



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES  
CUAUTITLAN**

**DIABETES MELLITUS CANINA  
(REVISION BIBLIOGRAFICA)**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**P R E S E N T A:  
GERMAN MARTIN MORALES CABRERA**

**A S E S O R:  
M. V. Z. RUBEN TREJO RODRIGUEZ**

**CUAUTITLAN IZCALLI. EDO. DE MEX.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN** 1 9 9 7



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS:

DR. JAIME KELLER TORRES  
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLÁN  
P R E S E N T E .

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 20 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

" Diabetes mellitus canina " ( Revisión bibliográfica )

que presenta el pasante: Morales Cabrera Germán Martín  
con número de cuenta: 7919531 - 1 para obtener el TÍTULO de:  
Médico Veterinario Zootecnista .

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"  
Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 2 de Octubre de 1995.

PRESIDENTE	MVZ. Rubén Trejo Rodríguez	
VOCAL	M.C. Rita del Castillo Rodríguez	
SECRETARIO	MVZ. Marco Antonio Fajardo Roman	
PRIMER SUPLENTE	MVZ. Gerardo Garza Malacara	
SEGUNDO SUPLENTE	MVZ. Enrique Flores Casca	

## DEDICATORIAS

Dedico con gran afecto y cariño este trabajo a:

Mis sobrinas SAJID GONZALO y KARINA MARTINEZ MORALES

A mi hermana LETICIA por todo su apoyo

Y del mismo modo para mi excelente amigo:

GUILLERMO WALDONADO ARDLEYA

Y para mi amigo y colega:

RAYMUNDO ORTEGA PAEZ

También, este trabajo de tesis está dedicado.....

A aquellos que comparten la idea de que el aprendizaje es un proceso que dura toda la vida.

JOHNNY D. HOSKINS.

## INDICE DE CAPITULOS

DEDICATORIAS.....	1
OBJETIVOS.....	1
RESUMEN.....	2
INTRODUCCION.....	3

### CAPITULO 1

I.	DEFINICION DE DIABETES MELLITUS.....	8
II.	INTERES HISTORICO.....	10
III.	TIPOS DE DIABETES MELLITUS.....	16
IV.	FISIOPATOLOGIA.....	18
V.	ETIOLOGIA Y PATOGENIA DE LA DIABETES MELLITUS TI PO 1.....	20
	Influencia de la destrucción pancreática.....	20
	Influencia de la herencia.....	22
	Influencia viral.....	24
	Influencia de la autoinmunidad.....	25
VI.	ETIOLOGIA Y PATOGENIA DE LA DIABETES MELLITUS TI PO 2.....	28
	Influencia de la obesidad.....	29
	Influencia de fármacos ( drogas ).....	31

	Influencia de la resistencia a la insulina.....	33
VII.	CAUSAS SECUNDARIAS DE LA DIABETES MELLITUS EN CA- NINOS.....	35
	Hormona del crecimiento ( GH ).....	35
	Progestágenos.....	37
	Hiperadrenocorticismo ( enfermedad de Cushing )..	40
	Diabetes mellitus gestacional.....	42
	Glucagón.....	43
	Catecolaminas.....	44
VIII.	TRASTORNOS ASOCIADOS CON POLIURIA Y POLIDIPSIA. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	45
IX.	INCIDENCIA DE LA DIABETES MELLITUS CANINA. ANTE - CEDENTES.....	48
X.	INCIDENCIA E IDENTIFICACION.....	50
XI.	SIGNOS CLINICOS.....	52
	Diabetes mellitus no cetoacidótica ( no complica- da ).....	52
	Diabetes mellitus cetoacidótica.....	55
	Diabetes mellitus hiperosmolar no cetósica.....	57
XII.	EXAMEN FISICO.....	58
XIII.	DATOS DE LABORATORIO. ANORMALIDADES CLINICOPATO - LOGICAS.....	59
XIV.	DIAGNOSTICO.....	66
XV.	DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE HIPERGLUCEMIA E HIPO - GLUCEMIA.....	68

	Resumen del diagnóstico diferencial de hiperglucemia e hipoglucemia.....	72
XVI.	ASPECTOS GENERALES DEL TRATAMIENTO.....	74
XVII.	OBJETIVOS TERAPEUTICOS.....	76
XVIII.	TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS NO COMPLICADA EN PERROS.....	77
	Tratamiento y vigilancia intrahospitalaria:	
	días 1 - 3 .....	76
XIX.	IMPORTANCIA DE LA TERAPIA DIETETICA EN LA DIABETES MELLITUS.....	83
XX.	AGENTES HIPOGLUCEMIANTES ORALES.....	85
XXI.	MÉTODOS DE CONTROL POSIBLES EN EL FUTURO PARA LA DIABETES MELLITUS.....	88
XXII.	COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES MELLITUS EN PERROS.....	89
	Cataratas.....	91
	Retinopatía.....	94
	Infecciones.....	96
	Neuropatía diabética.....	98
	Dermopatías.....	100
	Disfunción gastrointestinal.....	102
	Nefropatía diabética.....	104
	Pancreatitis.....	105
	Lipidosis hepática.....	106
	Cetoacidosis.....	107

## CAPITULO 2

XXIII.	PANCREAS ENDOCRINO.....	108
	Anatomía del páncreas.....	109
	Irrigación. Inervación.....	110
	Embriología.....	111
XXIV.	HISTOLOGÍA.....	112
XXV.	DESARROLLO DE LOS ISLOTES PANCREÁTICOS.....	115
XXVI.	ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS ISLOTES PANCREÁTICOS.....	116
XXVII.	INSULINA. HISTORIA Y ANTECEDENTES.....	116
XXVIII.	INSULINA: CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES.....	122
XXIX.	BIOSÍNTESIS DE LA INSULINA.....	124
XXX.	BIOSÍNTESIS DEL GLUCAGÓN.....	125
XXXI.	TRANSPORTE Y METABOLISMO DE LA INSULINA.....	127
XXXII.	REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE INSULINA.....	130
XXXIII.	RECEPTORES DE INSULINA.....	135
XXXIV.	EFECTOS DE LA INSULINA.....	136
	Efecto de la insulina en el metabolismo de los carbohidratos.....	137
	Efecto de la insulina en el metabolismo de las proteínas.....	139
	Efecto de la insulina en el metabolismo de los lípidos.....	141
XXXV.	EFECTOS DEL GLUCAGÓN.....	142



### CAPITULO 3

XXXVI.	TIPOS PRINCIPALES Y DURACION DEL EFECTO DE LAS PREPARACIONES INSULINICAS.....	143
XXXVII.	COMPLICACIONES DE LA INSULINIZACION.....	150
XXXVIII.	ALERGIA A LA INSULINA.....	153
XXXIX.	HIPOGLUCEMIA.....	154
XL.	INSULINOTERAPIA DE MANTENIMIENTO.....	157
XLI.	ORIENTACION AL PROPIETARIO.....	158
XLII.	MANEJO EN EL HOGAR.....	159
XLIII.	PRESENTACIONES COMERCIALES DE INSULINA.....	161
XLIV.	CONCLUSIONES.....	163
XLV.	ANEXO.....	165
	Figuras.....	166
	Cuadros.....	171
	Tablas.....	174
XLVI.	REFERENCIAS.....	178

## OBJETIVOS

- A) Revisión bibliográfica sobre la situación y conocimiento actual de la diabetes mellitus en perros.
- B) Enfatizar la importancia de la diabetes mellitus como causa de enfermedad en perros.
- C) Destacar la importancia y relación del sistema endocrino en la presentación y desarrollo de la diabetes mellitus canina.
- D) Reconocimiento de la diabetes mellitus y su asociación con otros desórdenes endocrinos.
- E) Determinar los hallazgos más recientes en los aspectos de etiología, fisiopatología, signos, diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus en perros.

## RESUMEN

La realización del presente trabajo de tesis intitulado " Diabetes mellitus canina " en la versión de revisión bibliográfica, se llevó a cabo con la finalidad de poder ofrecer de una manera más clara y concisa los aspectos más importantes que derivan de la diabetes mellitus como enfermedad en la especie canina.

La diabetes mellitus es un desorden metabólico que causa anomalías en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. La condición es causada por una deficiencia relativa o absoluta de insulina que conduce a hiperglucemia persistente. Los signos clínicos incluyen poliuria, polidipsia, pérdida de peso, hepatomegalia y formación de cataratas bilaterales.

Así mismo, se intentó aún y cuando no se consideró un objetivo prioritario, hacer la comparación con diferentes especies, en particular con los humanos y los felinos domésticos. De igual manera, se enfatizó entre otros puntos, la relación que existe entre la diabetes mellitus y otras patologías sean estas de carácter eminentemente endocrino o no.

Al término del presente, se logró enmarcar a la diabetes mellitus canina como una enfermedad multifactorial y, por ende, su resolución implica igualmente, todo un conjunto de acciones y decisiones terapéuticas específicas. Se determinó, así, la importancia que tiene la diabetes para ser considerada desde el punto de vista clínico y zootécnico dentro del conjunto global de enfermedades que presentan signos clínicos de poliuria - polidipsia.

## INTRODUCCION

La diabetes mellitus es un desorden metabólico complejo resultante de secreción de insulina deficiente o disminuida - por las células B pancreáticas o acción disminuida de la insulina en los tejidos periféricos. Las anomalías en el - metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas causan hiperglucemia, hiperlipemia, cetonemia, glucosuria, cetonuria - y acidosis metabólica. La diabetes mellitus está caracterizada por un aumento persistente en el nivel de glucosa sanguínea, con glucosuria. La glucosuria causa diuresis osmótica, - poliuria, polidipsia y deshidratación. ( 64 )

La diabetes mellitus es una de las enfermedades conocidas más antiguas: ha sido un problema médico durante más de - 3 500 años. El nombre diabetes que se le dió en el año 20 d. C. proviene del griego, dia, a través de, y bainein, ir, o seguir a través, fluir a través, lo que sin duda se refiere a la poliuria. Los principales síntomas de la diabetes mellitus - fueron señalados correctamente como poliuria, polidipsia y - colifagia. ( 64 )

En los animales pequeños, pueden presentarse diabetes - mellitus tipo 1 y tipo 2 aún, y cuando también se presenta - un tipo de diabetes inducida por drogas moderada y reversible, denominada tipo 3 o química. ( 12, 51, 64 )

Aún se está llevando a cabo una profunda investigación - dirigida al hallazgo de una causa definitiva para la diabetes mellitus. En la actualidad se puede decir con seguridad - que la diabetes mellitus constituye un desorden heterogéneo - con un conjunto de factores potencialmente interrelacionados. Desde un punto de vista clínico, el conocimiento de la causa o de los factores contribuyentes en este desorden tiene - tiene el potencial para auxiliar en la terapia global de una mascota diabética. ( 28 )

Clinicamente, a menudo se observa pancreatitis en los -  
perros con diabetes mellitus. ( 28 )

Las predisposiciones genéticas para el desarrollo de la-  
diabetes mellitus fueron sugeridas por asociaciones familia -  
res en los perros. ( 15 )

Kramer et al., realizaron un análisis genético indican -  
do que la anomalía fue inherente a un gen recesivo y ha -  
sido designado dm. ( 70 )

Aún cuando ningún virus demostró en forma definitiva que  
replica en las células B, Kramer y Evermann propusieron que -  
el parvovirus canino puede desempeñar un rol en la presenta -  
ción de la diabetes en los perros que potencialmente tienen -  
predisposición genética para el desarrollo de la enfermedad. -  
( 28 )

Eisenberth, considera que a pesar del interés en la in -  
munidad humoral y en los anticuerpos anti - isletos, es im -  
probable que ellos sean el principal determinante en la des -  
trucción de las células B. Se cree que los linfocitos T y el  
sistema inmune celular son los principales determinantes de -  
la destrucción de las células B. ( 94 )

Siguiendo con los posibles factores contribuyentes para  
la diabetes mellitus, el sobrepeso en las mascotas es un gran  
riesgo para desarrollar pancreatitis, falla cardíaca o diabe -  
tes. ( 110 )

Una estrecha asociación se observa entre la presentación  
de diabetes y el uso de diferentes fármacos. ( 28 )

Los raticidas, Vacor y los compuestos N - nitroso en -  
carne de carnero curada han sido relacionados con lesiones -  
de las células B. ( 15 )

