de glucosa. Ambas son reversibles si la célula afectada es descansada por periodos de control glucémico. Sin embargo, si las células  $\beta$  experimentan glucotoxicidad están en estados variables de irreversible daño celular.

Además de estimular la síntesis de insulina y secreción, también hay evidencia de que las sulfonilureas actúan independientemente de las células  $\beta$  mediante sensibilización de los tejidos a la insulina, a través de la limitación de síntesis de glucosa hepática y disminuyen la depuración de insulina por el hígado.

En contraste con la primera generación, los fármacos de segunda generación tienen una mayor afinidad por los receptores pancreáticos de células  $\beta$  y son por lo tanto más potentes. Esta unión

aumentada permite regímenes de dosis menos frecuentes. La glipizida ha sido el más comúnmente prescrito en gatos. Los regímenes de dosificación indicados comienzan en 2.5 mg por vía oral dos veces al día, si no se observan efectos adversos se debe realizar control glucémico. La dosis se puede aumentar hasta 5 mg por vía oral dos veces al día. Si se encuentran anomalías enzimáticas a nivel hepático, se debe interrumpir la glipizida, puede reiniciarse a una dosis más baja si los niveles de enzimas hepáticas han mejorado. (Palm, 2013)

- Meglitinidas

Se unen a las ATPasas de las células  $\beta$  induciendo la secreción de la insulina, se unen en sitios independientes a los de las sulfonilureas permitiendo así el uso de ambos.

- Biguanida

No afecta la función de las células  $\beta$  funcionales, aumenta la respuesta hepática y periférica de tejidos a insulina, por lo tanto, debe haber insulina.

Aumenta la sensibilidad a la insulina, disminuye la gluconeogénesis hepática y aumenta la captación de glucosa en células musculares.

Metformina es la que ha tenido mejores resultados, la dosis va de 25 a 50 mg/gato dos veces al día.

Hay que tener precaución en gatos con filtración glomerular anormal, ya que el medicamento se excreta por riñón. (Palm, 2013)

- Tiazolidinedionas

Son agentes sensibilizadores de la insulina que actúan para amplificar el sistema hepático, muscular y las respuestas al tejido adiposo a la insulina a través de la unión al proliferador de peroxisoma-receptor- $\gamma$  activado. Esto resulta en la disminución de los niveles de glucosa en sangre. Pioglitazona y rosiglitazona son los más comúnmente usados. La troglitazona fue retirada ya que produce hepatitis en gatos y la absorción fue pobre.

La darglitazona a 2 mg/ kg una vez al día mejora la sensibilización de tejidos periféricos a insulina, pero no mejora la secreción de insulina. (Palm , 2013)

## 5.2 INSULINOTERAPIA

La insulina es sin duda la hormona más importante implicada en la homeostasis de la glucosa y es el pilar del tratamiento a largo plazo para caninos y felinos diabéticos.

Las insulinas de mantenimiento contienen aditivos o modificaciones para aumentar la duración de la acción, y su concentración puede variar, por lo que es imperativo el uso de jeringas compatibles con la dosificación.

### **ACCIÓN INTERMEDIA**

NPH (Neutral Protamine Hagerdorn)

Obtenida por tecnología del ADN recombinante de *Saccharomyces cerevisiae*.

Administración únicamente subcutánea.

Concentración: 100 UI/ml

Se produce mediante la adición de zinc y protamina a la insulina soluble. El zinc provoca la formación de hexámeros de insulina, mientras que la protamina se une a las moléculas de insulina, estos se disocian lentamente de la insulina, lo que aumenta la duración de la acción.

El efecto hipoglucemiante se produce cuando se une a los receptores de insulina, facilitando la absorción de la glucosa e inhibiendo simultáneamente la producción hepática de glucosa. La acción inicia a la hora y media, presentándose el efecto máximo entre las 4 y 12 horas siguientes a la administración, con una duración aproximada de 24 horas.

Dosis:

La dosis inicial es de 0.25 a 0.4 UI/kg dos veces al día en perros, no es un tratamiento de elección en gatos su acción es de corta duración



Figura 5

## CANINSULIN

Insulina de origen porcino que se presenta como una mezcla del 65% de insulina-zinc en forma cristalina y del 35% en forma amorfa. 40 UI/ml

Presentación veterinaria 40 UI/ml

Administración subcutánea.

- Perro: la terapia de insulina se inicia con la dosis inicial de 0,5 – 1 UI/kg de peso una vez al día. Con el objetivo de reducir el riesgo de hipoglucemia, se recomienda administrar la dosis más baja dentro del intervalo de dosis inicial. En algunos perros la duración de la acción de la insulina puede requerir que el tratamiento se administre dos veces al día (0.25 UI/kg). En perros tratados una vez al día, la segunda comida se hace habitualmente en el momento de máximo efecto de la insulina (aproximadamente 7,5 horas después). En perros tratados dos veces al día, la comida coincide con la administración de Caninsulin. Cada comida debe hacerse todos los días a la misma hora.

- Gato: La dosis de partida es de 1 o 2 UI por inyección según la línea base de la concentración de glucosa en sangre. Los gatos precisan dos administraciones al día.

Concentración de glucosa en sangre	Dosis de partida por gato
<20 mmol/l o < 3,6 g/l (<360 mg/dl)	1 UI dos veces al día
≥20 mmol/l o 3,6 g/l (≥ 360 mg/dl)	2 UI dos veces al día

La dosis inicial no debe ser superior a 2 UI por inyección.

Caninsulin contiene una insulina cuya acción es de duración intermedia, al estar compuesta por un 35% de fracción amorfa, que produce sus efectos alrededor de las 3 horas tras su inyección y durante 6 – 8 horas y un 65% de fracción cristalina, más lenta, cuyo efecto máximo se produce a las 7 – 12 horas y dura alrededor de 16 – 24 horas.

En perros diabéticos tras la administración subcutánea, la acción sobre las concentraciones plasmáticas de glucosa alcanza los máximos alrededor de las 4-8 horas después de la administración y se mantiene durante 14-24 horas. En gatos diabéticos, la administración subcutánea, alcanza los máximos alrededor de las 4 – 6 horas y se mantiene durante 8-12 horas después de la inyección.



Figura 6

## ACCIÓN PROLONGADA

PZI

Presentación 40 UI/kg (ProZinc)

Como NPH, PZI aumenta la duración de la acción a través de la adición a protamina y zinc, pero esta contiene una concentración superior de protamina.

Dosis: 0.2 – 0.7 UI/kg dos veces al día en gatos, 0.25- 0.5 UI/kg dos veces al día en perros.

## GLARGINA

Se obtiene por tecnología ADN recombinante de *Escherichia Coli*.

Presentación 100 UI/ml

Administración únicamente subcutánea.

Análogo de la insulina humana diseñado para que tenga baja solubilidad a un pH neutro. Tras su administración en el tejido subcutáneo, la solución ácida (pH 4) es neutralizada, dando lugar a la formación de microprecipitados a partir de los cuales se libera continuamente pequeñas cantidades de insulina glargina, proporcionando un perfil de concentración/tiempo sin pico con una duración de acción prolongada, administrada una vez al día alcanza niveles de estado estacionario 2-4 días después de la primera dosis.

Dosis: 0.25 a 0.5 UI/kg dos veces al día en perros y gatos.

## DETERMIR

Obtenida por tecnología del ADN recombinante de *Saccharomyces cerevisiae*.

Administración subcutánea.

Análogo de insulina soluble de acción prolongada, se utiliza como insulina basal. El efecto hipoglucemiante se debe a que facilita la absorción de la glucosa al unirse a los receptores de insulina en las células musculares y adiposas y a que inhibe al mismo tiempo la producción hepática de glucosa. La concentración máxima en suero se alcanza entre 6 y 8 horas después de la administración. Si se administra dos veces diarias, la estabilización de la concentración en suero se alcanza después de la administración de 2-3 dosis.

Dosis: 0.25 – 0.5 UI/kg dos veces al día en gatos, y 0.1 UI/kg dos veces al día en perros.

## ACCIÓN PROLONGADA

GLARGINA

NOMBRE COMERCIAL: LANTUS



DETEMIR  
NOMBRE COMERCIAL:  
LEVEMIR



Figura 7

## ACCIÓN RÁPIDA

### LISPRO

Se obtiene por tecnología ADN recombinante de *Escherichia Coli*.

Administración subcutánea o por bomba de perfusión subcutánea continua y aunque no es recomendable puede administrarse por vía intramuscular. Cuando sea necesario se puede administrar vía intravenosa, por ejemplo, para controlar los niveles de glucosa en sangre durante una cetoacidosis.

La insulina lispro tiene un comienzo de acción rápido (aproximadamente 15 minutos), lo que permite administrarla más cercana a las comidas (desde cero a 15 minutos de una comida) cuando se compara con insulina regular (30 a 45 minutos antes). Los efectos se inician rápidamente y tienen una duración de acción más corta (2 a 5 horas) cuando se comparan con insulina regular.

### ASPART

Obtenida por tecnología de ADN recombinante de *Saccharomyces cerevisiae*.

Administración subcutánea o intravenosa.

Cuando se administra por vía subcutánea, la acción se inicia a los 10 o 20 minutos de la inyección. El efecto máximo se alcanza entre 1 y 3 horas después de la inyección. La duración de acción es de 3 a 5 horas.

## GLULISINA

Obtenida por tecnología de ADN recombinante en *Escherichia coli*.

Administración subcutánea o intravenosa.

Cuando se administra por vía subcutánea, la actividad reductora de glucosa inicia a los 10-20 minutos. Después de la administración intravenosa, se observa un inicio rápido y una duración de acción más corta, así como un mayor pico de respuesta en comparación con la administración subcutánea. Una unidad de insulina glulisina tiene la misma actividad reductora de glucosa que una unidad de insulina humana regular.



Figura 8

## INSULINAS DE NUEVA GENERACIÓN

### TRESIBA

1 ml de solución contiene 100 unidades de insulina degludec.

Obtenida en *Saccharomyces cerevisiae* por tecnología de ADN recombinante.

La insulina degludec (IDeg) es un nuevo análogo de insulina ultralargo con dosificación una vez al día, creada con la adición de un ligando de ácido graso a la cadena beta de insulina humana biosintética desB30, en la posición Lys29. En la presencia de zinc y fenol (formulación en pluma), la cadena lateral permite autoasociación de la insulina para formar dihexámeros estables y solubles.



Figura 9

Tras la inyección subcutánea, se forman multihexámeros solubles y estables que crean un depósito de insulina en el tejido subcutáneo. Los monómeros de insulina degludec se separan gradualmente de los multihexámeros, dando como resultado un paso lento y continuo de insulina degludec a la circulación. La concentración en suero en estado estacionario se alcanza a los 2–3 días de la administración diaria.