Se sabe que diferentes alteraciones subyacentes pueden -  
promover diabetes mellitus canina y es posible que la DM se -  
cundaria sea el tipo más común en los perros maduros. ( 27 )

Se considera entre tales factores a la hormona del cre -  
cimiento, progestágenos, hiperadrenocorticismos, diabetes me -  
llitus gestacional, glucagón, etc. ( 8, 10, 14, 21, 27, 33, -  
75, 91 )

Considerando el aspecto clínico, la poliuria y polidipsia son un par de signos relativamente comunes en la clínica de animales pequeños. Es de utilidad conocer el diagnóstico diferencial general de estos signos y disponer de algunos estudios selectivos para ayudar a distinguir estos problemas. ( 28 )

Como antecedente, la diabetes es frecuentemente encontrada en perros viejos mayores de 7 años, y las perras son tres veces más afectadas que los perros machos. ( 60 )

La incidencia general de diabetes mellitus varía entre el 0.1 y el 0.6 % del total de la población canina. ( 14 )

El trastorno endocrino reportado con más frecuencia en perros jóvenes es la diabetes juvenil. ( 45 )

La diabetes canina aparece con mayor frecuencia en las razas de tamaño pequeño, especialmente Dacshuna, French pooodle, pero todas son afectadas. El comienzo de la diabetes puede ser más común en los perros durante los meses de invierno, mientras que en los gatos parece más común en primavera y en verano. ( 15 )

Con respecto a los signos clínicos, éstos dependen del tipo y del grado de insuficiencia de insulina, y de la condición que precede a la aparición de dicha insuficiencia. Las formas clínicas de diabetes son categorizadas como no cetósicas, cetoacidóticas y síndrome hiperosmolar no cetósico. ( 25 )

En todo diabético sospechado o conocido se recomienda una completa evaluación de laboratorio. ( 25 )

El primer escalón en el control racional de la diabetes es llegar a un correcto diagnóstico. La diabetes franca puede ser diagnosticada si la repetición de los valores de glucemia en ayunas exceden los 140 mg/dl o si la basal o la posprandial supera los 200 mg/dl. ( 15 )

Inicialmente, los objetivos de la terapia son la normlización de la hiperglucemia y de la alteración del equilibrio hidroelectrolítico y osmolalidad de la forma más segura-

posible. Es crítico comenzar la terapia, tan pronto como sea posible luego de establecer el diagnóstico, pero la velocidad de las correcciones hechas exige un estricto control. ( 15 )

La mayoría de los perros diabéticos requieren inyecciones de insulina de por vida. ( 57 )

Dentro del plan de tratamiento, los factores a tener en cuenta son la insulina, dieta y ejercicio, con los 2 primeros en general como más importantes. ( 57 )

Se dispone de muchos tipos de insulina, pero sólo algunas fueron evaluadas en extenso en los animales pequeños: regular, NPH ( Protamina neutra de Hagedorn o isofónica ) y PEI ( Insulina zinc protamina ). ( 17 )

Con respecto a la dieta, se recomienda una con restricción moderada a marcada de las grasas y elevado contenido de fibras. Las dietas w/d y r/d comerciales tienen más fibras, que pueden ser de beneficio para retrasar la absorción de la glucosa intestinal. ( 51, 57 )

Por último, en los perros y gatos, es especial los primeros, el lapso de vida libre del diagnóstico de diabetes es relativamente corto ( 2 - 5 años ), un intervalo que no parece posibilitar la aparición de las complicaciones típicas asociadas con la diabetes humana. ( 26 )

Tales complicaciones involucran el desarrollo de cataratas, retinopatías. ( 28, 35 )

Las infecciones bacterianas concurrentes son comunes en el perro diabético cuando es presentado para su primer exámen ( 2, 28 )

Los sitios de infecciones más comunes son el tracto urinario, el tracto respiratorio y la piel. ( 4, 28, 39, 59, 90, 103 )

Aunque las neuropatías diabéticas constituyen la complicación más común en las personas con diabetes mellitus, rara vez se reporta en el perro. ( 26 )

Si bien la nefropatía diabética en ocasiones fue común en el perro, su incidencia es baja. ( 15, 28 )

Se han reconocido dos síndromes gastroentéricos, atonía gástrica y diarrea diabética. La diabetes mellitus ha sido asociada con vómito debido a retraso del vaciamiento gástrico e hipomotilidad gástrica en perros. ( 28 )

Se concluye que la diabetes mellitus es una enfermedad multifactorial cuya resolución establece una serie de acciones y toma de decisiones terapéuticas específicas. Se logró determinar la importancia que tiene dicha patología para ser considerada desde el punto de vista clínico y zootécnico dentro del conjunto global de enfermedades que presentan signos clínicos de poliuria - polidipsia. Si bien es cierto que la diabetes mellitus ha sido más extensamente estudiada en los humanos, actualmente sería una grave falta de preparación el no diagnosticar en forma correcta tal proceso morboso en nuestra clínica diaria. Podemos considerar que hoy en día existen los suficientes alcances técnicos para, en primera instancia, diagnosticar y posteriormente establecer el tratamiento y consecuente control de la diabetes en la especie canina. El médico veterinario deberá esforzarse en la atención clínica de todos y cada uno de sus pacientes para que por medio del estudio en general, se esté a la altura del desarrollo de la medicina veterinaria en esta especie animal.

Con toda seguridad, al momento en que el lector consulte este escrito, habrán emergido a la luz innumerables bibliografías e investigaciones relacionadas con el tema que nos ocupa; sin embargo, es deseable que el trabajo presentado contribuya a dilucidar dudas o inquietudes como las que, en particular, sentí antes, durante y posterior al desarrollo de este trabajo de tesis.



## DEFINICION DE DIABETES MELLITUS.

La diabetes mellitus es un complejo desorden metabólico - resultante de secreción de insulina deficiente o disminuida - por las células B pancreáticas o acción disminuida de la in - sulina en los tejidos periféricos. Las anomalías en el - metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas causan hi - perglucemia, hiperlipemia, cetonemia, glucosuria, cetonuria - y acidosis metabólica. La hiperglucemia puede ser el resulta - do de una deficiencia absoluta o relativa de insulina cuando - existe un exceso relativo de glucarón. Llamada a la deficien - cia de insulina se ha reconocido la coexistencia de un exce - so de hormonas contrarreguladoras ( catecolaminas, cortisol, - GH, tiroxina ) con lo cual aumenta la hiperglucemia, la glu - coneogénesis, la lipólisis y la cetogénesis. La diabetes me - llitus está caracterizada por un ascenso persistente en el - nivel de glucosa sanguínea, con glucosuria. La glucosuria - causa diuresis osmótica, poliuria, polidipsia, deshidratación y sed. La elevación prolongada de la glucosa sanguínea se fog - ma incontrolada conduce a la aparición de complicaciones que - afectan a la retina, el riñón, los nervios y los vasos san - guíneos. ( 64 )

Véase también referencias 5, 8, 10, 12, 14, 15, 16, 21, 23, - 26, 27, 28, 31, 33, 37, 41, 46, 48, 52, 53, 54, 57, 58, 60, - 62, 67 y 64.

Si se inquiriera a un grupo de científicos acerca de lo - que la diabetes mellitus significa para ellos, surgirían di - ferencias de opinión, dependiendo del entrenamiento del espe - cialista. Por ejemplo, el patólogo establecería que la diabe - tes es una enfermedad que afecta todos los tejidos del cuer - po, pero particularmente los vasos sanguíneos pequeños del - riñón, ojo y aún el sistema nervioso. El fisiólogo podría es - tablecer que ciertos materiales que alteran las funciones de - órganos diferentes están depositados en la diabetes. Por o - tra parte, un bioquímico podría señalar que esta es una en -

fermedad en la cuál los niveles de glucosa sanguínea están -  
elevados; caracterizada no sólo por la deficiencia de insu -  
lina sino por cambios en ciertas hormonas, enzimas y otras -  
sustancias corporales. Un experto en epidemiología podría en -  
fatizar el hecho que la diabetes afecta al 5 % de la pobla -  
ción americana y que este número se encuentra en aumento. El -  
genetista apuntaría hacia la fuerte predisposición heredita -  
ria de los individuos para la diabetes. El cardiólogo haría -  
notar que la diabetes es una causa que lleva a la enfermedad -  
cardíaca en los Estados Unidos, y el especialista del ojo es -  
tablecería que la diabetes es una causa que conduce a la dis -  
minución de la visión y a la ceguera. El médico que se encar -  
ga de la atención de diabéticos debe ser una persona con to -  
das las capacidades, que entienda de medicina interna, bio -  
química, cardiología, oftalmología, dermatología, neurología, -  
urología, pediatría y muchas otras áreas de la medicina, y -  
también sea un etólogo. El debe en efecto " adaptarse a todas -  
las situaciones ". El médico actual está mejor preparado que -  
nunca antes para manejar todos los problemas de la diabetes. -  
( 52 )

## INTERES HISTORICO.

La diabetes mellitus es una de las enfermedades conocidas más antiguas; ha sido un problema médico durante más de 3 500 años. El nombre diabetes que se le dió en el año 20 d.C. proviene del griego, dia, a través de, y bainein, ir, o sea - ir a través, fluir a través, correr a través, lo que sin duda se refiere a la poliuria. Los principales síntomas de la diabetes mellitus fueron señalados correctamente como poliuria, polidipsia y polifagia. ( 84 )

Los médicos griegos y romanos usaban el término " diabetes " para referirse a padecimientos en los cuales la manifestación cardinal era un gran volumen de orina, y distinguían - 2 tipos: diabetes mellitus en la cual la orina tenía sabor dulce, y la diabetes insípida, en la cual la orina no tenía sabor. ( 33, 76 )

La primera descripción real de la diabetes mellitus fué hecha en el Papiro de Ebers que data del año 1 500 antes de Cristo, en el cual se registró una enfermedad en el hombre - caracterizada por poliuria. En los primeros escritos se designó a la enfermedad como de la " orina de miel ", pero no se supo hasta el siglo XVIII que el sabor dulce de la orina de los diabéticos dependía de la presencia de glucosa. ( 10, 52, 60 )

En los siglos cercanos al principio del cristianismo se describió la aparición de diabetes mellitus en generaciones sucesivas. Los famosos trabajos de Susruta ( 400 a.C. ) de la India, y su discípulo Charaka ( 6 d.C. ) indicaron muchos de los síntomas y aún los tipos de diabetes mellitus. Aretaeus ( 2 d.C. ) usó el término general diacetes que es una palabra iónica griega que significa " deslizarse a través de un sifón ". ( 52, 76 )

En el año 10 a.C., Celsus también describió la diabetes mellitus. ( 9, 24 )

Si bien en el siglo VI se utilizó el nombre hindú para -

la diabetes, " Madhumeha " u " orina miel ", mucho más tarde se le aplicó la palabra latina " mellitus " ( miel ). Aún en este período inicial de la historia, los observadores notaron que la herencia era importante, ya que varios miembros de una misma familia estaban afectados con la " enfermedad de agua dulce ". ( 52, 54 )

También fué registrado otro tipo de diabetes, la diabetes que se inicia en la madurez, en la cual, además de los síntomas usuales, el paciente se encontraba obeso y sin energía. El otro tipo de diabetes con inicio en la juventud, fué descrita como " derretirse de la carne " y produciendo una orina dulce. ( 52 )

De esta forma, el concepto original del incremento del flujo urinario suficientemente dulce como para atraer a las abejas pinta claramente los signos clínicos. La poliipsia sigue como consecuencia de la poliuria. ( 46 )

Desde 1647, se había comprobado el sabor azucarado de la orina de algunos sujetos afectados de una enfermedad frecuente y grave, la diabetes mellitus. Los médicos y los fisiólogos se interesan en los azúcares presentes en los líquidos fisiológicos. ( 11, 33 )

Existían en los siglos XVII y XVIII " catadores de orina " que ponían en evidencia la presencia de azúcar degustando la orina. ( 11 )

En 1679, el sabor dulzón de la orina se empleó como una prueba diagnóstica para diferenciar entre diabetes mellitus y diabetes insípida, y la prueba de la orina se volvió parte del exámen diagnóstico. En 1788, Cawley asoció la diabetes mellitus con la afección del páncreas. ( 84 )