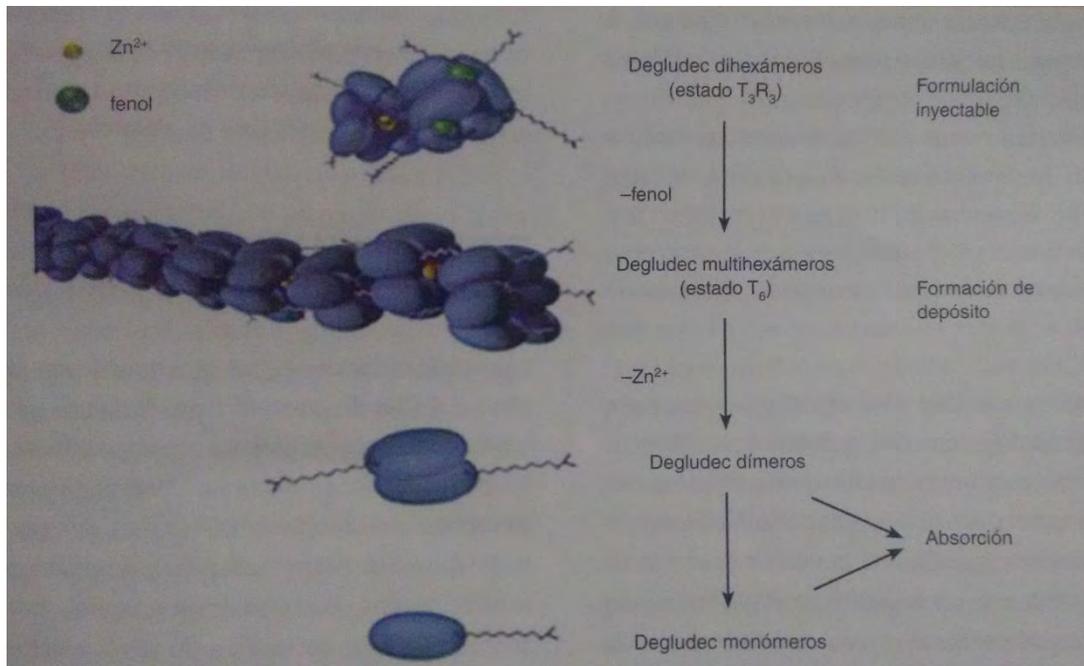


Figura 10 Método de protracción de degludec; en presencia de fenol esta insulina existe en la conformación  $T_3R_3$ , permitiendo la formación de dihexámeros estables. Cuando se administra IDeg, el fenol se disipa rápidamente, permitiendo al IDeg tomar la conformación de  $T_6$ , ambos polos abiertos, así esta insulina puede formar cadenas de multihexameros. Estos por su tamaño no pueden entrar a la circulación y se depositan en espacio subcutáneo. Posteriormente, el zinc se disocia lentamente e las cadenas, permitiendo la liberación de dímeros y monómeros de insulina que entran a la circulación lentamente. Los monómeros circulan unidos a albumina y posteriormente se unen a su receptor permitiendo la señalización habitual. Las cadenas de ácidos grasos se unen de manera reversible con albumina, esto como mecanismo de protracción adicional, contribuyendo a una reducción en la variabilidad en la tasa de absorción. (Mehta, 2015)

## RYZODEG

Obtenida en *Saccharomyces cerevisiae* por tecnología de ADN recombinante.

1 ml de solución contiene 100 unidades de insulina degludec/insulina aspart\* en una proporción 70/30.

Ryzodeg es una insulina soluble compuesta por la insulina degludec basal y la insulina aspart prandial de acción rápida.

El componente basal de Ryzodeg (insulina degludec) forma multihexameros solubles cuando se inyecta por vía subcutánea, dando lugar a la formación de un depósito desde el que se absorbe

a la circulación esta insulina de forma continuada y lenta, produciendo un efecto hipoglucemiante plano y estable. Este efecto se mantiene en la coformulación con insulina aspart y no interfiere con los monómeros de insulina aspart de acción rápida.

Ryzodeg tiene un inicio de acción rápido que ocurre tan pronto como se administra la inyección que cubre la comida, mientras que el componente basal tiene un perfil de acción plano y estable que proporciona una cobertura continua de las necesidades de insulina basal. La duración de la acción de una sola dosis de Ryzodeg es superior a 24 horas.

El perfil farmacocinético de la insulina aspart aparece 14 minutos después de la inyección, con una concentración máxima tras 72 minutos.



Figura 10

## CAPÍTULO 6. COMPLICACIONES DE LA INSULINOTERAPIA

### **6.1 Hipoglucemia sintomática y asintomática**

La hipoglucemia es una complicación común de la insulino terapia y puede ser sintomática y asintomática. La hipoglucemia marcada puede suceder antes de que la contrarregulación de la glucosa sea capaz de compensar y revertir la hipoglucemia. Los signos hipoglucémicos comprenden letargia, debilidad, inclinación cefálica, ataxia, convulsiones y coma. La hipoglucemia sintomática se trata con glucosa administrada como alimento, agua azucarada o dextrosa endovenosa. (Feldman, 2004)

### **6.2 Hipofosfatemia**

Por lo general se desarrolla después de que el tratamiento con insulina ha comenzado, es causado por la rápida captación celular de fosforo. La hipofosfatemia grave ( $< 1\text{mg/dl}$ ) provoca hemólisis, perjudica la generación de adenosin trifosfato y reduce las concentraciones de 2-3-difosfoglicetato en los glóbulos rojos, lo que conduce a la fragilidad de glóbulos rojos y entrega reducida de oxígeno. La hemólisis masiva puede desarrollarse cuando el fosfato sérico cae por debajo del nivel crítico necesario para mantenerla integridad de los glóbulos rojos. La hipofosfatemia puede causar diversos grados de rhabdomiólisis y encefalopatía. (Schermerhorn, 2008)

### **6.3 Hipokalemia e hipomagnesemia**

Estos pueden ser notados en el diagnóstico o se desarrollan durante el tratamiento de la cetoacidosis y otras complicaciones de diabetes. El potasio corporal total y el magnesio pueden agotarse en los diabéticos debido a la ingesta alimentaria reducida y el aumento de las pérdidas renales y gastrointestinales.

### **6.4 Sobredosis de insulina y contrarregulación de glucosa (fenómeno de Somogyi)**

El fenómeno de Somogyi proviene de la respuesta fisiológica normal a la hipoglucemia inminente inducida por el exceso de insulina. Cuando la concentración sanguínea de glucosa declina por debajo de  $65\text{mg/dl}$  o se reduce con rapidez, la glucogenólisis hepática y secreción de las hormonas diabéticas (epinefrina y glucagón) causan hiperglucemia marcada dentro

de las 12 horas de la contrarregulación, y el perro diabético no puede secretar suficiente insulina endógena para amortiguar el aumento continuo de la concentración sanguínea de glucosa. Al siguiente día, la glucemia puede estar elevada en extremo (400 a 800 mg/dl), y la glucosuria matinal medida con las tiras reactivas regularmente es de 1 a 2 g/dl. Si se aumenta la dosis al día siguiente, se produce un ciclo continuo de hiperglucemia exagerada inducida por la insulina. La terapia consiste en reducir las dosis de insulina. Esta dependiendo de la dosis administrada en el momento en que se diagnostica el fenómeno de Somogyi. (Ettinger,2007)

### **6.5 Absorción inadecuada o deteriorada de insulina**

Es el resultado del engrosamiento cutáneo e inflamación de los tejidos subcutáneos, provocado por la administración crónica de insulina en la misma región corporal. La rotación del sitio de inyección ayuda a prevenir este inconveniente. Una causa rara de inactividad insulínica es la hiperdegradación de insulina en el sitio del depósito subcutáneo. Las proteasas en el sitio de depósito degradan la insulina antes de la absorción. Como resultado, la concentración sérica se mantiene en niveles basales luego de la administración de grandes cantidades. (Feldman, 2004)

### **6.6 Hiperglucemia del estrés**

Es el resultado del incremento de las catecolaminas, comúnmente en gatos sometidos a estrés o que suelen forcejear. La concentración sanguínea de glucosa suele exceder los 200 mg/dl, y los valores >300 mg/dl son habituales. Es transitoria, no hay manifestaciones clínicas y la orina suele ser negativa para la glucosa.

La inducción de la hiperglucemia del estrés es variable, pero por lo regular comienza durante un procedimiento de punción venosa, y con las visitas posteriores se vuelve cada vez más precoz. La falta de reconocimiento del efecto del estrés sobre los resultados de la glucemia, puede conducir a la percepción errónea de que el gato diabético está mal controlado. La insulino terapia se ajusta invariablemente, a menudo aumentado la dosis, y se recomienda otra curva glucémica en 1 o 2 semanas. Se origina un círculo vicioso, que finalmente culmina con el fenómeno somogyi, hipoglucemia clínica, o derivación para la evaluación de insulinoresistencia. (Feldman, 2004)

## CAPÍTULO 7 TECNICAS PARA LA SUPERVISIÓN DEL CONTROL DIABETICO

### 7.1 Control de glucosa en sangre

En perros y gatos con diabetes mellitus, la observación por parte del propietario de signos clínicos y la evaluación intrahospitalaria de curvas de glucosa son métodos habituales tanto para evaluar el control de la glucemia como para determinar la dosis, el tipo de insulina que se debe utilizar y su frecuencia de administración (Surman & Fleeman, 2013). La curva de glucosa representa los cambios temporales en la glucosa sanguínea que se producen a lo largo del día, esta se utiliza para representar el perfil temporal de acción de la insulina sobre la concentración de la glucosa sérica (Schermerhorn, 2010). Cuando solo se necesita una pequeña cantidad de sangre para el análisis, el uso de una vena de la oreja para obtener la muestra puede reducir al mínimo las molestias para el paciente, conservar la integridad de las venas periféricas y disminuir la necesidad de restricción física durante la toma de muestra. La técnica de punción en la vena marginal de la oreja para la recolección de sangre venosa es una alternativa razonable para medir de forma seriada las concentraciones de glucosa en sangre. (Surman & Fleeman, 2013). Algunos médicos usan aguja de pequeño calibre o lancetas para obtener volúmenes pequeños de sangre venosa (<0.1 ml/ muestra) para las mediciones de glucosa cada 1 o 2 horas. Un catéter de muestreo venoso también se puede colocar en el paciente para minimizar el estrés del paciente y facilitar la toma de muestra (Schermerhorn, 2010). Las almohadillas de las patas producen excelentes muestras de sangre, sin embargo, la recolección de aquellas que soportan el peso tienden a incomodar al paciente y aumenta el riesgo de una infección por el contacto con la caja de arena. Lo recomendable es utilizar la almohadilla pisiforme de los miembros anteriores (Ford, 2013). La hospitalización, la inmovilización para la toma de muestras de sangre y la venopunción se han asociado a hiperglucemia de estrés (especialmente en gatos), y además algunos animales hospitalizados no quieren comer. Esto puede complicar la interpretación de la curva de glucosa resultante.



Figura 11 (De izquierda a derecha) El pabellón auricular se usa con frecuencia para la obtención de muestras de sangre para la medición de la glucemia. El lado opuesto del pabellón puede estabilizarse con un objeto cilíndrico como rollo o venda. Posteriormente se utiliza una lanceta o aguja hipodérmica 25 G, se punciona cerca, pero no directamente sobre la vena marginal de la oreja. Por último se coloca la tira del medidor de glucosa en contacto con la gota de sangre (Susan Little)



Figura 12. Almohadilla pisiforme (Ford, 2013)

Los monitores de glucosa en sangre BGMs portátiles tienen la ventaja de utilizar pequeñas cantidades de sangre, tiene un bajo costo por prueba y producen un resultado rápido, se puede trabajar bien con muestras capilares y por propietarios pueden utilizarlo de manera adecuada en casa. La mayoría producen un resultado digital dentro de 15 a 60 segundos, dependiendo del dispositivo. Por lo tanto el nivel de glucosa en sangre se puede determinar rápidamente y el médico puede tomar una acción inmediata. (Silverstein, 2010)

Actualmente existe un novedoso sistema de monitoreo de glucosa flash (FGMS) en el cual los niveles de glucosa en tejido intersticial son medidos a través de un sensor desechable redondo con un pequeño catéter que se inserta debajo de la piel y se puede utilizar por un máximo de 14 días. Este dispositivo es calibrado en fábrica y no se requiere medidas de glucosa en la sangre por punción digital para la calibración. (Corradini, 2016)

El sensor se basa en el método glucosa- oxidasa, que mide una corriente proporcional eléctrica a la concentración de glucosa. El electrodo tiene una cadena carbonada larga que contiene tanto la glucosa oxidasa y un mediador de osmio llamado “enzima por cable”. Después de que la glucosa ha reducido por la glucosa oxidasa, la enzima pasa sus electrones al mediador de osmio en lugar de oxígeno. El mediador entonces pasa electrones al electrodo de medida, esto evita el uso de oxígeno y por lo tanto la necesidad de una membrana limitante en el sensor. Los límites de detección del sensor son entre 20 y 500 mg/dl, el sistema empieza a trabajar una hora después de la aplicación. (Corradini, 2016)



Figura 13 Free Style (FGMS) se compone de: a) lector que muestra lectura de glucosa, b) sensor que con un pequeño catéter mide la glucosa en sangre intersticial en el tejido subcutáneo, c) aplicador de sensor



Figura 14. Colocación de free style en canino

## 7.2 Hemoglobina glucosilada

La hemoglobina glucosilada (Gly Hb) es una proteína glucosilada resultante de la unión irreversible, no enzimática, insulino dependiente de la glucosa a la hemoglobina en los glóbulos rojos. La Gly Hb es un marcador de la concentración sanguínea de glucosa promedio durante el lapso de vida circulante del eritrocito que es aproximadamente 110 días en el perro.