La diabetes mellitus es una enfermedad que, si no se trata, mata al que la padece a una edad muy temprana. En el siglo XVI, Paracelsus identificó erroneamente como sal a la sustancia extraña en la orina de los diabéticos. En el siglo XVII Thomas Willis, pensó que se trataba de una enfermedad gástrica. Probó la orina diabética y la encontró de sabor dulce. ( 9 )

En el páncreas humano hay de 1 a 2 millones de islotes, - que representan del 1 % al 2 % del peso de todo el órgano. - Fueron descritos por primera vez por Paul Langerhans en el - año 1869, pero sin llegar a explicar su significaco fisioló - gico. ( 8, 9, 24, 37, 44, 52, 84 )

En el mismo siglo XIX, Brockman, en su estudio de los - peces describió racimos de células presentes en el páncreas - ( pan dulce ), como pequeños islotes en un mar de tejido pan - creático. ( 52 )

Las funciones endocrinas del páncreas están subordina - das anatómicamente por los distintos islotes de Langerhans, - los cuales están dispersos por todas partes del tejido exo - crino pancreático. Las islas de células especializadas que - llevan su nombre fueron descritas por Langerhans, entonces - un estudiante de medicina. En los últimos 100 años desde su - descubrimiento, el amplio papel fisiológico de estas células - ha sido estudiado extensamente y su incorrecta función, ha si - do ligada a una multitud de síndromes clínicos de gran impor - tancia tanto para humanos en humanos como para muchos vete - rinarios. ( 8 )

En 1869, estudiando los efectos que tenía la extirpa - ción del páncreas sobre la digestión, 2 científicos alemanes - Minkowski y Von Mering observaron que la pancreatocomia en - el perro producía diabetes mellita, lo que sugirió que el - páncreas representaba un papel importante en la regulación - del metabolismo de los hidratos de carbono. ( 8, 10, 10, 37, - 44, 52, 76, 84 )

El impacto de este hallazgo fue enorme, ya que la diabe - tes era una enfermedad grave que llevaba al coma y a la muer - te, y que era padecida por un porcentaje de la población que - oscilaba entre el 2% y el 4%. ( 44 )

Al comprobar que estos signos coincidían con lesiones - de los islotes del páncreas en diabéticos se postuló la pro - ducción de una hormona hipotética por parte de los islotes - a la que se dió el nombre de " insulina ", del latín insulae, - que significa islas. ( 22, 60 )

Más adelante, los científicos descubrieron que aun des-  
truyendo el páncreas, los animales no se volvían diabéticos -  
si los islotes se preservaban. Los estudios de Opie en los -  
Estados Unidos, confirmaron el hecho de que los pequeños is -  
lotes estaban dañados en humanos con diabetes. ( 52 )

Mediante observaciones histológicas, Gustav Langerhans lle-  
gó a la conclusión en 1893 de que la función endocrina del -  
páncreas se localizaba precisamente en las células de los is -  
lotes descritos por Langerhans. ( 5, 44 )

Después se demostró la existencia de diferentes tipos -  
celulares en dichos islotes, que sintetizan y segregan a la -  
circulación distintas hormonas. ( 44 )

Las descripciones históricas de la enfermedad por Thomas  
Willis, Dodson y Claude Bernard dieron importancia al padeci-  
miento y el reconocimiento de sus complicaciones. Las descri-  
pciones actuales de la diabetes mellitus muestran hallazgos si-  
milares. ( 11, 50 )

En el siglo XIX, Claude Bernard, aisló el glucógeno del  
hígado mediante el experimento del hígado perfundido en 1859,  
mostrando que una sustancia azucarada es liberada progresiva-  
mente del hígado en ciertas condiciones; identificó asimismo  
el proceso de excreción de la glucosa por el riñón cuando los  
niveles sanguíneos se elevaban por arriba del umbral renal -  
y describió a la diabetes como una disfunción renal. En -  
la última década del siglo XIX se identificó que la diabetes-  
mellitus era causada por una disfunción pancreática. ( 9, 11,  
33 )

La glucosa fue aislada por Damas en 1843. La primera -  
fórmula de la glucosa fue propuesta por Bertzelot en 1862 y -  
una fórmula mejor adaptada, correspondiente a la fórmula ali-  
fática actual, por Fittig y Bayer en 1860. A partir de 1870,-  
las investigaciones se vuelven metódicas y sistemáticas, el -  
grupo alemán de Emil Fisher verifica todas las fórmulas de -  
los azúcares por análisis como por síntesis, utilizando el -  
método de adición de ácido cianhídrico que le permite esta -  
blecer la filiación estructural entre todos los osas simples  
( 11 )

Observaciones importantes fueron las llevadas a cabo por S. Soskin y R. Levine, quienes demostraron que los tejidos periféricos de los animales diabéticos funcionan de un modo deficiente en la extracción de hexosas de la sangre con niveles normales de glucosa sanguínea. Sin embargo, si se aumenta el azúcar sanguíneo hasta niveles elevados, como los presentes en las diabetes graves ( hasta 500 mg/dl ) la absorción de glucosa resulta sustancialmente incrementada llegando a presentar inclusive un ritmo casi normal. Este importante descubrimiento indicaba que la deficiencia fundamental del metabolismo de la glucosa reside más bien en un transporte defectuoso del azúcar sanguíneo a través de las membranas de los músculos esqueléticos y de otros tejidos, que en la falta de algunos sistemas enzimáticos intracelulares necesarios para la utilización de la glucosa. ( 54 )

A principios del siglo XX, se estableció la diferencia entre las estructuras tucular y acinar y la de los islotes del páncreas. Robert Bensley, un histólogo, estableció la independencia del tejido de los islotes y uno de sus estudiantes describió los detalles de las células alfa y beta de los islotes. ( 9 )

Aunque varios investigadores estuvieron a punto de preparar insulina a partir de extractos de las células de los islotes, fueron Charles Best y Frederick Banting, utilizando la información preliminar disponible en 1921, junto con los trabajos iniciales contrarios de otros científicos del resto del mundo, en Ontario, Canadá, iniciaron un proyecto histórico de investigación. ( 9, 11, 24, 37, 43, 52, 76 )

Banting y Best, ligaron el conducto pancreático de un perro, destruyendo de este modo las células acinares que producen las enzimas; sólo perduraban las células de los islotes. ( 10, 37, 54 )

Aislaron y purificaron la insulina a partir de páncreas de perro y el extracto preparado con ellas se utilizó para prolongar la vida de perros diabéticos y encontraron que los niveles de glucosa descendían. ( 10, 1b, 41, 46, 54 )

Inmediatamente comenzaron a usarse preparados, más bien impuros, de insulina, porque las necesidades clínicas eran urgentes dado el fatal destino de los pacientes diabéticos. Ocurrieron entonces muchos fracasos a consecuencia de los efectos secundarios adversos, con aparición de abscesos en el sitio de la inyección; pero en el curso de los 5 años siguientes, Abel logró preparar una forma de insulina altamente purificada y la diabetes mellitus pudo ser controlada en gran medida. ( 9, 10, 37, 52 )

Cuando se logró purificar el extracto, se le empleó en experimentos clínicos, y por vez primera en la historia fue posible mantener vivos a los pacientes diabéticos. ( 15, 64 )

Panting y MacLeod recibieron el Premio Nobel en 1923 por este descubrimiento. ( 3, 24, 37, 64 )

Desde entonces, se han descrito con detalle las reacciones de oxidación a dióxido de carbono experimentadas por las grasas, proteínas y carbohidratos y su síntesis en importantes componentes corporales, y se ha prestado gran atención al aspecto fisiológico de las secreciones internas del páncreas en relación con estas reacciones. ( 24, 41 )

La prueba de Fehling, para glucosa en orina, posteriormente modificada por Benedict, proporcionó a los investigadores la herramienta apropiada para la identificación de los diabéticos. ( 9 )



TIPOS DE DIABETES MELLITUS. ( 1. 11. III )

A. DIABETES MELLITUS TIPO I.

1. Comparable a la forma insulino dependiente de la diabetes humana.
2. Es la forma más común en el perro.
3. Características:
  - a) Hipoinsulinemia.
  - b) Secreción de insulina deteriorada siguiente a un desafío de glucosa.
  - c) Necesidad de inyecciones de insulina.
  - d) Tendencia a desarrollar cetoacidosis.
4. Generalmente se desarrolla en perros y gatos de edad media a viejos.

B. DIABETES MELLITUS TIPO II.

1. Comparable a la forma no insulino dependiente de la diabetes humana.
2. Características:
  - a) Concentraciones sanguíneas de insulina normales a incrementadas.
  - b) Secreción de insulina retardada seguida a un desafío de glucosa.
  - c) Manejo con terapia dietética e hipoglucémicos orales.
  - d) Terapia de insulina exógena raramente utilizada.
  - e) Relativamente resistente a desarrollar cetoacidosis.
3. Probablemente común en el gato.
4. Forma juvenil de diabetes mellitus canina estrechamente parecida a la diabetes humana de acceso en la-

madurez, una subclasificación de la diabetes tipo II.

C. DIABETES MELLITUS TIPO III.

1. También llamada oculta o química.
2. Características:
  - a) Referida como un estado de tolerancia a la glucosa.
  - b) Sin signos clínicos.
  - c) Tales casos representan a la diabetes inducida - por drogas moderada y reversible.
  - d) Incluye casos tempranos de otras formas de diabetes de tipo I o II.  
( 12, 51, 64 )

## FISIOPATOLOGIA.

La deficiencia relativa o absoluta de insulina promueve - una menor utilización de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos - por los tejidos periféricos que abarcan el hígado, músculo y - las células adiposas. La glucosa de la dieta misma o de la - gluconeogénesis hepática, que ocurre en una proporción moe - ta con la hipoinsulinemia, se acumula en la circulación cau - sando hiperglucemia. Cuando la glucemia se eleva, la capacidad de las células túbulares renales para reabsorber glucosa a par - tir del ultrafiltrado glomerular es superada y aparece la glu - cosuria. Esta ocurre cuando la glucemia excede los 180 a 220 - mg/dl en el perro. La glucosuria crea una diuresis osmótica, - que causi poliuria; la polidipsia compensadora previene la deg - hidratación. Además, la glucosuria representa una pérdida ca - lórica y en conjunción con el reducido metabolismo tisular pe - riférico de la glucosa ingerida, resulta en pérdida de peso. - El centro de la sociedad en la región ventromedial del hipotá - lamo es responsable del control de la cantidad de alimento con - sumido por un individuo. La cantidad de glucosa plasmática que - penetra en las células de esta región cerebral controla direc - tamente el deseo de comer, cuanto más glucosa ingrese en es - tas células, menor será el deseo de comer y mayor la inhibi - ción del centro del hambre en el hipotálamo. La capacidad de - la glucosa para entrar en estas células está bajo la influen - cia de la insulinemia. En la diabetes mellitus con falta rela - tiva o absoluta de insulina, la glucosa no ingresa en estas - células, no se inhibe el centro del hambre y el individuo ex - hibe polifagia a pesar de la presencia de hiperglucemia. (33)

En consecuencia, los 4 signos clásicos de la diabetes mel - litus son: poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso. Cuando estos signos se vuelven obvios para el propietario, la - mascota es llevada a la atención veterinaria. Lamentablemente, - algunos animales no son identificados por sus propietarios co -

no enfermos y estos diabéticos sin tratar finalmente pueden -  
desarrollar cetosis. Según lo comentado, la deficiencia -  
de insulina sola promoverá aumento de la lipólisis. Los áci -  
dos grasos sin esterificar liberados por el tejido adiposo -  
son asimilados por el hígado en un porcentaje que depende de -  
su concentración plasmática y también son usados fuera del -  
hígado como fuentes oxidativas. En presencia de insulina, los -  
ácidos grasos son incorporados en los triglicéridos, pero -  
cuando falta la insulina, son convertidos en el derivado CoA -  
llamado acil CoA que es oxidado hasta acetyl CoA. En la dia -  
betes grave, el acetyl CoA es desviado casi por completo a -  
la formación de cuerpos cetónicos con la generación de aceto -  
acetyl CoA y de aquí a ácido acetoacético. El ácido acetoacé -  
tico se metaboliza hasta el ácido beta-hidroxibutírico, y un -  
tercer cuerpo cetónico fisiológico, la acetona, se origina -  
por la descarboxilación espontánea del acetocetato. Estos -  
cuerpos cetónicos ( ácidos acetoacético y beta-hidroxibutíri -  
co y la acetona ) producen la cetosis y la acidosis de la ce -  
tosidosis. ( 28 )