En los perros y gatos existen tres fracciones de Gly Hb: una fracción principal (Gly HbA<sub>1c</sub>) que se une a la glucosa y dos fracciones menores (Gly HbA<sub>1a</sub> y Gly Hb<sub>1b</sub>) que no lo hacen.

La Gly Hb se mide en sangre entera recolectada en EDTA. Las muestras de sangre se pueden refrigerar hasta una semana sin cambios significativos en el nivel Gly Hb. En los perros se ha medido mediante cromatografía de afinidad, análisis colorimétrico, cromatografía líquida de alto rendimiento por intercambio iónico y análisis inmunoturbidométrico.

Cualquier condición que afecte el lapso vital del eritrocito puede influir en la Gly Hb. La anemia y eritrocitosis pueden provocar resultados artificiales reducidos y aumentados, respectivamente. Cuando se interpretan los niveles de la Gly Hb, se debe tener en cuenta el hematocrito. (Feldman, 2004)

## 7.3 Concentración sérica de fructosamina

Las fructosaminas son proteínas glucosiladas presentes en sangre (principalmente Albumina), estas son el resultado de la unión irreversible, no enzimática e insulino dependiente de la glucosa con las proteínas séricas. La concentración sérica es un marcador de la glucemia promedio durante el lapso de vida circulante de la proteína el cual varía de 1 a 3 semanas, según la proteína.

La fructosamina no se ve afectada por el incremento agudo de la concentración sanguínea de glucosa, como ocurre con la hiperglucemia inducida por estrés o excitación. (Duncan, 2011)

<i>Tabla 9. Manipulación de muestra, metodología y valores normales para la concentración sérica de fructosamina</i>	
	Fructosamina
<b>Muestra de sangre</b>	1-2 ml de suero
<b>Manipulación de la muestra</b>	Congelar hasta análisis
<b>Metodología</b>	Análisis colorimétrico automático con cloruro de tetrazolio nitroazul
<b>Factores que afectan los resultados</b>	Hipoproteinemia e hipoalbuminemia (reducen), hiperlipidemia (reduce), azotemia (reduce)
<b>Rango normal</b>	225-365 $\mu\text{mol/L}$
<b>Interpretación en perros diabéticos</b>	
• Control excelente	350-400 $\mu\text{mol/L}$
• Control bueno	400-450 $\mu\text{mol/L}$
• Control suficiente	450-500 $\mu\text{mol/L}$
• Control malo	>500 $\mu\text{mol/L}$
• Hipoglucemia prolongada	<300 $\mu\text{mol/L}$

Tabla 9. Prueba de fructosamina (Feldman, 2004)

## CAPÍTULO 8 MANEJO DIETÉTICO DE LA DIABETES MELLITUS CANINA

Los perros con diabetes se presentan generalmente para su examen debido a que manifiestan síntomas de polidipsia, poliuria, polifagia y/o pérdida de peso; muchos están delgados en el momento del diagnóstico. De este modo, el objetivo de conseguir una condición corporal óptima en un perro diabético requiere una terapia dietética que no solo ayudaría en el control de la glucemia postprandial, sino que también le permitiría recobrar su peso normal. Sin embargo algunos perros diabéticos son obesos o tiene una condición corporal normal; en ellos la estrategia dietética se enfoca también a alcanzar un peso óptimo.

### **8.1 Fibra dietética**

La fibra se caracteriza por su grado de solubilidad, que además generalmente refleja su grado de fermentabilidad (como las bacterias intestinales pueden romperla completamente) y sus propiedades en el agua (jugo intestinal). Las fibras altamente solubles, como la goma guar, tienen gran capacidad para retener el agua y formar una solución similar a la gelatina viscosa en la luz intestinal. Los perros sanos alimentados con dietas ricas en fibras altamente solubles presentan una absorción de la glucosa más rápida debido al incremento del transporte intestinal de la glucosa, el aumento del péptido 1 similar al glucagón y la elevación de la secreción de insulina.

### **8.2 Carbohidratos, grasas y proteínas**

El índice de glucemia predecible de la comida no se basa solo en el tipo de almidón presente en la dieta, sino en la matriz en la que los hidratos de carbono se encuentran, el tipo de procesamiento que han sufrido los carbohidratos y la cantidad total consumida de estos.

Existen alteraciones del metabolismo de los lípidos secundarias a la pérdida de producción de la insulina (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, incremento en lipoproteínas, y ácidos grasos libres). La hipertrigliceridemia en los perros aumenta el riesgo de padecer pancreatitis.

La L-carnitina tiene un papel importante en el metabolismo de los ácidos grasos. Los perros con diabetes son propensos a desarrollar cetoacidosis, pérdida de peso y alteraciones en el metabolismo de grasa; estos factores pueden atenuarse si se mejora el metabolismo de los

lípidos. Se ha documentado que añadir 50 ppm de L-carnitina, ayuda a mejorar los parámetros lipídicos de los perros sanos.

En general las dietas deben ser altamente digeribles (85-90%), con proteína de alta calidad (18-25% basándose en la materia seca) para reducir el catabolismo.

### **8.3 Macronutrientes y Micronutrientes**

Los macronutrientes que más se afectan en los pacientes diabéticos son el potasio, el magnesio y el fósforo. Los micronutrientes más importantes que se han de tener en cuenta en la diabetes son el zinc, el cromo, el selenio, el cobre y el manganeso. El papel del zinc actúa en la síntesis, almacenamiento y secreción de insulina. El exceso del zinc producir complicaciones como gastritis y úlcera gástrica, deficiencia en cobre y anemia hemolítica.

### **8.4 Tipo de comida y plan de alimentación**

La comida seca y húmeda, son aceptables; sin embargo, como la comida seca vacía más lentamente el estómago, tiene de alguna manera un efecto mayor en la reducción de hiperglucemia postprandial que las comidas húmedas. La comida suave y húmeda debería evitarse completamente por que contienen gran cantidad de azúcares simples (como dextrosa, fructosa, sacarosa o molasas de caña) que provocan un incremento de glucosa en sangre.

Los perros diabéticos deberían comer la mitad de su necesidad energética total diaria determinado de la mañana, momento en el cual se administra la insulina y la segunda mitad por la noche, aproximadamente 12 horas después, coincidiendo con la inyección nocturna de la insulina. (Bonagura, 2009)

<i>Tabla .10. Calcular calorías</i>	
	<b>Ecuaciones para calcular el ingreso calórico</b>
RER canino: peso ideal	$70 (\text{peso kg})^{0.75}$ o $45-50 \times \text{peso kg}$
REM canino: peso ideal	$125 (\text{peso kg})^{0.75}$ o $\text{peso kg} \times 60-70$
RER felino: peso ideal	$70(\text{peso kg})^{0.75}$ o $40-45 \text{ peso kg}$
REM felino: peso ideal	$90 (\text{peso kg})^{0.75}$ o $\text{peso kg} \times 50-60$
Pérdida de peso	Calcular las calorías para alcanzar el peso ideal (o un objeto por debajo del peso obeso); si el número de calorías no es menos que el que actualmente se está consumiendo, reducir el ingreso un 10-20%; calcular en 2-4 semanas y reajustar para que la pérdida de peso que se logre sea del 1-2% / semana.

*Tabla .10.* Calculo de calorías en la dieta de caninos; \*REM, requerimientos de energía de mantenimiento; RER, requerimientos de energía en reposo. (Bonagura, 2009)

## 8.5 ALIMENTOS COMERCIALES



Figura 15. Glycobalance

Es una mezcla de cereales con un reducido índice glucémico (cebada, maíz) junto con la acción gelificante de los mucilagos de psyllum reducen la hiperglucemia postprandial. Contiene un alto nivel de proteínas que ayuda a reducir el aporte de energía neta, bajo en almidón, limitando el aumento de peso.



Figura 16. Metabolic

Favorece la pérdida de peso, ayuda a la mascota a sentirse lleno y satisfecho entre las comidas. Es una mezcla de fibra, frutas verduras y antioxidantes.



Figura 17. Weight reduction (r/d)

Favorece el metabolismo de grasa y ayuda a mantener masa muscular, mantiene a la mascota satisfecha entre comidas, contiene niveles terapéuticos de L-carnitina y una mezcla de fibra soluble e insoluble.



Figura 18. Digestive /weight / glucose management (w/d)

Ayuda a metabolizar grasa, mantenimiento de peso, promueve la salud del tracto urinario.

Contiene niveles terapéuticos de L-carnitina, cantidades optimas de fibra soluble e insoluble, bajo en grasas y calorías. Reducido en magnesio y sodio.

## CAPÍTULO 9 MANEJO DIETÉTICO DE LA DIABETES FELINA

La mayoría de los felinos diabéticos son obesos y tienen una resistencia a la insulina inducida por la obesidad, el tratamiento dietético es un aspecto fundamental del manejo. La terapia dietética tiene tres objetivos importantes:

1. Corregir o normalizar el peso
2. Minimizar la estimulación de las células  $\beta$  pancreáticas producida por la glucosa
3. Estimular la secreción de insulina endógena mediante la alimentación con dieta alta en arginina (un potente secretagogo de la insulina) y otros aminoácidos.

Para inducir la pérdida de peso en los gatos, la estrategia consiste en:

- Alimentar con una dieta alta en proteínas para reducir el gasto muscular y prevenir la alteración metabólica proteica que ocurre durante la restricción calórica.
- Alimentar con comida de energía reducida ( tanto en hidratos de carbono como en grasa)
- Ajustar el consumo de comida al peso
- Considerar la suplementación con L-carnitina (aumenta la oxidación de la grasa y mantiene el tejido muscular magro).

Existen varias dietas aceptables para ello, pero el objetivo consiste en que contengan menos de 4g/100 kcal de grasa, menos de 5g/100kcal de almidón y un contenido proteico mayor de 10g/100kcal. Las dietas con este perfil estimulan la pérdida de tejido graso y al mismo tiempo preservan el tejido muscular.

La energía de mantenimiento precisa en animales castrados que viven en interior se estima entre 45 y 50 kcal/kg/día. Sin embargo, para lograr la pérdida de peso el ingreso de energía ha de estar más restringido, con una reducción en las calorías del 10 al 40 % de los requerimientos de algunos gatos. La pérdida de peso debe controlarse cuidadosamente, ya que no ha de exceder del 1 a 2% / semana o podría desarrollarse lipidosis hepática. (Bonagura, 2009)

## 9.1 ALIMENTOS COMERCIALES



Figura 19. Weight reduction (r/d)

Ayuda a metabolizar la grasa y a mantener el tejido muscular magro. Mantiene al gato satisfecho entre comidas, contiene niveles terapéuticos de L-carnitina y cantidades óptimas de fibra soluble e insoluble. Provee antioxidantes.



Figura 20. Digestive/ weight management (w/d)

Ayuda a mantener un peso saludable, favorece el metabolismo de la grasa, promueve la salud del tracto urinario. Contiene niveles terapéuticos de L-carnitina. Reducido en magnesio y sodio, bajo en grasas y calorías. Óptimos niveles de fibra soluble e insoluble.

## CAPÍTULO 10 COMPLICACIONES DE LA DIABETES MELLITUS

Las complicaciones derivadas de la diabetes son las razones más frecuentes de mortalidad por esta enfermedad; la mayoría de los animales diabéticos muere de una insuficiencia renal, infecciones o enfermedades hepáticas o pancreáticas (Bonagura, 2009)

### 10.1 NEFROPATÍA DIABÉTICA

Los primeros síntomas de nefropatía son microalbuminuria, seguido de un incremento del cociente proteína/creatinina. La hipertensión sistémica, causada por la activación del sistema renina-angiotensina, puede contribuir a la evolución de una glomerulosclerosis y un mayor daño renal. La azoemia es una consecuencia tardía, pero puede ser parcial o completamente reversible, si se consigue una buena regulación de la diabetes. La hiperglucemia aumenta la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal y puede incrementar la unión de proteínas del plasma con las membranas basales glomerulares. La elevación de las concentraciones de polioles tisulares, una secuela de la hiperglucemia, contribuye a la disfunción renal. El engrosamiento de la membrana basal y la hipertensión glomerular pueden contribuir también a los problemas renales. La identificación precoz de la nefropatía diabética puede resultar en que la lesión glomerular sea reversible si se mejora el control glucémico.

Una rápida identificación de la nefropatía permite la instauración de un tratamiento apropiado y la posible reversión de la lesión glomerular. La clave del tratamiento consiste en conseguir un mejor control de la glucemia, pero deben evitarse grandes fluctuaciones de esta. Grandes fluctuaciones de la glucemia contribuyen a la glucosilación de los tejidos, incluido el glomerular. (Bonagura, 2009)

### 10.2 NEUROPATÍA DIABÉTICA

Debido a la dificultad que supone el adecuado control de la glucemia en los gatos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina, la aparición de neuropatía diabética tiene alta incidencia en esta especie. La mayoría de estos gatos sufren una forma clínica o subclínica de neuropatía, como puede verse mediante una exploración neurológica, evaluando los nervios motores y sensoriales periféricos y como se observa si se realiza una biopsia de los mismos (como la degeneración mielínica de las células de Schwann) (Bonagura, 2009)

Los signos clínicos de una neuropatía coexistente en el gato diabético incluyen: debilidad de miembros posteriores; discapacidad para saltar; postura plantígrada, con los tarsos en contacto con el suelo cuando el gato camina; atrofia muscular, en especial de miembro pélvico distal; hiporreflexia de extremidades; deficiencia en pruebas de reacción postural; e irritabilidad con la manipulación de patas y miembros posteriores. Las manifestaciones clínicas pueden evolucionar hasta incluir los miembros torácicos. (Feldman, 2004)



*Figura 21* Neuropatía diabética, felino con postura platigrada

Se ha documentado una neuropatía sensitivo motora, caracterizada por un déficit en la condición o aumento de la onda F y de la latencia de los potenciales de la región dorsal medular en extremidades pélvicas y torácicas. Las alteraciones estructurales de los nervios, como separación e hinchamiento de la mielina o desmielinización, indicativas del deterioro de las células de Schwann, son frecuentes en estos animales. La degeneración axonal resulta menos común y se desarrolla en los que ya están gravemente afectados. (Bonagura, 2009)

La neuropatía diabética se observa con menos frecuencia en perros, los signos clínicos incluyen debilidad crónica y progresiva de las extremidades posteriores que puede implicar también las extremidades anteriores. Este grado de debilidad varía de paraparesia leve para una participación más grave con tetraparesia y tetraplejía. Otros signos incluyen los nudillos, hiporreflexia, atrofia muscular y debilidad. (Schaer, 2010)



Figura 22, canino

Los factores pueden incluir múltiples mecanismos que implican factores vasculares, trastorno metabólico de las células de schwann y enfermedad axonal primaria. Se cree que los factores metabólicos involucran la deficiencia de myo- inositol, sodio-potasio de adenosin trifosfato, o glicosilación excesiva de proteínas. (Schaer, 2010)

Los potenciales disturbios metabólicos que conducen a la neuropatía incluyen ruta poliol alterada, con acumulación de sorbitol y fructosa y la correspondiente disminución en el contenido de mioinositol en las células de Schwann y axones; glucosilacion de proteínas estructurales en mielina y tubulina, con la resultante formación de metabolitos avanzados; reducción de actividad  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPasa; estrés oxidativo resultante de la mayor formación de radicales libres y/o defectos en las defensas antioxidantes; y deficiencias inducidas en factores de crecimiento. (Feldman, 2004)

No existe un tratamiento definitivo para la neuropatía diabética distinta con la terapia con insulina. Sin embargo los casos más graves, requieren terapia física extensa, incluyendo masaje, movimientos de flexión y extensión y natación. Con este tipo de apoyo integral, el paciente puede mejorar. (Schaer, 2010)

### 10.3 CATARATAS

Las cataratas pueden ocurrir a cualquier edad y en cualquier ubicación de la lente, esta puede predecir el riesgo de progresión. Las cataratas bloquean parcial o totalmente la reflexión tapetal y el examen de fondo y se clasifican según el estado de maduración y la causa. (Mancuso, 2016)

*Tabla 11 clasificación de las cataratas*

Característica	Subclasificación
Fase de desarrollo madurez	Incipiente, inmadura, maddura, hipermadura, morgagniana.
Posición dentro del cristalino	Capsular anterior, subcapsularanterior, cortical, ecuatorial, nuclear, subcapsular posterior, capsular posterior.
Edad de presentación	Congénita, del desarrollo, juvenil, senil, adquirida.
Etiología o patogenia	<ul style="list-style-type: none"><li>• Primaria: hereditaria</li><li>• Secundaria: traumática, por enfermedad intraocular (uveítis, infección), nutricional, por radiación, diabética, tóxica, por anomalías congénitas, senil.</li></ul>
Consistencia	Licuada, blanda, dura

(Maggs, 2009)

#### **Etapas de maduración**

- Incipiente: <15% del volumen de la lente. Mínima obstrucción de la Reflexión tapetal. Déficits visuales no son evidentes.

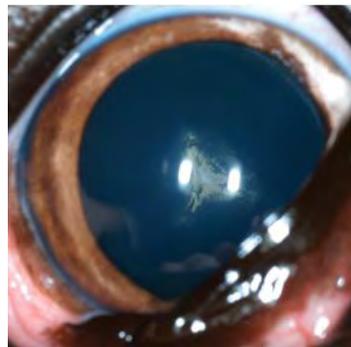


Figura 22 (Mancuso, 2016)

- Inmadura: 15% al 99% del volumen de la lente. Aun es visible la reflexión tapetal. La deficiencia visual es variable.



Figura 24 (Mancuso, 2016)

- Madura: volumen de lente 100% sin reabsorción. Ninguna reflexión tapetal visible, ceguera, con reflejo pupilar a la luz (PLRS) si la retina es funcional.



Figura 25 (Mancuso, 2016)

- Hipermadura: reabsorción presente y produce una capsula anterior al cristalino arrugada con placas multifocales blancas y espumosas.



Figura 26 (Mancuso, 2016)

- Morgagniana: reabsorción y licuefacción de la corteza de la lente con núcleo ventral posicionado (dependiente). La visión puede volver.

El signo ocular más habitual de diabetes son las cataratas bilaterales que pueden madurar en un periodo de tiempo muy corto (días a semanas). Aunque el control de la hiperglucemia pueden retrasar la aparición o la progresión, hay que advertir a los dueños que a pesar del tratamiento los animales probablemente terminarían sufriendo cataratas. (Maggs, 2009)

El cristalino es libremente permeable a la glucosa, la cual ingresa desde el humor acuoso mediante transporte facilitado. La glucosa normalmente es convertida en ácido láctico mediante la ruta glucolítica anaeróbica; sin embargo, al aumentar su concentración, las enzimas glucolíticas se ven saturadas. Luego la glucosa es metabolizada mediante la ruta poliol hasta sorbitol y fructosa. La ruta poliol consiste en dos reacciones consecutivas, en las que la glucosa primero se reduce a sorbitol por la acción de la aldosa reductasa, y luego el sorbitol es oxidado a fructosa por la sorbitol deshidrogenasa. La elevada concentración de glucosa en el cristalino incrementa la actividad aldosa reductasa, la cual acrecienta el metabolismo de la glucosa mediante la ruta poliol. Como el sorbitol y la fructosa no tienen libre permeabilidad en la membrana celular, operan como potentes agentes hidrofílicos, causando el ingreso de agua en el cristalino lo que fomenta la tumefacción y ruptura de las fibras lenticulares y el desarrollo de la catarata. (Feldman, 2004)

Las cataratas diabéticas son raras en gatos, ya que la actividad de la aldosa- reductasa es considerablemente mayor en gatos menores de 4 años que en gatos adultos, por lo tanto la actividad relativamente baja protege al cristalino del gato diabético viejo de la formación de cataratas. A cambio los gatos diabéticos sufren a menudo hemorragias retinianas, que no deben ser confundidas con una retinopatía diabética. (Maggs, 2009)

#### 10.4 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. El tratamiento de la uveítis inducida por cristalino se orienta a reducir la inflamación y prevenir el daño intraocular adicional. Los corticosteroides oftálmicos tópicos son los agentes más utilizados para controlar la inflamación ocular. Sin embargo, su absorción sistémica puede causar antagonismo de la insulina, e interferir con el control glucémico diabético, de manera especial en razas toy y miniatura. Una alternativa es la administración tópica de agentes antiinflamatorios no esteroides

o ciclosporina. Estos, aunque no tan potentes como los glucocorticoides, no interfieren con el control glucémico. (Feldman, 2004)

### 10.5 RETINOPATIA DIABÉTICA

La retinopatía diabética es una complicación clínica poco común en perros y gatos. Existe una cercana correlación entre retinopatía diabética y control glucémico subóptimo. En la oftalmoscopia pueden apreciarse microaneurismas, hemorragias, y capilares varicosos y comunicantes. Los cambios microscópicos comprenden aumento del espesor de la membrana basal capilar, pérdida de pericitos, comunicaciones capilares y microaneurismas. Se cree que los cambios histopatológicos provienen de la isquemia retinal. Los factores que llevan a la hipoperfusión retinal incluyen aumento de la viscosidad sanguínea, sedimentación y agregación de glóbulos rojos, altos niveles de fibrinógeno, y disminución de la fibrinólisis. (Feldman, 2004)

### 10.6 DIABETES CETOACIDÓTICA (DCA)

La diabetes cetoacidótica es una descompensación grave de la diabetes mellitus, y requiere cuidados de urgencia.

Cuando la demanda energética metabólica no puede ser cubierta por la glucosa, se sintetizan cuerpos cetónicos como recurso energético alternativo. La producción de acetil-CoA se ve facilitada por una disminución en la concentración de insulina y/o una insulinoresistencia grave y un aumento en la concentración de glucagón. Los efectos anabólicos (formación) de la insulina son la conversión de glucosa a glucógeno, el almacenamiento de aminoácidos en forma de proteínas y el almacenamiento de ácidos grasos en forma de tejido adiposo. Por otra parte, los efectos catabólicos (destrucción) del glucagón son la glucogenólisis, proteólisis y la lipólisis. Es por ello que una baja concentración de insulina y alta de glucagón conllevan una reducción de almacenamiento de ácidos grasos en el tejido adiposo y un aumento de la lipólisis, dando como resultado una concentración elevada de acetil-CoA. (Torrente, 2011)

En los pacientes no diabéticos el acetil-CoA y el piruvato entran al ciclo del ácido cítrico para formar ATP. Sin embargo, en pacientes diabéticos, la glucosa no entra en cantidad suficiente en las células y la producción de piruvato mediante glicólisis se reduce. Por ello, la actividad del ciclo del ácido cítrico disminuye, lo que resulta en una menor utilización de acetil-CoA y por lo

tanto en su acumulación. Dicha acumulación de acetil-CoA tiene efectos directos sobre estos pacientes, ya que es el precursor de los cuerpos cetónicos. (Torrente, 2011)

Los cuerpos cetónicos se sintetizan en el hígado. A partir del acetil-CoA se genera acetoacetato y de este se origina el  $\beta$ -hidroxibutirato y la acetona. La acumulación de estos ácidos, especialmente de acetoacetato y  $\beta$ -hidroxibutirato, da lugar a la acidosis por cetonas que puede empeorar a consecuencia de los vómitos, la deshidratación y la hipoperfusión renal. El pronóstico de los pacientes con diabetes cetoacidótica vendrá determinado por el grado de acidosis metabólica y las anomalías electrolíticas de éstos. (Torrente, 2011)

Factores predisponentes:

- Perro: pancreatitis, infecciones del tracto urinario e hiperadrenocorticismo.
- Gatos: acromegalia, pancreatitis aguda, infección vírica, infección urinaria bacteriana, lipidosis hepática, fallo renal crónico y neoplasia.