## DIABETES MELLITUS TIPO 1.

### ETIOLOGIA Y PATOGENIA.

Aún se está llevando a cabo una profunda investigación - dirigida al hallazgo de una causa definitiva para la diabetes mellitus. En la actualidad se puede decir con seguridad que - la diabetes mellitus constituye un desorden heterogéneo con - un conjunto de factores potencialmente interrelacionados. - Estos factores, solos o en combinación, conocidos o aún sin - reconocer, conducen a un estado de diabetes hipoinsulinémica. - En los animales pequeños, la etiología de la diabetes mellitus suele desconocerse. Desde un punto de vista clínico, el - conocimiento de la causa o de los factores contribuyentes en este desorden tiene el potencial para auxiliar en la terapia global de una mascota diabética. ( 28 )

### INFLUENCIA DE LA DESTRUCCION PANCREATICA.

Clinicamente, a menudo se observa pancreatitis en los - perros con diabetes mellitus. ( 5, 28, 38, 62 )

Un número sustancial de animales pequeños desarrollan - diabetes mellitus durante o subsecuente a episodios de pancreatitis aguda, sugiriendo que, en estos animales como mínimo, las células de los islotes son dañadas por el intenso - proceso inflamatorio y de reparación en el tejido exocrino - circunvecino. La diabetes en estos casos puede ser transitoria o permanente. La mayoría de animales con diabetes mellitus permanente no son suficientemente estudiados para establecer la causa subyacente, así la diabetes permanece como - idiopática. ( 8, 12, 14, 15, 28, 60, 64, 67 )

Idealmente, en caso de cirugía, ésta deberá ser llevada - a cabo hasta que la diabetes esté bien regulada a través de -

dieta y administración de insulina exógena. Ocasionalmente, - esto no es posible, debido a que la diabetes es diagnóstica - da al mismo tiempo con otra condición que requiere inmedia - ta intervención quirúrgica o porque el inicio de cualquier - condición trastorna un estado previamente bien regulado. Por - lo tanto, es importante para el veterinario comprender si la - diabetes está bajo control a la hora de la cirugía.

( 8, 38, 75 )

La pancreatitis, en numerosos episodios subclínicos y - clínicos, muchas veces precede a la deficiencia de insulina. - Sin embargo, esto no siempre es verdadero, dado que la pan - creatitis puede no ser sospechada en algunos perros diabéti - cos y la evidencia de inflamación crónica sólo puede ser ha - llada en la necropsia. ( 26 )

El volumen o tamaño puede estar aumentado en inflamacio - nes crónicas y en la necrosis grasa pancreática del cerdo; - por el contrario, está disminuido en la diabetes mellitus - del perro. ( 35 )

Existe un estudio reportado que fue llevado a cabo para - identificar los factores de riesgo para la pancreatitis agu - da en perros. Los registros médicos de 101 perros con pan - creatitis aguda, diagnosticados sobre la base de historias - médicas de vómito agudo, con mayor actividad de lipasa o ami - lasa en suero mayor que el rango de referencia, o con signos - en conjunto de pancreatitis a la cirugía o evidencia histopa - tológica a la necropsia, fueron evaluados. Edad, sexo y raza - de perros con pancreatitis aguda fueron comparados con una - población de referencia de 100 perros admitidos para otras - emergencias médicas durante el mismo período. El análisis de - múltiples modelos de regresión indicaron que perros mayores - de 7 años de edad tuvieron un incremento de riesgo para pan - creatitis aguda. Perros machos castrados y hembras esterili - zadas tienen un incremento del riesgo, comparados con machos - sexualmente activos. Similarmente, terriers y razas no depor - tivas parecieron tener un alto riesgo de desarrollar pancrea - titis aguda que otros tipos de razas. ( 92 )

## INFLUENCIA DE LA HERENCIA.

La herencia es un factor definido en la presentación de la diabetes mellitus humana. ( 18, 26, 37 )

La diabetes tipo I se considera como el resultado de una agresión ambiental, infecciosa o tóxica, a las células B pancreáticas en personas cuyo sistema inmune tiene predisposición genética para desarrollar una respuesta autoinmunitaria energética contra los antígenos alterados de las células B pancreáticas. ( 18, 33, 37, 41, 42, 45, 52, 54, 76, 81 )

Las predisposiciones genéticas para el desarrollo de la diabetes mellitus también fueron sugeridas por asociaciones familiares en los perros y mediante el análisis del árbol genealógico en los Keeshonas. Los Keeshonas con diabetes juvenil han sido mejor estudiados: se demostró que heredan una atrofia de células B como un rasgo recesivo autosómico con penetración incompleta. Las células A (alfa), y las células beta acinarias no están afectadas. La lesión pancreática hallada en la mayoría de otras razas de perros con diabetes juvenil es la atrofia de las células B y de las células acinarias. ( 14, 15, 26, 45, 53, 70 )

La diabetes mellitus juvenil, es una forma infantil de la enfermedad en la cual los perros comienzan a exhibir síntomas entre las edades de 2 a 5 meses de edad. El peso del cuerpo es normal al principio pero el rango de crecimiento declina hasta que el peso es sólo la mitad a 2 terceras partes de lo normal. El consumo de agua se incrementa, acompañada por frecuente vaciamiento de orina dulce. ( 45, 70 )

Kramer y col., realizaron un análisis genético indicando que la anormalidad fue inherente a un gen recesivo y ha sido designado dm. ( 70 )

Las modificaciones genéticas menos graves en las células B pueden predisponer al animal a la aparición de la dia -

betes mellitus luego de la exposición a factores ambientales tales como virosis, sustancias químicas tóxicas, situaciones de stress crónico o prolongada exposición a los antagonistas-insulínicos. ( 10, 15, 27, 28, 64, 88, 98 )

Se sabe que ciertas especies (además de los perros, desarrollan diabetes. Entre estas están la rata del desierto de Egipto *Psammomys obesus*, la rata blanca de Nueva Zelanda, *Rattus norvegicus* var. ( NZW ) y el ratón espinoso, *Acomys cahirinus*. ( 9, 33 )

En personas con diabetes tipo 1, el 70 % tiene infiltración linfocitaria de los islotes. Esta incidencia aparece después de la ocurrencia de ciertas enfermedades virales. ( 15, 26, 45, 48, 52 )

La necesidad de algún factor predisponente para el surgimiento de la diabetes ganó credibilidad en la revisión de las observaciones de un estudio epidemiológico. Un número de razas caninas comunes que incluyen Cocker spaniels, Pastores alemanes, Collies, Pekineses y Boxers, parecen tener un riesgo relativamente bajo. ( 15, 28 )

Morgan no considera al Pastor alemán dentro de la clasificación de bajo riesgo hacia la diabetes tipo 1. ( 64 )

Esto indica una posible resistencia genética de estas razas a la diabetes o enfermedades precursoras. Los Pulik, Cairn terriers y Pinschers miniatura son razas con un riesgo más elevado que el explicado por la popularidad racial, lo que refleja una probabilidad definida de predisposición genética. Por cierto, los Poodles, Dachshunds, Schnauzers miniatura y Beagles diabéticos permite su inclusión en una lista de razas afectadas con frecuencia. La experiencia con la colonia de Keeshonds de Kramer y col., y la de otros con Retrievers dorados coloca a estas razas en una categoría de alto riesgo para el desarrollo de diabetes. ( 14, 15, 28, 45, 64 )

Además de las razas mencionadas, el Terrier escocés, Samoyedo, King Charles Spaniel y Rottweiler muestran una gran predisposición a la diabetes, si bien es cierto que todas las razas son afectadas. ( 14, 15, 53 )



## INFLUENCIA VIRAL.

La diabetes mellitus inducida por virus fue documentada en el hombre y roedores de laboratorio. Cuatro virus humanos comunes demostraron causar lesiones en los islotes de Langerhans de los animales de laboratorio. Estos comprenden el virus de la encefalitis de Venezuela, el virus de la rubéola, los coxsackievirus y los reovirus. ( 15, 18, 28, 37, 41, 52, 73, 78 )

Además de los virus anteriormente listados, están el de las paperas ( paramixovirus ), citomegalovirus. ( 52, 73 )

En la evaluación histopatológica del páncreas se observó la inflamación de los islotes de Langerhans asociada con una infiltración linfocitaria. Aún cuando ningún virus demostró en forma definitiva que replica en las células B, Krumer y E vermann propusieron que el parvovirus canino puede desempeñar un rol en la presentación de la diabetes mellitus en los perros que potencialmente tienen predisposición genética para el desarrollo de la enfermedad. En algunos de los perros diabéticos se comunicó la infiltración linfocítica de los islotes de Langerhans. ( 28 )

Véase también referencias 15 y 45.

El ganado recuperado de la enfermedad de fiebre aftosa ( foot and mouth disease ) tiene una alta incidencia de diabetes mellitus así como humanos y ratones los cuales están relacionados en experiencias con virus. ( 60 )

## INFLUENCIA DE LA AUTOINMUNIDAD.

La diabetes mellitus espontánea tiene una ocurrencia - relativamente común en el perro; sin embargo, su patogénesis - continúa siendo desconocida. Se considera que mecanismos au - toinmunes y factores medio ambientales juegan un papel en la - iniciación del proceso de la enfermedad y en la precipitación - de enfermedad evidente en el diabético insulino-dependiente. - ( 12, 15, 28, 42, 54, 54, 81, 97 )

Una mayoría de pacientes diabéticos humanos recientemente - diagnosticados tienen anticuerpos dirigidos contra las cé - lulas B. Los anticuerpos también son detectados en el perro - do prediabético y son usados como método en descendientes de - pacientes diabéticos para predecir la enfermedad. ( 52, 97 )

Estos anticuerpos son específicos de grupo pero no es - pecíficos de especie. Tomando ventaja de la no especificidad - por especies, una prueba fue desarrollada para detectar anti - cuerpos contra las células B en el perro y fue usada para - mostrar la ocurrencia de anticuerpos anti - células B en pe - rros diabéticos y sanos. Las células B incubadas con suero - como control negativo mostraron fluorescencia difusa. En con - traste, está la muestra vista en células incubadas con suero - como control positivo o la fracción IgG de control positivo - del suero. Comparando el suero de 15 perros sanos y de 23 pe - rros diabéticos no tratados con control de suero negativo o - positivo, se encontró que 9 de los 23 perros diabéticos te - nían un fuerte anillo fluorescente. Por consiguiente, una ma - yoría de los 23 perros diabéticos tuvieron anticuerpos detec - tables hacia las células B. En contraste, 14 de los 15 perros - sanos mostraron fluorescencia difusa y un perro mostró una - débil reacción positiva. La fluorescencia difusa fue vista - en 2 perros con insulinoomas. Aunque las hembras castradas o - intactas representan la mayoría de los perros diabéticos, no -

existe correlación entre sexo y la ocurrencia de anticuerpos en los perros diabéticos. Tampoco existe correlación hacia la edad de los perros. El promedio de edad de los 12 perros diabéticos con una reacción de anticuerpos positiva fué de 6.4 años y de 8.3 años para los perros diabéticos los cuales fueron negativos. ( 93, 97 )

Haines y Penhale demostraron anticuerpos anti - islotes por un método de fluorescencia indirecta en perros con diabetes mellitus y otras enfermedades endocrinas por medio de incubación de tejido pancreático canino normal con suero de conejos sanos y de perros con diferentes desórdenes endocrinos mientras que Hoenig y col., lo hicieron a partir de una suspensión de células B purificadas de un insulinoma desarrollado bajo la cápsula del riñón de ratas machos. Mientras que la fluorescencia no fue vista en los perros sanos, fluorescencia positiva fue vista en algunos diabéticos y perros con otros desórdenes endocrinos. Los resultados obtenidos de la ocurrencia de anticuerpos anti - células B en perros diabéticos y sanos, muestran que alrededor del 50 % de los perros diabéticos tienen anticuerpos contra las células B. Esto puede implicar que un fenómeno autoinmune juega un papel en la patogénesis de la diabetes en el perro. Los anticuerpos no están dirigidos contra la insulina, sino contra una membrana en la célula asociada a una molécula. ( 97 )