Hallazgos en el examen físico:

- Taquipnea o respiración lenta y profunda (respiración de Kussmaul).
- Mucosas orales secas, aumento tiempo de llenado capilar, taquicardia.
- Deshidratación evidente (asumir en torno a un 8%).
- Estado mental alterado (estupor, coma, deshidratación, etc.).
- Olor afrutado de la cavidad oral.
- En gatos: plantigradismo.
- Dolor abdominal.
- Organomegalia: hepatomegalia.

*Pruebas diagnósticas*

- Hemograma: anemia no regenerativa, neutrofilia con desviación a la izquierda, trombocitosis, cuerpos de Heinz en gatos (asociado a la presencia de  $\beta$ -hidroxibutirato). Aumento del valor hematocrito y de las proteínas totales por deshidratación severa.
- Bioquímica completa:
  - Hiperglucemia.

- Aumento de las enzimas FA, ALT, AST.
- Aumento del colesterol.
- Azotemia (habitualmente prerrenal).
- Hiperpotasemia inicial (por déficit de insulina)
- Hiponatremia e hipocloremia.
- Hipopotasemia mas hipofosfatemia tras iniciar el tratamiento.
- Hipomagnesemia (más típica en gatos).
- Análisis ácido - base: acidosis metabólica moderada, severa o grave. Un pH inferior a 7.2 se considera grave.
- Urianálisis: debe obtenerse por cistocentesis y conservar muestra para cultivo microbiológico.
  - Glucosuria.
  - Cetonuria: en ocasiones no es detectada por la presencia de  $\beta$ -hidroxibutirato, el cual no reacciona con el reactivo de la tira de orina. Para ello, a veces, se recomienda instilar varias gotas de peróxido de hidrógeno (agua oxigenada) en la casilla de la tira de orina destinada a detectar cuerpos cetónicos.
  - Proteinuria.
  - Piuria/bacteriuria.

### 10.7 DIABETES MELLITUS HIPEROSMOLAR (DMH)

La DMH es una forma de crisis diabética poco frecuente que viene marcada por una hiperglicemia severa ( $>600$  mg/dL), ausencia o mínima presencia de cetonas en orina y una osmolalidad sérica  $>350$  mOsm/kg, en gatos afecta aproximadamente al 6.4% de la población y en perros no ha sido documentada. Es una patología con un pronóstico muy reservado, tras la cual, la esperanza de vida de estos pacientes no suele prolongarse más de un año.

Una crisis hiperosmolar suele iniciarse con una deficiencia absoluta o relativa de insulina junto al efecto de hormonas de estrés circulantes, como son el glucagón, la epinefrina, el cortisol y la hormona del crecimiento (GnRH).

La epinefrina y el glucagón estimulan la glucogenólisis hepática y la gluconeogénesis aumentando así los niveles de glucosa en sangre, por su parte el cortisol y la GnRH inhiben la actividad de la insulina, potenciando los efectos del glucagón y la epinefrina.

Como resultado obtenemos hiperglicemia, la cual promueve la diuresis osmótica que, a su vez, magnifica la hiperglicemia deshidratando al paciente, entrando así en un círculo vicioso. Los signos neurológicos, que en ocasiones se asocian a estos pacientes, vienen relacionados con la deshidratación cerebral que sufren. Esto se observa en estadios muy avanzados del SHH y empeoran en gran medida el pronóstico.

La diuresis osmótica, el vómito recurrente y la disminución en la ingesta de agua contribuyen a una hipovolemia progresiva que reducirá la tasa de filtración glomerular.

#### *Determinación de la glucemia, osmolalidad y cuerpos cetónicos.*

Una glucemia por encima de 600mg/dL, una osmolalidad sérica superior a 350 mOsm/kg y la ausencia de cuerpos cetónicos en orina, permitirán dirigir el diagnóstico hacia el SHH. En medicina humana, además se considera que el pH arterial debe estar en torno a 7.3, el bicarbonato debe ser superior a 15 mmol/l y el desfase aniónico inferior a 12 mmol/l.

#### **Fórmulas de cálculo**

Osmolalidad sérica (mOsm/kg) =  $2(\text{Na}+\text{K}) + (\text{BUN}/2.8) + (\text{glucosa}/18)$

Osmolalidad efectiva (mOsm/kg) =  $2(\text{Na}) + (\text{glucosa}/18)$

Para realizar el cálculo de la osmolalidad sérica, el BUN y la glucosa deben medirse en mg/dL.

Ciertos autores eliminan el BUN de esta fórmula, ya que no aumenta la presión osmótica de forma efectiva por que la membrana celular es permeable. Por ello, se define alternativamente el concepto de osmolalidad efectiva.

El valor de sodio que obtenemos en las primeras analíticas realizadas siempre subestima el valor real de este elemento que obtendremos tras rehidratar al paciente. Esto es así por que la glucosa ejerce un efecto osmótico por el cual atrae agua al compartimiento intravascular, diluyendo la concentración de sodio plasmático (pseudohiponatremia).

Bioquímica: podremos encontrar hiperglucemia, hiperfosfatemia, azotemia, aumento de la AST, hipocloremia, hipocalemia, e hiperlactatemia. Corregir el valor de sodio nos permitirá estimar los déficits de agua libre de forma, más exacta.

#### **Cálculo de sodio corregido**

$$\text{Sodio corregido} = \text{sodio medido} + 1.6 \frac{\text{glucosa medida} - \text{glucosa normal}}{100}$$

Análisis ácido-base: la obtención de una muestra venosa será suficiente. En pacientes que padecen SHH no parece haber una correlación directa con el desarrollo de acidosis metabólica.

*Tabla .12 Resumen de crisis diabéticas*

	DCA	SHH
<b>Criterios de diagnóstico</b>	Hiperglucemia Glucosuria Cetonemia/cetonuria Acidosis metabólica pH<7.3, HCO <sub>3</sub> <15 mEq/L	Hiperglucemia (>600 mg/dL) Mínimo de cetonas en suero o ausentes Osmolaridad sérica > 350/dL
<b>Signos clínicos comunes</b>	Poliuria/polidipsia Deshidratación Hipovolemia Anorexia Vómito Depresión mental Debilidad Aliento cetónico	Poliuria/polidipsia Deshidratación Hipovolemia Depresión mental Convulsiones Reflejo pupilar a la luz anormal Debilidad Estupor/coma
<b>Condiciones concurrentes comunes</b>	Pancreatitis Infecciones del tracto urinario Hiperadrenocorticismo Administración de corticosteroides Hepatomegalia	Falla renal Insuficiencia cardiaca congestiva

Tabla 12. Resumen DCA y SHH (Koenig, 2013)

## 10.8 TRATAMIENTO EN DCA Y DMH

Los objetivos de la terapia para los pacientes con SHH y DCA son: (1) reemplazar el déficit de deshidratación y el volumen vascular, (2) manejar las alteraciones electrolíticas, (3) iniciar la terapia con insulina para ayudar a reducir los niveles de glucosa y revertir la producción de cetonas en la DCA, (4) tratar las enfermedades subyacentes.

### 1.- FLUIDOTERAPIA:

El inicio de una sueroterapia correcta debe ser el primer paso en el tratamiento de la CAD. La restauración de la deficiencia de líquidos y el mantenimiento de un equilibrio hídrico normal son importantes para asegurar un gasto cardiaco, presión arterial y flujo sanguíneo suficiente en todos los tejidos. Es especialmente importante aumentar el flujo sanguíneo renal.

El tipo de líquido parenteral administrado inicialmente depende del estado electrolítico, la glucemia y la osmolalidad. El líquido intravenoso inicial de elección es cloruro sódico al 0.9% con los componentes de potasio adecuados. Otras soluciones cristaloides de reposición que se pueden administrar si no se disponen de solución fisiológica (0.9%) son solución de Ringer, solución de lactato sódico compuesta, plasmalyte 148 y normosol-R. Las soluciones hipotónicas (p.ej., salino al 0.45%) casi nunca están indicados en los perros y gatos con CAD, incluso con hiperosmolaridad intensa. Las soluciones hipotónicas no proporcionan la cantidad suficiente de sodio para corregir su deficiencia. La administración rápida de soluciones hipotónicas también puede provocar un descenso rápido de la osmolalidad plasmática, que puede causar edema cerebral, deterioro de la función cognitiva y finalmente coma. La hiperosmolaridad se trata mejor con soluciones isotónicas y con administración prudente de insulina.

Como regla general inicialmente se elige un ritmo aproximadamente de una vez y media a dos veces el de mantenimiento (60-100 ml/kg/h) y los ajustes posteriores se basan en evaluaciones frecuentes del estado de hidratación, la diuresis, la intensidad de azotemia y la persistencia de vómitos y diarreas. (Ettinger, 2007)

### 2.- ADMINISTRACIÓN DE ELECTROLITOS

Las deficiencias de potasio, magnesio y fosforo deben ser tratados antes de iniciar la terapia con insulina, ya que esta provoca una rápida disminución de estos electrolitos, ya que se utiliza para producir energía a través de la glucólisis. (Koenig, 2013)

Los electrolitos deben ser monitoreados cada 6 u 8 horas inicialmente.

<i>Tabla 13 Guía para la suplementación de electrolitos en crisis diabéticas</i>			
<b>Electrolito</b>	<b>Presentación</b>	<b>Dosis para la suplementación</b>	<b>Consecuencia de una deficiencia severa</b>
Potasio	Cloruro de potasio	20-80 mEq K <sup>+</sup> /L de fluidos ( depende de la concentración de potasio en suero) hasta un porcentaje máximo de 0.5 mEq k <sup>+</sup> g/h	Hipotensión, arritmias, debilidad, hipoventilación.
Fósforo	Fosfato de potasio (también disponible en fosfato de sodio)	0.01 a 0.2 mmol/kg/h o dar el 25 % de suplementos de potasio como fosfato de potasio y cloruro de potasio 75%	Hemólisis, debilidad.
Magnesio	Sulfato de magnesio	0.75 a 1 mEq /kg dado que la infusión a velocidad constante (CRI) es as 24 horas	Hipocalcemia, hipotensión, convulsiones, debilidad, arritmias.
Bicarbonato	Bicarbonato de sodio	Rara vez es necesario que corregir la acidosis con la terapia de fluidos y la inversión de la cetosis. mEq de bicarbonato requerido= 0.3 x kg de peso corporal x (bicarbonato deseado en plasma mEq/L – el bicarbonato medido en plasma mEq/L)	Una acidosis severa puede causar hipotensión, arritmias, manifestaciones neurológicas

Tabla 13. Guía para la suplementación de electrolitos en crisis diabéticas (Koenig, 2013)

### 3.-TERAPIA DE INSULINA

La terapia con insulina no debe de comenzar hasta que la hipovolemia del paciente se corrige y la deshidratación y electrolitos mejoran, típicamente después de al menos 4 a 6 horas. Además, los niveles séricos de potasio deben ser al menos 3.5 mmol/L antes de la iniciar con insulina. Los objetivos de la terapia de insulina para el paciente con cetoacidosis diabética son para disminuir los niveles de glucosa en sangre lentamente y para evitar que aumente la lipólisis y la cetogénesis. El uso de insulina de acción prolongada no se recomienda en el paciente críticamente enfermo con cetoacidosis diabética o SHH. En su lugar se recomienda administrar insulina regular ya sea intramuscular o IV en infusión a velocidad constante. (Koenig, 2013)

**Tabla 14. Protocolos de insulina para DCA y SHH**

<b>Tipo de insulina</b>	Dosis inicial para DCA	Dosis inicial para SHH	Manejo posterior
<b>Intermitente IM</b>	0.2- 0.25 U/Kg de insulina regular, posteriormente 0.1 U/kg cada 2-4 horas.	0,1 U / kg de insulina regular, posteriormente 0,05 U/kg cada 2-4 horas.	Medir la glucosa en sangre cada 4 h. El objetivo es reducir la glucosa en sangre en un 50-70 mg / dl / h. Las dosis de insulina posteriores se aumentan o disminuyen por 25% para cumplir con este objetivo. Añadir dextrosa a los fluidos cuando la glucosa sea <250 mg / dl
<b>IV Insulina regular CRI</b>	Diluir 1,1 U / kg (gato) a 2,2 U / kg (perro) de insulina regular en 250 ml	Diluir 0,5 U / kg (gato) a 1,0 U / kg (perro) de insulina regular en 250 ml	Compruebe la glucosa en sangre cada 2 horas y ajustar la velocidad

	0,9% NaCl. Comenzar esta solución a 10 ml / h	0,9% NaCl. Comenzar esta solución a 10 ml / h	de la infusión a velocidad constante (CRI) como sea necesario
<b>IV insulina lispro CRI</b>	Diluir 2,2 U / kg de insulina lispro en 250 ml 0,9% NaCl. Comenzar la solución a 10 ml / h	El uso de lispro no se ha descrito para el tratamiento de HHS	El uso de la insulina lispro se documentado en sólo 6 perros con DCA. Medir la glucosa en sangre cada 2 horas y ajustar la velocidad de la CRI como sea necesario

Tabla 14. Protocolos de insulina para DCA y SHH (Koenig, 2013)

## CASOS CLINICOS

### ∞ COOKIE

El día 14 de mayo del 2013 ingresa un canino hembra, mestizo de 12 años de edad, con historia clínica de presentar poliuria, polidipsia.