La naturaleza del blanco para los anticuerpos contra las células B es incierto. Muy diversos anticuerpos son encontrados en la sangre de diabéticos humanos. Ellos están dirigidos contra componentes citoplásmicos, insulina, proinsulina o a la proteína 64 kDa la cual recientemente ha sido identificada como la GABA - enzima glutámica descarboxilasa. Se piensa generalmente que la proteína 64 kDa puede ser la molécula blanco. Anticuerpos en suero de diabéticos insulino-dependientes inmunoprecipitan específicamente esta proteína. ( 97 )

Los anticuerpos anti - islotes de la clase IgG están -

presentes en más del 50 % de las personas con diabetes tipo -  
1 en el momento del diagnóstico inicial. Estos anticuerpos -  
pueden reaccionar con las células de otros órganos endocri -  
nos y los pacientes pueden experimentar una múltiple disfun -  
ción hormonal, por ejemplo, tiroiditis, hipoadrenocorticia -  
do, además de la diabetes mellitus. ( 95 )

Eisenbarth considera que a pesar del interés en la in -  
munidad humoral y en los anticuerpos anti - islotes, es im -  
probable que ellos sean el principal determinante en la des -  
trucción de las células B. La mayoría de los anticuerpos an -  
ti - islotes son inespecíficos para las células B, la diabe -  
tes no ha sido transferida con anticuerpos y no hay indicio -  
de que tales anticuerpos tengan efectos trasplacentarios. De -  
bido a esto, se cree que los linfocitos T y el sistema inmu -  
nológico celular son los principales determinantes de la destrucción -  
de las células B. ( 94 )

## DIAPETES MELLITUS TIPO II.

### ETIOLOGIA Y PATOGENIA.

La opinión general es que esta puede ser la forma más común de diabetes mellitus en perros maduros. ( 8, 53, 67 )

Puede ser una consecuencia de:

- Sobrealimentación, causando obesidad e hiperinsulinismo lo cual reduce el número de sitios receptores. Según parece posible que la obesidad ocurra en el 50 % de casos tipo 2 en perros.
  - Exceso de hormona del crecimiento, estimulada por altos niveles de progesterona en el diestro canino o por progestágenos en el control del estro.
  - Exceso de glucocorticoides como terapia o en el síndrome de Cushing.
  - Exceso de tiroxina en el hipertiroidismo en el gato.
- En todas estas situaciones disminuye la sensibilidad celular hacia la insulina, por ejemplo: resistencia a la insulina. ( 12 )

## INFLUENCIA DE LA OBESIDAD.

La obesidad es el problema nutricional más frecuente en los Estados Unidos y en otros países ricos. ( 23 )

Produce una disminución de la duración de la vida y es un factor de riesgo en el desarrollo de la diabetes mellitus, hipertensión, osteoartritis, cálculos biliares y enfermedades cardiovasculares. ( 29, 53, 84, 107, 110, 111 )

La obesidad es fácil de explicar: una persona obesa ha comido más de lo que requería. La acumulación de cantidades masivas de grasa corporal no es posible de otro modo. No obstante, la apreciación de este hecho no sirve de consuelo para el individuo obeso. Por razones desconocidas el control neurológico de la ingestión calórica para compensar el gasto energético es anormal. ( 23, 26, 29, 51, 57, 105 )

Justo como en las personas, el sobrepeso en las mascotas es un grande riesgo para desarrollar diabetes, pancreatitis o falla cardíaca. La ganancia de peso es frecuentemente gradual, por eso puede ser difícil para los propietarios reconocer que sus mascotas necesitan de dieta. Un animal es llamado obeso si tiene un 15 % por encima de su peso ideal, aunque algunos veterinarios consideran esta regla demasiado estricta. ( 51, 57, 110 )

En los humanos, del 15 % al 30 % por encima de su peso ideal es considerado medianamente obeso, de un 30 % al 50 % es moderadamente obeso y más de 50 % por encima de su peso ideal está severamente obeso. Para perros de raza pura, el peso ideal del cuerpo está establecido en standaras de raza, pero para perros de raza mixta, el peso ideal puede ser difícil de establecer. Como una pauta general, lo que un perro pese en su primer año de edad es probablemente lo que deberá pesar a través de su vida. Mientras que muchos perros deberían tener una figura de reloj de arena cuando son vistos desde arriba, un perro obeso puede tener un abdomen en forma

de olla, una figura con grasa alrededor de la cabeza hacia -  
la cola y una marcha característica. ( 29, 110 )

Se estima que del 25 % al 44 % de todos los perros son -  
obesos. La obesidad es más común en perros que en gatos y más  
frecuente en perros neutros mayores de 5 años. En perros urri  
ba de 12 años, la obesidad es más común en las hembras.  
( 105, 110 )

La presentación de un perro en buen estado es más que -  
una cuestión de vanidad. El mantenimiento de un peso adecua  
do ayuda a reducir el stress sobre el corazón, esqueleto, so  
porte de peso en articulaciones y esto puede ayudar a vivir -  
al perro largamente. ( 23, 29, 107, 110 )

Muchos de los problemas de salud presumiblemente liga  
dos a la obesidad son reversibles una vez que el paciente -  
pierde peso. ( 11, 110 )

Antes de poner a un perro a dieta se requiere consultar  
a un especialista. Estudios de sobrepeso en perros y humanos  
muestran la tendencia de la obesidad juvenil que llega a ha  
cer adultos obesos. El gran número de células de grasa forma  
das durante la adolescencia, es lo más difícil para perder o  
aun mantener un peso ideal. Esto es debido a que el número de  
células de grasa en el cuerpo nunca puede ser reducido; sólo  
el tamaño de las células de grasa puede ser disminuido y sólo  
dentro de ciertos límites. ( 23, 52, 57, 110 )

Haciendo un resumen de lo que es la obesidad se puede -  
decir lo siguiente:

La obesidad es más común....

.... en perros que en gatos

.... cuando los propietarios tienen sobrepeso y son de edad -  
media o viejos

.... en perros mayores de 5 años

.... en hembras

.... en mascotas neutras

.... en ciertas razas tales como Labradores, Cocker spaniels,  
Shetland, Dachshunds, Basset hounds y Beagles.

( 26, 29, 105, 107, 110 )

## INFLUENCIA DE FARMACOS ( DROGAS )

Una estrecha asociación se observa entre la presentación de diabetes mellitus y el uso de diferentes fármacos. Las drogas usadas con mayor frecuencia que han sido incriminadas como causales de diabetes son los glucocorticoides y los progestágenos. ( 7, 12, 26, 68, 96, 98 )

Aunque la diabetes esteroide se documenta con mayor regularidad cuando los corticosteroides adrenales se usan por vía sistémica, en raras circunstancias surge luego de la aplicación tópica de esteroides en el tratamiento de los trastornos dermatológicos. ( 20, 98 )

En la mayoría de los casos, la diabetes esteroide revierte al suspender la droga, si bien la diabetes iatrogénica en un perro o gato previamente normal puede ser indicativa de diabetes mellitus subclínica. La terapia con progesterona, en particular en el gato, demostró causar un estado diabético reversible. ( 7, 14, 15, 20, 64, 111 )

Numerosos agentes no esteroideos, que incluyen la clorpromazina, furofina, furosemida y tiazidas fueron implicados en la alteración de la tolerancia a la glucosa en los humanos. ( 20, 52, 76 )

Se han descubierto más cambios bioquímicos y enzimáticos producidos en la diabetes, mediante el estudio del metabolismo de animales hechos artificialmente diabéticos por pancreatometomía o por destrucción del tejido de islotes pancreáticos, con agentes tóxicos como la aloxana o el antibiótico estreptozotocina. ( 10, 54, 75, 68 )

La estreptozotocina es un antibiótico aislado de la fermentación de cultivos de *Streptomyces achromogenes*. La estreptozotocina destruye selectivamente las células B. La droga tiene un potente efecto diabético, con el potencial para causar diabetes mellitus evidente. La dosis de estreptozotocina es menor de 500 mg/m<sup>2</sup> una vez cada 7 días durante 2 a 4-



tratamientos. La estreptozotocina y el fluorouracil en combinación son superiores a la estreptozotocina sola en grado de respuesta completa en humanos con insulinomas. La estreptozotocina es extremadamente nefrotóxica, y su uso en animales con insulinoma recurrente no puede ser recomendado al mismo tiempo. ( 10, 15, 28, 54, 75, 88, 93 )

La aloxana es una sustancia que destruye las células  $\beta$  - y causa diabetes permanente. Este compuesto es tóxico y afecta no sólo al páncreas y al hígado sino también a otros tejidos. Se ha utilizado mucho en estudios experimentales y es muy específica como destructora de las células de los islotes en el perro. ( 10, 54, 88 )

El empleo de la aloxana ha sido una gran ayuda en el estudio de la diabetes en el perro y en otros animales. La dosis para el perro es de 100 a 200 mg/kg, por vía intravenosa ( 10 )

Los raticidas. Vacor y los compuestos N - nitroso en carne de certero curada han sido relacionados con lesiones de las células  $\beta$ . El Vacor fue retirado del mercado norteamericano en 1979. El Vacor y la estreptozotocina tienen estructura similar. ( 15 )

## INFLUENCIA DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA.

La presencia de células B insensibles a la glucosa tendrá una profunda influencia sobre la glucemia, en especial si existe una menor sensibilidad a la insulina en el nivel celular. Toda reducción de la sensibilidad tisular de riñón, músculo y grasa a la insulina incrementará las concentraciones plasmáticas de glucosa y aminoácidos. Las señales serán transmitidas hasta los islotes para aumentar la secreción de insulina, como una consecuencia de la respuesta directa a la glucosa y en forma indirecta mediante la potenciación de los estimulantes no glucifícos circulantes. ( 2b )

El resultado será una hipersecreción de insulina para superar la resistencia. Este mecanismo presumiblemente es responsable por la hiperinsulinemia hallada en estados de resistencia a la insulina, tales como la uremia, hiperadrenocorticismo, estados con exceso de GH y obesidad. ( 12, 23, 27, 51, 57, 96, 107, 110, 111 )

Al parecer, la disfunción de las células B y la resistencia periférica a la insulina suelen coexistir, lo que resulta una mala imitación del estado normal de fina armonía. ( 2b )

La resistencia a la insulina puede resultar de problemas que se desarrollaron antes de la interacción de la insulina con su receptor denominado prerreceptor, con el receptor y con su postreceptor. En perros y gatos, las anomalías de receptor y postreceptor son generalmente atribuibles a obesidad o a un desorden causado por secreción excesiva de una hormona diabética. ( 11, 12, 14, 15, 27, 28, 51 )

Un exceso o deficiencia de hormona tiroidea también puede causar resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina es originalmente sospechada si la dosis de insulina es mayor de 1.5 U/kg y la concentración de glucosa sanguínea es mayor de 300 mg/dl o cuando cantidades excesivas de insulina, por ejemplo, una dosis de insulina mayor de 2.2 U/kg -

son necesarias para mantener la concentración de glucosa -  
sanguínea por debajo de 300 mg/dl. ( 95 )

Otros factores asociados con hipotiroidismo y diabetes -  
mellitus pueden contribuir hacia la resistencia a la insuli -  
na, más notablemente obesidad o hiperlipidemia. La obesidad -  
causa un estado reversible de resistencia a la insulina, ca -  
racterizado por secreción disminuida de insulina, baja regu -  
lación de receptores de insulina, afinidad ligada al recep -  
tor disminuida y defectos postreceptores en la estimulación -  
de sistemas de transporte de la glucosa. La lipemia prepran -  
dial presumiblemente causada por hipertrigliceridemia, ha si -  
do identificada. La hipertrigliceridemia puede tener afini -  
dad ligada a la disminución de receptores de insulina. La re -  
solución de la hiperlipidemia en los perros puede contribuir -  
a la mejoría en el control glucémico de la diabetes. ( 95 )  
Véase también referencias 23, 28, 29, 54, 65, 107, 110 y 111.

## CAUSAS SECUNDARIAS DE LA DIABETES MELLITUS EN CANINOS.

Son pocas las causas conocidas de diabetes mellitus en los perros maduros; de todas maneras se sabe que diferentes alteraciones subyacentes pueden promover diabetes mellitus canina y es posible que la DM secundaria sea el tipo más corriente en los perros maduros. ( 27 )  
Véase también referencias 7, 12, 14, 15, 21, 20, 51, 57 y 64.