Al examen físico General, la paciente tiene un peso de 8.5 kg, presenta opacidad del cristalino, sarro y gingivitis.

La propietaria refiere que su dieta está basada en pollo con arroz y galletas. La paciente esta esterilizada desde el 2007.



Figura 27 “Cookie” mestizo con diagnóstico de diabetes mellitus

Por lo siguiente se procede a realizar estudios de laboratorio: hemograma y química sanguínea.

Se realizan pruebas rápidas donde se valora hematocrito, proteínas totales y tira para medir glucosa el cual marca un valor de 400 mg/dL, un hematocrito de 0.40L/L proteínas de 70 g/L, por lo cual se decide dejar al paciente hospitalizado para realizar curva de glucosa.

Se realiza orden terapéutica con la indicación de medir la glucosa en sangre a las 8 de la tarde, ofrecer alimento a las 8:30 y a las 9 administrar insulina NPH (100 UI/ 1ml) a una dosis de 0.25 UI/Kg (2.1 UI totales; 0.02 ml subcutáneo) y posteriormente medir la curva de glucemia.

En el reporte de la curva de glucemia a las 8:30 la paciente presenta una glucosa en sangre de 277mg/dL por lo cual se administra a las 9 de la noche 0.25 UI/kg (2.1 UI totales; 0.02 ml) de insulina NHP subcutánea a nivel del dorso y se mide cada 4 horas la glucosa en sangre para poder definir el intervalo de tiempo que se debe de tomar para la aplicación de insulina.

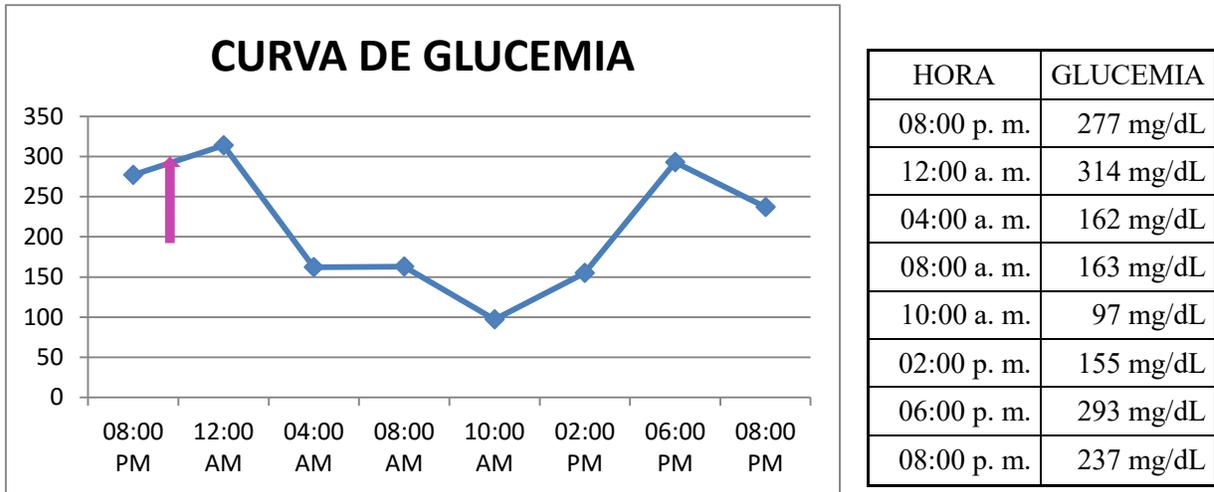


Figura 28. Valores obtenidos de glucemia plasmática del 14 de mayo del 2013 al 15 de mayo.

La paciente se manda a casa con la siguiente orden.

- Alimento W/d de hills
- Insulina NPH a 0.25 UI/Kg (2.1 UI totales; 0.02 ml subcutáneo) cada 12 horas

El día 22 de mayo del 2013 la paciente regresa a revisión de mejor ánimo, la propietaria refiere que ha comido bien cabe destacar que la propietaria no siguió las indicaciones y le siguió manejando la dieta de pollo y arroz, así también refiere que la paciente ya no ha tomado tanta agua. No hay anomalías al examen físico, por lo tanto se le da cita a la paciente el día 5 de junio del 2013 para realizar la prueba de hemoglobina glicosilada. Se reciben resultados el 6 de junio del 2013.

El día 3 de julio del 2013 la paciente vuelve a revisión, la propietaria refiere que ha seguido las indicaciones, ha disminuido el consumo de agua pero la orina se presenta un poco pegajosa, de acuerdo con la propietaria la glucosa en sangre se ha mantenido en un rango de 150- 250 mg/dL al examen físico la paciente no presenta alteraciones. Se le da cita para el 17 de julio del 2013 para realizar de nuevo el estudio de hemoglobina glicosilada.

La propietaria regresa hasta el día 14 de agosto del 2013 y se envían muestras para prueba de hemoglobina glicosilada. Se reciben resultados el 16 de agosto del 2013.

La paciente ingresa el día 12 de noviembre del 2013 presentando ceguera bilateral se realizan pruebas de laboratorio (hemograma, química sanguínea, urianálisis, hemoglobina glicosilada)

ya que sería remitida con el MVZ Gustavo Adolfo García Sánchez para una intervención quirúrgica en el paciente con el fin de corregir cataratas y colocar lentes intraoculares.

El día 13 de noviembre del 2013 se realiza ultrasonido de abdomen para descartar daño renal o hepático. En él se observa lo siguiente:

- ✓ Ecogenicidad bazo e hígado; normal, sin cambios sonográficos aparentes,
- ✓ Vesícula Biliar; Normal, pared 0.16 cm, volumen 2.8 ml,
- ✓ Pared gástrica; 0.30 cm, sin cambios sonográficos aparentes,
- ✓ Riñón izquierdo; 4.71 cm, bajo índice d'Anjou relación aorta: diámetro transverso 5.6 cm,
- ✓ Riñón derecho; 4.09 cm, bajo índice d'Anjou: 4.86 cm,
- ✓ Pared vesical; 0.13 cm, Normal,
- ✓ Duodeno; pared 0.48 cm, sin cambios sonográficos aparentes,
- ✓ Adrenal derecha; polo craneal 0.46, polo caudal 0.50, sin cambios sonográficos aparentes,
- ✓ Adrenal izquierda; polo craneal 0.47, polo caudal 0.49, sin cambios sonográficos aparentes.

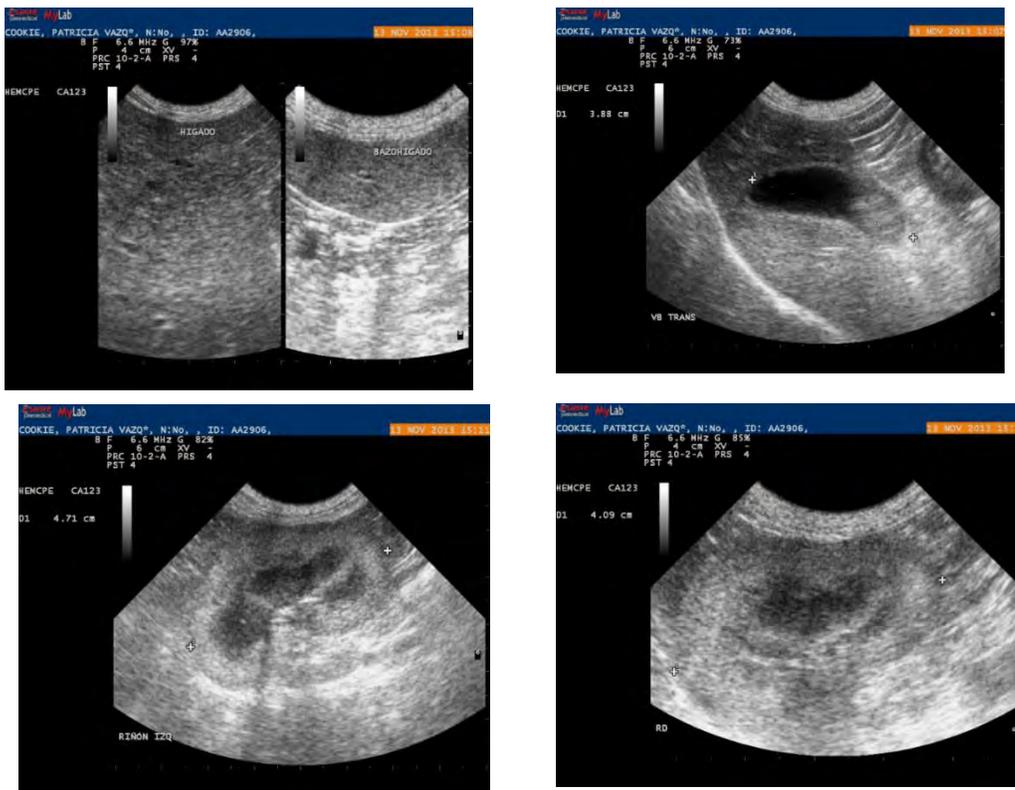


Figura 29 Ultrasonido “Cookie”, de izquierda a derecha, Ecogenicidad Bazo e hígado, sin alteraciones; Vesícula biliar, sin alteraciones; riñón izquierdo y riñón derecho, sin alteraciones

El día 4 de febrero del 2014 la paciente llega a revisión después de un mes de haber sido sometida a una cirugía para colocar lentes intraoculares. La propietaria refiere que la paciente ha estado de buen ánimo, ha comido bien (pollo y arroz). Al examen físico se encuentra clínicamente sana. Se realiza medición de glucosa en sangre con ayuda de un glucómetro digital y nos da un valor de 480 mg/dL. Posteriormente se proceden a realizar pruebas control hemograma, química sanguínea, urianálisis y hemoglobina glicosilada ya que no se ha obtenido un control adecuado de glucosa en sangre.

El día 3 de noviembre del 2014 la paciente llegó a revisión ya que había presentado incoordinación y caminar en torneo, la propietaria refiere que había tenido 85 mg/dL de glucosa. Al examen físico la paciente pesa 7.1 kg y las constantes no tienen alteraciones. Por lo tanto se indica a la propietaria mantenerla en observación para verificar si vuelve a presentar el episodio, se procede a realizar pruebas de laboratorio: química sanguínea, urianálisis, hemograma, hemoglobina glicosilada. Se realiza orden terapéutica solo con insulina a 0.25 UI/kg.