### HORMONAS DIABETOGENICAS.

#### HORMONA DEL CRECIMIENTO. ( GH )

La GH ejerce una poderosa acción diabeto génica, en especial en los carnívoros: perros, gatos, en contraste a otras especies como la rata. Nuevos informes corroboran que la acción diabeto génica de la GH gira en torno a la inducción de insulinoresistencia sobre los blancos de la hormona, tal como el tejido adiposo. La GH promovería la insulinoresistencia en un sitio sobre el receptor insulínico distal al punto de ligamiento de la hormona ( transducción ) o en una o más de las reacciones intracelulares sustanciales en la acción de la insulina. Se demostró que la diabetes mellitus inducida por la hormona del crecimiento en los perros puede ser reversible o permanente, de acuerdo a la dosis dada, duración del tratamiento y respuesta individual a la GH. En cualquier nivel, durante el estudio inicial del tratamiento, las insulinemias aumentan casi 20 veces, a la vez que se produce una reducción del 90 % en el contenido de insulina pancreática. Este desvío manifiesto de la insulina pancreática hacia la periférica tal vez sea el resultado de la apreciable insulinoresistencia que puede generar la GH. Además, la velocidad -

ue secreción de insulina supera el ritmo de su producción, -  
lo cual explica el agotamiento final de las células B que se -  
aprecia en la diabetes inducida por la GH. El hecho de que -  
la GH esté elevada en los animales que exhiben diabetes du -  
rante la exposición a progestágenos, pero no en el caso de -  
una diabetes independiente de tal exposición, anula la posi -  
bilidad de que la elevación de la GH pueda estar causada por -  
la hiperglucemia o el estado diabético como tal. La reducción -  
de los niveles de GH posovariohisterectomía y suspensión de -  
la terapia progestacional es evidencia de una interrelación -  
progestágeno - GH. Comparadas con las perras que tienen con -  
centraciones elevadas de GH, la mayoría de las preñadas tie -  
nen niveles de GH normales. Esto sugiere que la producción -  
de GH en algunos casos está paradójicamente controlada por -  
los niveles naturales de la progesterona. Se desconoce el me -  
canismo mediante el cual el eje de la GH se vuelve sensible -  
a la progesterona. El desórden puede estar desde el nacimien -  
to o aparece en el curso de la vida. El hecho de que los ni -  
veles de GH en algunos casos diabéticos ya estaban elevados -  
en un grado suficiente para inducir diabetes con precocidad -  
sugiere que el estado, por algún motivo desconocido, sólo sur -  
ge en edades avanzadas. En este contexto es importante desta -  
car que las perras, a diferencia de otras especies, exhiben -  
progesteronemias postestrals casi idénticas sean gestantes -  
o no. Sumado a esto, los ciclos reproductivos no cesan en la -  
etapa periútrica. ( 27 )

Véase también referencias 4, 7, 12, 14, 15, 21, 25, 31, 49, -  
51, 57, 64 y 96.

## PROGESTÁGENOS.

Cuando las causas desencadenantes de diabetes mellitus canina son evaluadas en detalle, resulta evidente que la enfermedad se da con mayor frecuencia en las perras peronteras y que se manifiesta durante la fase luteal del ciclo estral, cuando la síntesis de progesterona es máxima. Esto concuerda con los hallazgos de los estudios epizootiológicos, los que señalan que las perras enteras tienen un riesgo más elevado que los machos. ( 27 )

La diabetes mellitus es 3 veces más frecuente en hembras que en machos y su presentación sigue muchas veces al celo. Sucede así porque la mayor síntesis de progesterona que acontece en el diestro estimula una superior producción de hormona del crecimiento ( GH ). A su vez, la GH genera diabetes mellitus induciendo resistencia a la insulina en los tejidos-destinatarios, restringiendo el transporte de la glucosa y estimulando directamente las células B para incrementar su producción de insulina, actuando por provocar el agotamiento de dichas células B. ( 14 )

Por ello, la progesterona puede inducir diabetes mellitus en algunos perros. Sin embargo, no puede ser la única responsable por la aparición de la enfermedad dado que sólo una mínima proporción de las hembras enteras desarrolla diabetes mellitus. Así, la progesterona en conjunción con una predisposición determinada genéticamente u otro factor diabtogénico controlado por la hormona puede ser culpable por la inducción de la afección. Los últimos estudios de generación de cáncer mamario mediante progestágenos revelaron que estas sustancias además de su potencia inductora de tumores en algunos perros, inducían diabetes mellitus y modificaciones de tejidos blandos parecidas a las descritas en la acromegalia humana. A partir de estos datos surgió la hipótesis de que ambas condiciones pueden estar causadas por la hiperproduc-

ción de GH inducida por progestágenos. ( 27 )

En los perros, la acromegalia espontánea se reconoció inicialmente en 1980; anteriormente se había descrito una perra entera con sintomatología sugestiva de acromegalia. En un estudio de 22 perras acromegálicas, los signos incluyeron: estridor inspiratorio, poliuria y polidipsia, fatiga, aumento del tamaño abdominal, pliegues cutáneos prominentes y tumores mamarios. ( 27 )

La mayoría de los casos ( 90 % ) muestran hiperglucemia, la cual excede el umbral renal: 10 mmol/l. Por consiguiente, este es el principal factor responsable para la poliuria/polidipsia y es debido a la diuresis osmótica. Las dos terceras partes de los casos clínicos, muestran incremento en la actividad de la fosfatasa alcalina sérica y todos tienen niveles elevados de GH en la sangre ( 61 )

Para finalizar, se describirán algunos puntos de interés de la diabetes mellitus secundaria a progestágenos:

- A. La diabetes tanto en gatos como en perros puede derivarse de la administración crónica de progestágenos, generalmente acetato de megestrol en los EE.UU., o de la producción crónica endógena en la perra intacta en cuyo cuerpo lúteo se produce progesterona sin tener en cuenta la concepción.
- B. Los progestágenos, tanto de origen exógeno como endógeno, estimulan un exceso de producción de la GH que provoca resistencia periférica a la insulina. La resistencia insulínica periférica va seguida de una hiperinsulinemia e hiperglucemia ineficaz.
- C. En este estudio, si se para la progesterona exógena o, en el caso de la perra intacta vieja, si se elimina la fuente ovárica de progestágenos endógenos, la diabetes desaparece. Sin embargo, si no se elimina la influencia de la progesterona, las células  $\beta$  pueden continuar produciendo insulina al máximo y perder de forma eventual su capacidad de producir insulina. En este estudio, la

diabetes es permanente y requiere insulina.

- D. Si el clínico establece en una fase temprana la asociación entre progestágenos y diabetes, los resultados del tratamiento son espectaculares. Cuando se detiene la administración de progestágeno exógeno, las necesidades de insulina exógena generalmente disminuyen a cero durante semanas. Cuando a una perra vieja se le extirpan los ovarios, la disminución en las necesidades de insulina exógena, que generalmente es espectacular, hasta de 8 U/kg/día es profunda. Por ejemplo, una hembra que necesitaba 240 U/día para controlar la cetosis en la preparación para la ovariectomía, puede perder todas las necesidades de insulina exógena en 4 días después de la cirugía.
- E. A causa del gran ascenso en las necesidades de insulina, es importante un control posquirúrgico exhaustivo. En contraste, si el diagnóstico de diabetes secundaria a progestágenos endógenos no se hace de forma precoz, las necesidades de insulina exógena pueden disminuir en forma gradual en un período de semanas pero nunca alcanzar cero. ( 21 )
- Véase también referencias 4, 5, 12, 15, 20, 31, 47, 49, 57, 64 y 96.



## HIPERADRENOCORTICISMO. ( ENFERMEDAD DE CUSHING )

Un número significativo de perros diabéticos, y unos pocos gatos, tienen otras endocrinopatías tales como hiperadrenocorticismismo o acromegalia. Estas enfermedades tienen sus propios efectos negativos sobre varios órganos, o pueden actuar sinérgicamente para complicar los efectos y manejo de la diabetes mellitus. ( 8 )

La excesiva producción de cortisol de la corteza adrenal o hiperadrenocorticismismo, puede ser sospechada en un paciente que tiene poliuria, polidipsia, polifagia, abdomen pegajoso, alopecia y piel delgada e hiperpigmentación. El hiperadrenocorticismismo resulta de un adenoma o carcinoma adrenocortical con producción de cortisol denominado síndrome de Cushing, o de excesiva estimulación de las glándulas adrenales por hipersecreción de hormona adrenocorticotrópica de la pituitaria llamada enfermedad de Cushing. ( 75 )

El hiperadrenocorticismismo, cualquiera que sea, espontáneo o iatrogénico, puede resultar en resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa. La resultante hiperglucemia puede ser debida a incremento de la producción de glucosa hepática a partir de la gluconeogénesis ( resistencia hepática a la insulina ), así como a la disminución de la utilización de la glucosa en tejidos periféricos ( resistencia periférica a la insulina ). Una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona dada a perros sanos durante 3 semanas no provocó cambios significativos en la tolerancia a la glucosa o secreción de insulina, aunque las concentraciones de glucosa sanguínea fueron ligeramente pero significativamente incrementadas. La diabetes ha sido reportada que ocurre seguida a la terapia con glucocorticoides en reportes de casos clínicos y más comúnmente ocurre en animales con diabetes subclínica precedente al inicio de la terapia con glucocorticoides. El desarrollo

de la intolerancia a la glucosa puede también depender de la duración y dosis de glucocorticoides. Los perros con hiperadrenocorticismismo espontáneo pueden desarrollar una hiperglucemia significativa, intolerancia a la glucosa o diabetes. ( 51 )

Utilizando al hiperadrenocorticismismo en perros como un modelo para el exceso de glucocorticoides, Peterson y col., propusieron una progresión de 4 estudios en las alteraciones de la glucosa e insulina que resume la interrelación entre los glucocorticoides, la glucosa sérica y las concentraciones de insulina. En el primer estudio, las concentraciones de glucosa e insulina en suero son normales. Hiperglucemia leve a moderada con concentración de glucosa normal hacen el estudio 2, seguida por hiperglucemia con hiperglucemia de moderada a severa, en el estudio 3. El cuarto y final estudio incluye diabetes mellitus evidente con insuficiencia relativa de insulina. La terapia con metformina sola o en conjunto con la administración oral de corticosteroides de larga acción, fue últimamente responsabilizada por la inducción de diabetes mellitus. También ha sido reportado que perros con sobrepeso mayores de 7 años de edad son consideradas en riesgo para desarrollar diabetes. ( 52 )

Para finalizar, se describirán algunos puntos de interés de la diabetes mellitus con hiperadrenocorticismismo:

- A. Las razas de perros que se afectan con mayor frecuencia con estos cuadros clínicos son Poodles miniatura, Schnauzers y Dacshunds.
- B. Aunque algunos perros tienen signos de ambas enfermedades, el clínico tiene que sospechar la aparición de hiperadrenocorticismismo si persiste la poliuria con posterioridad a un control adecuado de la diabetes mellitus.
- C. Cuando se establece que un perro tiene ambas enfermedades, se tiene que controlar primero la diabetes de forma adecuada y después tratar el hiperadrenocorticismismo. ( 21 ) Véase también referencias 4, 5, 8, 12, 14, 15, 23, 28, 31, 39, 45, 57, 59, 64, 96 y 104.

## DIABETES MELLITUS GESTACIONAL.

El papel de la progesterona en la producción de exceso de hormona del crecimiento ( GH ) en perros ha sido previamente discutida. Aún cuando las elevaciones de progesterona durante la preñez no resultan rutinariamente en exceso en la producción de GH, esto puede potencialmente ocurrir, resultando en hiperglucemia. En adición, los estrógenos y la progesterona pueden antagonizar directamente los efectos de la insulina. La producción de insulina por la placenta, la cual ocurre en mujeres embarazadas resulta en un incremento de la degradación de la insulina: puede también ocurrir en perras y gatos restantes. Debido a estas complicaciones potenciales puede resultar en resistencia a la insulina. ( 51 )

La diabetes mellitus gestacional es la anomalía metabólica más común que ocurre durante la gestación. Se ven afectadas entre 3 % y 5 % de todas las mujeres embarazadas y está asociada con un incremento en la morbilidad maternal y fetal - neonatal. Además, la diabetes mellitus gestacional es el precursor de problemas metabólicos de larga duración para algunas de estas mujeres. O'Sullivan en un estudio realizado en mujeres con DMG ( diabetes mellitus gestacional ) encontró que la prevalencia de tolerancia normal a la glucosa fue de 25 % en mujeres propensas y de 50 % en mujeres obesas comparadas con un 5 - 10 % de prevalencia en una población control. ( 91 )

Muchas mujeres con DMG están en riesgo para la diabetes mellitus tipo II pero no para la diabetes tipo I. Un estudio reciente mostró que la incidencia de anticuerpos de las células de los islotes usando un anticuerpo específico monoclonal en mujeres con DMG es sólo de 1.6 %. ( 91 )  
Véase también referencias 15, 37, 52, 76 y 84.