Los resultados se reciben el 5 de noviembre. (ver estudios de laboratorio como siguen, tabla 15 y 16)

La paciente regresa el día 14 de enero del 2015 ya que no había comido, se encontraba deprimida, postrada. La propietaria decide eutanasiar a la paciente.

HEMOGRAMA (Tabla 15)

<b>Analito</b>	<b>Valor de referencia</b>	<b>14-may-13</b>	<b>12-nov-13</b>	<b>04-feb-14</b>	<b>03-nov-14</b>
Eritrocitos x 10 <sup>12</sup> /L	5.5 - 8.5	9.39	8.37	7.6	8.4
Hemoglobina g/L	120 -180	189	198	179	180
Hematocrito L/L	0.35 - 0.55	0.52	0.51	0.52	0.53
Leucocitos x 10 <sup>9</sup> /L	6.0 -17	13.97	9.5	22	9.8
Neutrofilos					
Segmentados x 10 <sup>9</sup> /L	3.0 -11.5	11.9	7.2	18	8.4
En banda x 10 <sup>9</sup> /L	0-0.3	0.3	0	0	0.2
Linfocitos x 10 <sup>9</sup> /L	1.0 - 4.8	1.3	1.6	1.5	0.6
Monocitos x 10 <sup>9</sup> /L	0.1 - 1.4	0.4	0.6	0.9	0.4
Eosinofilos x 10 <sup>9</sup> /L	0.0 - 0.9	0.1	0.1	1.5	0.2
Basofilos x 10 <sup>9</sup> /L	Raros	0	0	0	0
Plaquetas x 10 <sup>9</sup> /L	200-600	417	424	563	427
Plaquetas plasmaticas g/L	60-75	92	96	72	82

QUÍMICA SANGUÍNEA (Tabla16)

<b>Analito</b>	<b>Valor de referencia</b>	<b>14-may-13</b>	<b>12-nov-13</b>	<b>04-feb-14</b>	<b>03-nov-14</b>
Glucosa	3.88 - 6.88 mmol/L	28.14	6.35	22.5	42.7
Urea	2.1 -7.9 mmol/L	8.73	4.45	7.93	8.5
Creatinina	60 -130 µmol/L	112	90	76	125
Colesterol	2.85 -7.76 mmol/L	4.86	9.5	9.92	9.42
Triglicéridos	0.6 - 1.2 mmol/L	1.72	1.11	1.04	3.91
Bilirrubina total	<5.16 µmol/L	2.92	1.9	2.8	4.5
Bilirrubina conjugada	<4.2 µmol/L	0.7	1.13	0.11	3.7
Bilirrubina no conjugada	< 2.5 µmol/L	2.22	0.78	2.69	0.8
Alaninoaminotransferasa (ALT)	<70 UI/L	30	69	68.1	54
Aspartatoaminotransferasa (AST)	<55 UI/L	25	98	32	16
Fosfatasa alcalina	<189 UI/L	221	543	437	1.42
Creatina cinasa (CK)	<213 UI/L	306	54	134	78
Amilasa	<1110 UI/L	665	389	280	445
Proteínas totales	56 - 75 g/L	75	73	40	70
Albumina	29 - 40 g/L	34.2	32.4	29.9	36
Globulina	23 - 39 g/L	40.71	40.84	30.1	34
Relación A/G	0.78 - 1.46 (calculado)	0.84	0.79	0.99	1.05
calcio	2.17 - 2.94 mmol/L	2.71	3.11	2.52	2.63
Fósforo	0.8 - 1.18 mmol/L	1.37	1.01	1.06	1.61
Relación calcio/fósforo	calculado	1.98	3.07	2.37	
Potasio	3.8 - 5.4 mmol/L	7.3	3.4	5.5	6.6
Sodio	141 - 152 mmol/L	137.68	158.02	141.96	139
Cloro	108 -117 mmol/L	96.6	111	94.9	108
Bicarbonato	17 -25 mmol/L	23.1		25.4	18
Gap anionico	12 -24 (calculado)	25.19	47	22.18	20
DIF	30 -40 mmol/L	41	47	47	31
Osmolalidad	280 - 305 mOsm/Kg	302	319.56	314.61	319

URIANÁLISIS (tabla 17)

	REFERENCIA	12-nov-13	04-feb-14	03-nov-14
<b>EXAMEN FÍSICO</b>				
Densidad		1.041	1.046	1.028
Color		Amarillo claro	Amarillo	Amarillo
Olor		Suigeneris	Suigeneris	
Apariencia		Transparente	Turbio +++	Transparente
Sedimento			1+	
<b>EXAMEN QUÍMICO</b>				
pH	5.5-7.5	7	5	6
Glucosa	0 mmol/L	56 mmol/L	60 mmol/L	60
Bilirrubina	negativo (1+)	Negativo	Negativo	Negativo
Cetona	Negativo	Negativo	0.5 mmol/L	Negativo
Sangre	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Proteína	0 g/L	Negativo	0.15 g/L	0
Urobilinogeno		Normal	Negativo	
Nitritos		Negativo	Negativo	
Leucocitos		Negativo	Negativo	
<b>EXAMEN CITOLÓGICO</b>				
Células epiteliales				
Escamosas	0-2 /campo 400x	0-5	cúmulos	0-1
Transición	0-2 /campo 400x	No se observan	0-1	0-1
Renales		No se observan	No se observan	
cilindros	0-2 /campo 100x	No se observan	No se observan	0
Eritrocitos	0-5 /campo 400x	No se observan	No se observan	0
Leucocitos	0-5 /campo 400x	No se observan	0-1	0
Bacterias	Negativo	No se observan	No se observan	Negativo
Cristales	Negativo	No se observan	No se observan	Negativo
Otros		No se observan	No se observan	

HEMOGLOBINA GLICOSILADA (tabla 18)

Analito	Valor de referencia %	05-jun-13	14-ago-13	12-nov-13	04-feb-14	03-nov-14
Hemoglobina glicosilada	4-8 %	6	7.7	8	6.2	138.1

- KRISHNA

Paciente canina labrador, hembra de 9 años esterilizada, acude a consulta el día 19 de agosto del 2016, por sinología sugerente a enfermedad articular degenerativa (debilidad de miembros pélvicos y dificultad para caminar y subir escaleras) se da tratamiento para disminuir el dolor carprofeno 4.4 mg/kg cada 24 horas, gabapentina 10 mg/kg cada 24 horas. Se deciden realizar pruebas de laboratorio para evaluar la condición en la que se encuentra la paciente.

HEMOGRAMA

Analito	Resultado	Valor de referencia
Eritrocitos x 10 <sup>12</sup> /L	7.2	5.5-8.5
Hemoglobina g/L	157	120-180
Hematocrito L/L	0.47	0.35-0.55
Analito	Absolutos	Valor de referencia absolutos x10 <sup>9</sup> /L
Leucocitos x10 <sup>9</sup> /L	11.1	6.0-17
Neutrófilos:		
Segmentados	8.5	3.0-11.5
En banda	0	0-0.3
Linfocitos	1	1.0-4.8
Monocitos	0.1	0.1-1.4
Eosinófilos	0.5	0.0-0.9
Basófilos	0.0	Raros
Analito	Resultado	Valor de referencia
Plaquetas x10 <sup>9</sup> /L	439	200-600
Proteínas plasmáticas g/L	82	60-75

Tabla 19. Sin alteraciones

## QUIMICA SANGUINEA

ANALITO	resultado			Valor de referencia	Unidades
	bajo	en rango	elevado		
Glucosa			24.6	3.88-6.88	mmol/L
Urea		7.05		2.1-7.9	mmol/L
Creatinina		91		60-130	μmol/L
Colesterol		5.19		2.85-7.76	mmol/L
Triglicéridos			1.43	0.6-1.2	mmol/L
Bilirrubina Total		2.47		<5.16	μmol/L
Bilirrubina conjugada		1.94		<4.2	μmol/L
Bilirrubina no conjugada		0.53		<2.5	μmol/L
Alaninoaminotransferasa (ALT)			110	<70	UI/L
Aspartatoaminotransferasa (AST)		N/D		<55	UI/L
Fosfatasa alcalina (FA)		N/D		<189	UI/L
Creatina cinasa (CK)		184		<213	UI/L
Amilasa		N/D		<1110	UI/L
Proteínas Totales		69		56-75	g/L
Albumina		36		29-40	g/L
Globulina		33		23-39	g/L
Relación A/G		1.09		0.78-1.46	Calculado
Calcio		2.17		2.17-2.94	mmol/L
Fósforo		1.56		0.8-1.8	mmol/L

Tabla 20. Hiperglucemia sugerente a diabetes mellitus con hipertrigliceridemia relacionada. ALT incrementada por aumento en la permeabilidad hepatocelular

## URIANALISIS

EXAMEN FISICO	
Densidad:	1.039
Color:	amarillo claro
Apariencia:	Turbio 1+

Tabla 21; urianálisis 3; examen fisico

EXAMEN QUIMICO		
		Referencia
pH	6	5.5 -7.5
Proteinas	0.3	0 (g/L)
Glucosa	60	0 (mmol/L)
Cetonas	2+.	negativo
Bilirrubina	Neg.	Neg. (1+)
Sangre/hemoglobina	200 Ery/uL	negativo

Tabla 22; glucosuria y cetonuria relacionado a endocrinopatía

EXAMEN MICROSCOPICO		
		Referencia
Eritrocitos	0-1	0-5/ campo 400x
Leucocitos	9 cumulos	0-5/ campo 400x
Celulas transitorias	2-3	0-2/campo 400x
Células escamosas	0-1	0-2/campo 400x
Lipidos	escasos	Negativo
Bacterias	neg.	Negativo
Cilindros	0	0-2/campo 100x
Cristales	neg.	Negativo
Otros		

Tabla 22; inflamación en vías genitourinarias.

Posteriormente de haber recibido los estudios de laboratorio se procede a realizar orden terapéutica con insulina Ryzodeg a una dosis de 0.25 UI/kg subcutáneo cada 24 horas y monitoreo de glucosa.

La paciente regresa el día 5 de octubre del 2016, el propietario comenta que ha estado deprimida y ha presentado vómitos. Hay que mencionar que el propietario no ha llevado un buen manejo de la administración de insulina ya que no la aplica a las horas adecuadas.

Se procede a medir glucosa en sangre dando un resultado de 412 mg/dL, el propietario menciona que en casa se ha mantenido de 360 mg/dL a 370 mg/dL.

## DISCUSIÓN

Actualmente hay una incidencia alta en pacientes con diabetes mellitus debido al tipo de alimentación que manejan los propietarios, ya que la mayoría alimenta a sus mascotas con alimentos altos en carbohidratos.

Ettinger (2007) menciona que en perros las hembras enteras tienen una alta la incidencia que presentar diabetes en la edad adulta. Se debe realizar un buen examen físico del paciente si se sospecha de enfermedad endocrina, elaborar una lista de problemas y buscar causas para cada uno de los signos para poder llegar a un diagnóstico con ayuda de las pruebas de laboratorio.

Para poder establecer un tratamiento adecuado hay que valorar al paciente; en el caso de *cookie* (pág. 65) ingreso a consulta con una hiperglucemia de 400 mg/dL, para lo cual se requirió la hospitalización del paciente para poder establecer mediante la realización de una curva de glucosa la frecuencia y dosis adecuada de insulina. Surman & Fleeman (2013) mencionan que para la realización de la curva de glucosa se debe tomar en cuenta distintos aspectos como el que algunos pacientes no quieren comer durante la hospitalización por lo cual se ven alterados los resultados y podría entorpecer el establecimiento de un tratamiento adecuado para el paciente, así mismo tomar en cuenta la hiperglucemia por estrés en gatos y en algunos perros por lo cual Feldman (2004) recomienda no realizar una curva de glucosa por más de 2 días ya que los valores podrían verse afectados por efecto de catecolaminas. Es de gran importancia monitorear al paciente al menos cada dos meses para evaluar mediante hemoglobina glucosilada o fructosamina sérica el control de la glucemia en el paciente y así poder continuar o modificar la dosis de insulina en el paciente.