## GLUCAGON.

En los primeros trabajos con extractos de páncreas, que supuestamente contenían sólo insulina, se vió que algunas veces el animal inyectado presentaba hiperglucemia, o bien no daba la respuesta hipoglucémica que era de esperar. En 1953 se descubrió otra hormona pancreática, procedente de las células A ( alfa ) de los islotes y que tenía una actividad glucogenolítica. ( 10 )

La hormona glucagón incrementa la glucosa sanguínea por medio de glucogenólisis del glucógeno hepático. La elevación de la glucosa sanguínea de esta manera estimula la liberación de insulina de las células B. Estos dos efectos del glucagón son usuales en la prueba de tolerancia al glucagón para tumores de células B funcionales en perros. ( 51 )

El efecto del glucagón es opuesto al de la insulina. El glucagón y la adrenalina, estimulan la producción de 3,5'-AMP cíclico, que a su vez favorece la conversión de la fosforilasa inactiva en activa, y esta enzima es el factor limitante de la glucogenólisis. La activación de la fosforilasa favorece la glucogenólisis, lo que conduce a una elevación de la glucemia. El glucagón no actúa sobre la fosforilasa del músculo; su acción, por tanto, está limitada al hígado. La adrenalina actúa sobre el hígado y sobre el músculo. ( 10 )

La actividad calorífica del glucagón no se debe a la hiperglucemia per se, sino probablemente al incremento de la desaminación de los aminoácidos en el hígado. ( 33 ) Véase también referencias 11, 14, 15, 16, 26, 29, 31, 37, 41, 60, 64, 76 y 93.

## CATECOLAMINAS.

En el caso específico de las catecolaminas, su exceso - generalmente es debido a la presencia de un feocromocitoma - funcional. El feocromocitoma es un tumor de la médula adrenal que secreta norepinefrina, epinefrina y norepinefrina o, en unos pocos casos, sobamina. La liberación periódica de catecolaminas produce taquicardia, hipertensión, inquietud, palpitaciones, colapso y muerte repentina. Los tumores grandes pueden secretar constantemente catecolaminas, resultando es - to en persistente hipertensión que conduce a congestión venosa, cardiomiopatía y falla cardíaca congestiva. ( 75 )

El feocromocitoma, debido a los altos niveles de catecolaminas en la circulación, puede también ser causa de hiper - glucemia leve. El grado de hiperglucemia varía de acuerdo con el estado funcional de la médula adrenal neoplásica. Además, existe glucosuria y una elevación de la tasa metabólica. Sin embargo, el efecto hiperglucémico de la adrenalina es generalmente demasado fuerte para producir diabetes permanente, y las anomalías metabólicas desaparecen tan pronto como los tumores son extirpados. ( 33 )

Con respecto a la etimología de la palabra adrenalina, en los países anglosajones es llamada epinefrina que significa Epi, sobre; y Nephros, riñón y en lo que luce a la noradrenalina, esta es llamada norepinefrina. ( 11 ) Véase también referencias 10, 12, 14, 15, 21, 26, 29, 37, 49, 64 y 76.

## TRASTORNOS ASOCIADOS CON POLIURIA Y POLIDIPSIA.

### DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

La poliuria y polidipsia son un par de signos relativamente comunes en la clínica de animales pequeños. Una variedad de disturbios metabólicos dan cuenta de la mayor parte de los desórdenes de poliuria y polidipsia. Es de utilidad conocer el diagnóstico diferencial general de estos signos y disponer de algunos estudios selectivos para ayudar a distinguir estos problemas. ( 26 )

Estos dos anomalías deben ser diferenciadas en la fase inicial de la investigación diagnóstica, con preferencia mediante el interrogatorio. Poliuria - polidipsia significa un aumento en el consumo de líquidos y, consecuentemente, una mayor producción de orina. El clínico debe determinar si la cantidad de orina evacuada en cada micción es crasa, pequeña o desconocida. Los animales con poliuria - polidipsia son conscientes de su evacuación y no se despiertan en charcos de orina. Los pacientes con incontinencia urinaria ( uracratia ) a menudo se despiertan mojados por la orina o la pueden perder de forma inconsciente o incontrolable cuando caminan o corren. ( 25 )

Se considera que la polidipsia es el término médico para la sed excesiva. Frecuentemente es difícil establecer justo cuando la sed es excesiva, debido a diversos factores medio ambientales los cuales influyen en el consumo de agua. Un factor es la temperatura ambiental. Los perros simplemente tienden a beber más en tiempo caluroso. La dieta es otro factor. Los perros alimentados con alimento seco consumen más agua que los perros alimentados con alimento enlatado. Adicionalmente, algunos alimentos contienen más sal que otros y en consecuencia de esto se fomenta el consumo de agua. Se sabe que ciertas drogas causan consistentemente polidipsia y

estos incluyen antibióticos tipo sulfu y corticosteroides. -  
El incremento de la sed puede ser un signo de una seria en -  
fermedad subyacente. Causas serias de polidipsia incluyen -  
diabetes mellitus, piometra, falla hepática, falla renal y -  
enfermedad de Cushing. La fiebre algunas veces causa polidip -  
sia. El vómito en combinación con la diarrea puede causar que -  
un perro beba más para conservar el nivel de agua del orga -  
nismo perdida a través del sistema digestivo. Una regla general -  
de manejo puede ayudar a definir la sed normal. Muchos -  
perros adultos pueden beber alrededor de una taza de agua por -  
cada 10 libras de peso del cuerpo por día. Los cachorros normal -  
mente consumen dos veces más agua que los adultos. ( 13 )

Una anamnesis precisa y/o densidades urinarias bajas con regularidad en muestras repetidas son una evidencia aceptable de poliuria - polidipsia. Si es necesario, se puede realizar un estudio del equilibrio hídrico cuantificando la ingesta de líquidos durante un período de 24 horas ( normal menor de 100 ml/kg/día ). Esto suele ser más exacto cuando se emprende en el hogar porque algunos pacientes polidípicos no beben cuando están internados. La cuantificación de la producción urinaria es difícil a menos que esté disponible una jaula de metabolismo ( normal menos de 50 ml/kg/día ). Lo obvio es que, los pacientes con diversas causas corrientes de poliuria - polidipsia pueden concentrar su orina si optan por no beber, lo cual vuelve cuestionable un diagnóstico normal. ( 15 )

Los perros polidípicos nunca deberán ser privados de agua sin supervisión veterinaria directa. ( 13 )

La poliuria - polidipsia reconoce varias etiologías principales. Las causas iatrogénicas deben ser investigadas a partir de los antecedentes. Los diuréticos, dietas altas en sodio y suplementación tiroidea inadecuada son motivos obvios. Los aminoglucósidos tienden a producir una falla renal de alto grado. Los corticosteroides a menudo causan poliuria - polidipsia, incluso cuando se administran por la vía rectal o tópica ( en especial las drogas más nuevas y poderosas ). La piometra en general es sugerida por la anamnesis ( esto re -

ciente ) y/o las anomalías de la exploración física ( a - grandamiento uterino o secreción vaginal ). Por último, los - pacientes con hiperadrenocorticismo manifiesto justifican los estudios de la función adrenal. La glucosuria sugiere diabetes mellitus pero no es patognomónica; constituye una causa - habitual de poliuria - polidipsia. Las uropatías infecciosas - a menudo son secundarias en los pacientes con poliuria - polidipsia, en especial si existe hiperadrenocorticismo o diabetes. La valoración clinicopatológica es el próximo paso y por lo regular resulta preferible a la prueba modificada de privación de agua. Rara vez, una policitemia ( VCA mayor del - 60 % ), hipocaliemia persistente manifiesta ( potasio menor - de 2.5 mEq/l ) o un insulinooma hipoglucemiante pueden cursar con poliuria-polidipsia. ( 25 )

A continuación se enumeran las causas más corrientes de poliuria y polidipsia:

- Diabetes mellita.
- Glucosuria renal primaria.
- Insuficiencia renal crónica.
- Diuresis osmótica.
- Piometra.
- Hipercalcemia.
- Hepatopatía grave.
- Hiperadrenocorticismo. ( Síndrome de Cushing )
- Nefronofritis.
- Hipocaliemia.
- Hipoadrenocorticismo.
- Hipertiroidismo.
- Acromegalia.

( 26 )

Véase también referencias 5, 14, 15, 21, 25, 26, 27, 29, - 31, 45, 51, 56, 59, 64 y 75.



## INCIDENCIA DE LA DIABETES MELLITUS CANINA.

### ANTECEDENTES.

Los antecedentes en virtualmente todos los diabéticos -  
incluyen las alteraciones clásicas de poliuria, polidipsia, -  
polifagia y pérdida de peso. Los propietarios a menudo lle -  
van al veterinario a una mascota que previamente adiestrada, -  
ahora orina dentro del hogar. Los demás síntomas son estable -  
cidos a partir del interrogatorio o anamnesis. ( 26 )

Una anamnesis completa es de gran importancia, incluso -  
en el denominado " diabético evidente ", porque el clínico -  
debe conocer cualquier complicación o problema concurrente -  
en el paciente. Como estos perros por lo general son geron -  
tes, deben ser considerados todos los trastornos potenciales -  
de esta etapa de la vida. Además, el clínico debe preguntarse  
¿ " por qué el paciente muestra los síntomas ahora " ? En -  
muchos casos, estos pacientes pueden ser diabéticos latentes -  
o limitados que exigen diabetes evidente secundaria a tera -  
pia farmacológica, pancreatitis, falla cardíaca congestiva, -  
estro, infección del tracto urinario o una miríada de otras -  
posibles causas. ( 14, 15, 27, 30, 39 )

Véase también referencias 7, 12, 21, 51, 57 y 64.

La diabetes mellitus es frecuentemente encontrada en per -  
ros viejos mayores de 7 años, y las perras son tres veces -  
más afectadas que los perros machos. La mayoría de perros con  
diabetes mellitus tienen signos clínicos los cuales semejan -  
la diabetes tipo I de los humanos. La diabetes humana y canina  
están caracterizadas por acceso repentino y marcado defi -  
ciencia de insulina. Los individuos afectados son proclives -  
a cetoacidosis, y requieren terapia de insulina para mante -  
ner la vida. ( 60 )

En ocasiones, un propietario presentará un perro a cui -  
sa de ceguera súbita por la formación de cataratas. De hecho

Las cataratas son una causa importante de ceguera en el perro. Son mucho menos frecuentes en el gato. La catarata en perros con diabetes juvenil no progresa si la terapia insulínica es iniciada dentro de las tres semanas de la aparición de los signos. Se cree que la rápida aparición y la intensidad de las cataratas diabéticas están inversamente relacionadas con el grado de control de la hiperglucemia. ( 15, 45 )

Los programas de procreación en consanguinidad son practicados por la mayor parte de los criadores de perros y gatos de raza pura. Así, el riesgo de trastornos endocrinos y metabólicos hereditarios aumenta. Es razonable pretender que la frecuencia de este trastorno ( diabetes mellitus ) sea mayor en perros y gatos de raza pura que en la población humana en general. ( 45 )

## INCIDENCIA E IDENTIFICACION.

La diabetes mellitus se presenta con considerable frecuencia en los perros viejos: 1 de cada 200 hembras y 1 de cada 1000 machos o hembras castradas; en los gatos 1 de cada 600 y suele terminar con la muerte del animal. ( 13 )

La incidencia general de diabetes mellitus varía entre el 0.1 y el 0.6 % del total de la población canina. La frecuencia aumenta con la edad y parece ser máxima en los perros de 8 o más años, si bien se han registrado ocasionalmente casos en animales de menos de 1 año. La diabetes mellitus se comprobó que era trastorno hereditario en una línea de Keeshonas, presentándose en edades comprendidas entre los 2 y los 6 meses. ( 14 )

Véase también referencias 15, 20, 45, 50.