Uno de los principales problemas que se tuvo con nuestra paciente fue controlar la glucosa sérica pudiendo ser dos los factores desencadenantes:

La dieta, a pesar de que se había elaborado un plan dietético a los propietarios les cuesta trabajo seguir el régimen alimentario, ya sea porque al paciente no le era palatable el alimento y su consumo era reducido o la dieta de los propietarios, ya que muchas veces ofrecen a las mascotas cada uno de los alimentos que ellos consumen.

Administración inadecuada de insulina, el mayor de los problemas es que no se le enseña al propietario la manera correcta, por lo cual la llegan a aplicar en un mismo sitio en numerosas ocasiones, resultando en una mala absorción provocado por una fibrosis subcutánea.

Uno de los mayores problemas a los que se enfrentan los propietarios y algunos los médicos es ajustar la dosis de insulina, muchas veces no se tiene el conocimiento adecuado de las diferentes complicaciones de la insulino terapia a las que nos podemos enfrentar siendo los más importantes la hipoglucemia por una administración alta de insulina que puede desencadenar en una hemólisis, hipocalcemia e hipofosfatemia, y la hiperglucemia que es la más frecuente, colocando al paciente en riesgo de toxicidad a la glucosa, cataratas y complicaciones metabólicas como cetoacidosis diabética.

En el caso de Krishna (página 78), es una paciente que llegó a consulta por debilidad en miembros pelvianos para la cual se sospechaba de enfermedad articular degenerativa o bien inestabilidad lumbosacra. Se realizaron estudios solo para control del paciente, el hallazgo incidental fue la hiperglucemia, glucosuria y cetonuria, para lo cual se le realizó orden terapéutica con insulina Ryzodeg, este análogo de la insulina siendo de acción prolongada promete ser estable, y evitar los picos de hiperglicemia. El paciente ha asistido a revisión en los cuales se ha notado que no hay un buen control de la glucemia, no podemos descartar que sea una mala administración de la insulina, ya que el propietario no la administra a una hora establecida, o bien que la insulina no funcione de manera adecuada en pacientes caninos, a pesar de que los estudios en humanos han demostrado un buen control de la glucosa sérica pudiendo reducir a una frecuencia de cada 24 horas

Lo ideal en nuestro paciente sería realizar una curva de glucosa para determinar:

- 1) La insulina adecuada
- 2) La dosis y frecuencia correcta para poder mantener un control adecuado de glucosa.

## CONCLUSIÓN

La educación al cliente es el factor más importante para poder mantener un buen control glucémico de nuestros pacientes, tienen que tener en cuenta que el tratamiento es de por vida y debemos prepararlos para las posibles complicaciones.

Es importante tomar en cuenta los siguientes puntos:

- La administración adecuada de insulina, tomar en cuenta el sitio de administración en diferentes partes del cuerpo, para evitar una lipodistrofia y que está dificulte la absorción.
- Almacenamiento de insulina
- Dieta: una dieta baja en carbohidratos y alta en proteínas nos dará un buen control de la glucosa postprandial

Actualmente hay análogos de insulina Tresiba y Ryzodeg los cuales prometen ser de efecto ultralargo reduciendo la aplicación a una vez al día. Tienen la ventaja de producir un efecto farmacocinético sin picos, similar a la respuesta de insulina endógena, a pesar de que en pacientes humanos ha dado buenos resultados, falta realizar protocolos en medicina veterinaria para evaluar su efectividad y poder establecer dosis adecuadas.

Otra de las limitantes a la que muchas veces nos enfrentamos es la medición de la glucosa en sangre, el hecho de tener que puncionar al paciente para poder realizar una curva de glucosa desencadena muchas veces en una hiperglucemia por estrés, alterando así nuestro tratamiento. Recientemente salió al mercado un nuevo dispositivo Free style el cual mide los niveles de glucosa en tejido intersticial s a través de un sensor desechable redondo con un pequeño catéter que se inserta debajo de la piel y se puede utilizar por un máximo de 14 días. Los estudios realizados en perros han arrojado buenos resultados siendo así una buena opción para el monitoreo de la diabetes.

## INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

	Pagina
Tabla 1. Acciones principales de la insulina	11
Tabla 2. Acción de la insulina en diversos tejidos	12
Tabla 3. Transportadores de glucosa	14
Tabla 4. Respuesta insulínica y contrarreguladora hormonal a hipoglucemia	16
Tabla 5. Respuesta del SNA a la hipoglucemia	17
Tabla 6. Clasificación de Diabetes Mellitus según la ADA	18
Tabla 7. Estadios del desarrollo de diabetes mellitus inmunomediada	19
Tabla 8. Prevalencia de diabetes mellitus en perros	20
Tabla 9. Prueba de fructosamina	45
Tabla 10. Calculo de calorías en la dieta	48
Tabla 11. Clasificación de cataratas	55
Tabla 12. Resumen DCA y DHH	63
Tabla 13. Guía de suplementación de electrolitos	65
Tabla 14. Protocolo para el tratamiento con insulina en DCA y DHH	66
Tabla 15. Hemograma cookie (14/05/13 – 3/nov/14)	71
Tabla 16. Química sanguínea cookie (14/05/13 – 3/nov/14)	72
Tabla 17. Urianálisis (12/nov/13- 3/nov/14)	73
Tabla 18. Hemoglobina Glicosilada (5/jun/13- 3/nov/14)	74
Tabla 19. Hemograma Krishna	74
Tabla 20. Química sanguínea Krishna	75
Tabla 21. Urianálisis examen físico Krishna	75
Tabla 21. Urianálisis examen químico Krishna	75
Tabla 21. Urianálisis examen microscópico Krishna	76

	Página
Figura 1. Relación anatómica del páncreas	10
Figura 2. Mecanismos para estimular secreción de insulina	13
Figura 3. DMT1	22
Figura 4. DMT2	24
Figura 5. Insulina NPH	31
Figura 6. Insulina caninsulin	32
Figura 7. Insulina acción prolongada	34
Figura 8. Insulina acción ultrarrapida	35
Figura 9. Insulina Tresiba	36
Figura 10. Insulina Rizodeg	38
Figura 11. Toma de muestra sanguínea en pabellón auricular	42
Figura 12. Toma de muestra sanguínea en almohadilla pisiforme	42
Figura 13. Glucómetro Free Style	43
Figura 14. Colocación de Free Style	44
Figura 15. Alimento Glycobalance	49
Figura 16. Alimento Metabolic	49
Figura 17. Alimento R/D	49
Figura 18. Alimento W/D	49
Figura 19. Alimento R/D	51
Figura 20. Alimento W/D	51
Figura 21. Neuropatía diabética en gato	53
Figura 22. Neuropatía diabética en perro	54
Figura 23. Catarata incipiente	55
Figura 24. Catarata inmadura	56
Figura 25. Catarata madura	56
Figura 26. Catarata hipermadura	56
Figura 27. Cookie	68
Figura 28. Valor obtenido en curva de glucosa “cookie” 14/mayo/13	69
Figura 29. Ultrasonido Cookie	70

## BIBLIOGRAFIA

1. August J. Consultations in Feline Internal Medicine. Philadelphia: Elsevier, 2006
2. Barrett K., Barman S. Ganong Fisiología médica. 24° edición: MC Graw Hill, 2013
3. Bonagura John. Kirks: Current Veterinay terapyXIV, Elsevier 2009
4. Catchpole B. Ristic M. Canine diabetes mellitus: can old dogs teach us new tricks?. Diabetología, 48 (2005) 1948–1956
5. Clarke D. Silverstein D. Blood glucose monitors. Clinician´s Brief. Junio (2010) 57-59
6. Corradini S. Pilosio B. Accuracy of a Flash Glucose Monitoring System in Diabetic Dogs. Journal of veterinary internal medicine. 30 (2016) 983–988
7. Cunningham J., Klein B. Fisiologia veterinaria. 5° edición. España. Elseiver Saunders, 2014
8. DiBartola S. Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice. 4° edición: Elseiver Saunders, 2012
9. Dyce K.M, Anatomia veterinaria, 3° edición, Manual moderno, 2002
10. Ettinger S., Feldman E. Tratado de medicina interna veterinaria, Enfermedades del perro y el gato. 6° edición. España: Elseiver, 2007
11. Feldman E., Nelson R. Endocrinología y reproducción canina y felina. 3° edición, Philadelphia: WB Saunders. 2004
12. Ford S. Lynch H. Practical use of home blood Glucose Monitoring in feline diabetics. Revista Veterinary clinics of North America: Small animal practice. 43 (2013). 283- 301
13. Frandson R.D., Anatomia y fisiología de los animales domesticos, 5° edición, Interamericana- McGraw-hill. 1995

14. Gilor C. Dibartola S. Niessen S. What's in a Name? Classification of Diabetes Mellitus in Veterinary Medicine and Why It Matters. *Journal of veterinary internal medicine*. 30 (2016) 927–940
15. Gostelow R. Top 5 maintenance insulins. *Clinician's Brief*. Noviembre (2015) 54-58
16. Hoenig M. Carbohydrate metabolism and pathogenesis of diabetes mellitus in dogs and cats. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 121 (2014) 377-411
17. Huang A. Canine diabetes mellitus. *Clinician's Brief*. Noviembre (2012) 47-50
18. Huang A. Feline diabetes mellitus. *Clinician's Brief*. Octubre (2012) 21-24
19. Koenig A. Endocrine emergencies in dogs and cats. *Revista Veterinary clinics of North America: Small animal practice*. 43 (2013). 869-892
20. Latimer K., Duncan & Prasse *Veterinary laboratory medicine: Clinical Pathology*. 5° edición. Wiley-Blackwell. 2011
21. Little S., *The Cat: Clinical Medicine and management*, Elsevier. 2011
22. Maggs D. Miller P., Slatter *Fundamentos de oftalmología veterinaria*. 4° edición. España. Elsevier. 2009
23. Mancuso L. Cataracts in dogs. *Clinician's Brief*. Agosto (2016) 79-91
24. Meeking S. advances in glucose monitoring. *Clinician's Brief*. Septiembre(2005) 9-12
25. Mooney C., Peterson M. *Manual of Canine and Feline Endocrinology*. 4° edición: BSAVA, 2012
26. Nelson R., Couto C. *Small animal internal medicine*. 5° edición. Canadá: Elsevier Mosby, 2014
27. Nuñez L. *Patología clínica veterinaria*. 2° edición. Mexico. UNAM. 2007
28. O'brien M. Diabetic emergencies in small animals. *Revista Veterinary clinics of North America: Small animal practice*. 40 (2010). 317-329

29. Palm C. Feldman E. Oral Hypoglycemics in cats with diabetes mellitus. Revista Veterinary clinics of North America: Small animal practice. 43 (2013). 407-415
30. Rand J. Pathogenesis of feline diabetes. Revista Veterinary clinics of North America: Small animal practice. 43 (2013) 221-231
31. Rand J. Pathogenesis of feline diabetes. Revista Veterinary clinics of North America: Small animal practice. 43 (2013). 221-231
32. Schaer M. Diabetic Neuropathy in dogs. Clinician's Brief. Noviembre (2010) 56
33. Schermerhorn T. The role of the glucose curve. Clinician's Brief. Noviembre (2010) 23-25
34. Schermerhorn T. Treatment of diabetes Mellitus in dogs and cats. Clinician's Brief. Enero (2008) 35-37
35. Stockham S. Scott M. Fundamentals of veterinary clinical pathology. 2º edición: Blackwell Publishing, 2008
36. Surman S., Fleeman L. Continuous glucose monitoring in small animals. Revista Veterinary clinics of North America: Small animal practice. 43 (2013). 381- 401
37. Tizard I. R. Introduccion a la inmunología veterinaria. 8º edición. España. Elsevier Saunders. 2009
38. Torrente C., Bosh L., Medicina de urgencias en pequeños animales, 1º edición. SERVET. 2012
39. Washabau R., Day M. Canine y Feline gastroenterology. Elsevier. 2013