El trastorno endocrino resportado con más frecuencia en perros jóvenes es la diabetes juvenil. Menos del 1.5 % de los perros diabéticos sufren diabetes de inicio juvenil, en la que existe insulino-dependencia antes del primer año de edad y en general la causa es idiópática. ( 45 )

La distribución etaria y sexual de los perros con diabetes mellitus en diversas series revela que la mayoría de los afectados tienen una edad de 4 a 14 años. En contraste con lo mencionado por otros autores, las hembras se afectan con una frecuencia casi el doble que los machos. Existen controversias con respecto a la presencia de una predisposición de tipo sexual para la diabetes de comienzo juvenil en los cachorros. Kramer, informó una preilección femenina, mientras que Atkins y col., encontraron que 6 de 9 perros con diabetes juvenil eran machos. ( 25 )

Hay informes de concurrencia de diabetes juvenil en el Keeshond, Golden retriever, Westhighland terrier, Viejo pastor inglés, Doberman pinscher, Alaska malamute, Poole, Sch -

nauser miniatura, Pastor alemán, Labrador retriever, Manchester terrier, Whippet, Springer español inglés, Shipperke, el Spitz finlandés y los mestizos. Para los autores, los machos y las hembras resultan afectados con igual frecuencia. (15)

Se piensa que la diabetes juvenil se hereda como un rasgo recesivo en Recuperadores dorados. Otras razas de perros susceptibles de padecer diabetes juvenil son el Chow chow y el Pulik. ( 45 )

Las predisposiciones genéticas para el desarrollo de la diabetes mellitus fueron sugeridas por asociaciones familiares y el análisis del árbol genealógico en algunas razas caninas. Los Pulik, Cairn terrier y Pinschers miniatura son razas con un riesgo mayor. Los Weesonda, Golden retrievers, Poodles, Peagies, Schnauzer miniatura y Dachshunds también parecen integrar la categoría de alto riesgo para el desarrollo de la diabetes. ( 25 )

La diabetes canina aparece con mayor frecuencia en las razas de tamaño pequeño, especialmente Dachshunds ( estándar, miniatura, pelo largo, pelo duro ), French poodle ( toy, miniatura y estándar ) pero todas son afectadas. El Pastor alemán, el Cocker español, Collie, Pekinés y Bóxer, parecen tener un riesgo relativamente bajo. No han sido completamente identificados en las hembras los factores predisponentes para la diabetes. La asociación de diabetes mellitus y tumores mamarios benignos en los perros es más frecuente de lo que podría esperarse; puede haber una patología endocrina común entre los dos. El comienzo de la diabetes puede ser más común en los perros durante los meses de invierno. La aparición en los gatos parece más común en primavera y en verano. ( 15 )

## SIGNOS CLINICOS.

Los signos clínicos de la diabetes mellitus dependen - del tipo y del grado de insuficiencia de insulina, y de la - condición que precede a la aparición de dicha insuficiencia.- Las formas clínicas de diabetes son categorizadas como no ce- - tóticas, cetoacidóticas y síndrome hiperosmolar no cetótico.- ( 26 )

Véase también referencias 14, 15, 21, 29, 57, 58, 64, 67 y 67

### DIABETES MELLITUS NO CETOACIDOSICA. ( NO COMPLICADA )

Aproximadamente del 25 % al 50 % de los perros y gatos - con diabetes mellitus vistos en el exámen. clínico se halla - en estado no cetótico. Los pacientes con diabetes no cumpli - cada son solamente férriles y se encuentran mentalmente a - lertas; asimismo poseen micción, poliuria, polidipsia, des- - hidratación leve y pérdida de peso, a pesar de la polifagia.- ( Figura 1 ) Los signos clínicos duran alrededor de una - semana o un mes antes de la presentación. La poliuria, micción y la polidipsia compensatoria con deshidratación leve son los signos más frecuentes. En cada caso, las condiciones re - sultan de la hiperglucemia que induce diuresis osmótica con - glucosuria. ( 15 )

La glucosa está normalmente ausente de la orina canina, - por lo que su presencia se asocia principalmente con la dia - betes mellitus; en el 75 % de los casos de nuevo diagnóstico - el nivel de glucosa está por encima del 2 %. ( 14, 15, 26, 46 60 )

Los signos de hiperglucemia moderada o grave ( arriba de 180 a 200 mg/al ) se relacionan con la carga osmótica que se - presenta para realizar la filtración glomerular. ( 29 )

El umbral renal para la glucosa está en el perro entre - 9.7 - 12.2 mmol/l ( 175 y 220 mg/dl ): generalmente, cuando - el nivel de glucosa en sangre excede de 10 mmol/l ( 180 mg - dl ), la glucosa no es completamente reabsorbida en los tú - bulos renales, lo que motiva un aumento en la producción de - orina y frecuencia de las micciones. La incapacidad para re - tener durante largos períodos la cantidad de orina producida, - en particular por la noche, es con frecuencia el hecho que - induce al propietario a consultar el caso. ( 14 )

La mayoría de los pacientes son castrados, pero han tenido - recientemente pérdida de peso por el hecho de la ausencia de - la inhibición de la gluconeogénesis. La señaliza en el resul - tado de la insuficiencia de estimulación del centro hipotalá - mico de la saciedad causada por el ingreso de la glucosa en - dicho centro. Esto facilita que el centro de apetito hipota - lámico lutte sin oposición. La hematuria puede ser pal - sible en el 10 % al 20 % de los pacientes y es el resultado - de la litiasis causada por una litasa hormono-dependiente no in - hibida por hormonas y movilización de urato periférica. Las - nemoras de los animales de compañía por sus uretras amplias - y cortas, están especialmente predisponentes a las infeccio - nes ascendentes del tracto urinario cuando la glucosa está - presente en la orina. Aproximadamente de la cuarta parte a - la mitad de las verras con diabetes tiene cistitis bacteri - ana en el momento de la presentación. La cistitis puede causar - los signos clínicos de disuria y poliuria. Es raro que la - proliferación de bacterias formadoras de pus ( E. coli, Aero - bacter aerogenes o Clostridium spp. ) o levaduras puedan cau - sar cistitis o colicistitis enfisematosa visible radiografi - camente. Esta afección no es patognomónica de la diabetes. ( 2, 14, 15, 20, 29, 30, 103 )

Las cataratas se encuentran en alrededor de la mitad de - todos los pacientes caninos diabéticos en el momento de la - presentación de la enfermedad. No hay explicación respecto - de por qué los gatos no parecen de catarata diabética. ( 15 ) Véase también referencias 28, 30, 36, 43, 45, 46, 60, 64, 82 y 89.

La movilización de lípidos puede ser evidente para el -  
dueño como una disminución de los depósitos de grasa. A pe -  
sar del ayuno, puede notarse la hiperlipidemia observando sim -  
plemente una muestra de sangre tomada para los análisis de -  
laboratorio. El exámen de fondo de ojo puede mostrar tambié -  
nque la sangre en los vasos retinales, tiene una apariencia -  
cremosa. A esta condición se le llama "lipemia retinal". -  
Una elevación de los triglicéridos y del colesterol del sue -  
ro lleva ocasionalmente a una xantomatosis eruptiva de la pi -  
el y a una xantomatosis tendinosa, respectivamente. Los xan -  
tomas aparecen como pápulas y nódulos rosados por un erite -  
ma rojo brillante. Aparecen comunmente en áreas de fricción -  
o de movimiento, al igual que en la parte ventral del abdomen,  
y miembros. Las nódulas son bacteriológicamente estériles; -  
el exudado purulento observado con el microscopio simple con -  
tiene macrófagos cargados con lípidos, llamados "células es -  
pumosas." ( 4, 15, 20, 39, 43, 65, 66, 102 )

En los animales pequeños las lesiones cutáneas se pre -  
sentan en pocas ocasiones o en no más de 1/3 de los casos. -  
( 65 )

## DIABETES MELLITUS CETOACIDOTICA.

La cetoacidosis está presente en la mayoría de los perros o gatos que inicialmente aparecen con diabetes mellitus. Ello representa el estado descompensado del organismo para tratar de amortiguar los cetoácidos formados como una fuente alternativa de energía durante una prolongada insuficiencia de insulina. La cetonemia en los animales de compañía es rara en condiciones no diabéticas, pero ocasionalmente ocurre si la inanición aparece en una breves tarafa, lactación muy importante o vida neonatal. Todos los signos clínicos de la diabetes cetoacidótica pueden ser explicados por una gran deficiencia de insulina, ausencia de la deficiencia, trastornos metabólicos causados por la acidosis y la hiperoxemia del suero resultante de la hipervolemia. ( 19 )

Cuando hay un exceso de acetil - CoA en el cuerpo, una parte de ella es convertida en acetacetil - CoA y acetil, en el hígado, en acetacetato. Este y sus derivados previamente mencionados, entran a la circulación en grandes cantidades. Estos cuerpos cetónicos circulantes son una fuente importante de energía en el ayuno. Se dice que la falta de la tasa metabólica de perros normales en ayuno es debida al metabolismo de las cetonas. ( 33 )

La mayor parte de los iones nitrógeno liberados por el acetacetato y beta - nitroxilitrato son amortiguados, pero aún así se presenta acidosis metabólica grave. El pH plasmático bajo estimula el centro respiratorio, produciendo los movimientos respiratorios rápidos profundos, descritos por Kussmaul como " hambre de aire " y denominados, en honor de él, respiración de Kussmaul. La orina se torna ácida. La pérdida de electrolitos y agua da por resultado deshidratación, hipovolemia e hipotensión. Finalmente, la acidosis y la deshidratación deprimen la conciencia hasta producir coma. La acidosis es la causa más común de muerte prematura en la di-



betes clínica. Los perros pancreatetectomizados flacos, conu -  
midos, rara vez desarrollan cetoacidosis, mientras que los -  
animales bien alimentados, rollizos, frecuentemente lo hacen.  
( 33, 37 )

Los animales que llegan a la clínica en avanzado estado -  
de acidosis, depresión y deshidratación lo más probable es -  
que mueran, por lo que el pronóstico es muy desfavorable. U -  
na grave deshidratación puede conducir a la presentación de -  
fallo renal agudo. ( 14 )

La diabetes mellitus cetocidótica está caracterizada -  
por datos de laboratorio de una hiperglucemia persistente en -  
ayuno superior a 200 mg/dl, cetonemia y acidosis metabólica. -  
Existen ciertos factores iniciadores comunes que hacen que -  
los diabéticos produzcan más cetonas que las que pueden amori -  
guar y excretar, los cuales incluyen infecciones, pancrea -  
titis aguda, administración de drogas diazotogénicas, hiper -  
adrenocorticismo, la deshidratación y la anorexia. ( 15 )  
Véase también referencias 21, 26, 41, 54, 57, 58, 64, 69 y -  
87.

## DIAPETES MELLITUS HIPEROSMOLAR NO CETOSICA.

Una rara forma de diabetes mellitus hallada en el perro y en el gato y en el hombre es el coma diabético hiperosmolar - no cetósico, que es una condición en la cuál la glucemia excede los 600 mg/dl, la natremia a menudo es mayor de 145 mg/dl y la osmolalidad plasmática supera los 340 mOsm. ( 15 )

La osmolalidad refiere al número de partículas en solución. La hiperosmolalidad es una indicación para determinar la natremia, el NUS y glucemia, más los faltantes aniónicos y osmolal. ( 85 )

La osmolalidad sérica se mantiene, dentro de márgenes - muy estrechos, en los animales sanos. La osmolalidad sérica normal de perros y gatos es de 285 a 310 mOsm/kg. Las enfermedades pueden provocar hiperosmolalidad o hiposmolalidad, o así mismo, pueden no influir en esta propiedad. ( 29 )

Cada vez que la glucosa en sangre se incrementa a razón de 100 mg/dl la osmolalidad del plasma aumenta 5,6 mOsm/kg de peso. La cetonemia no está presente. Los pacientes desarrollan con rapidez estupor o coma causado por la hiperosmolalidad plasmática. Se cree que una enfermedad concurrente, por ejemplo, enfermedad cardíaca o renal, que dificulte la capacidad del organismo para retener agua y excretar sodio lleva al coma hiperosmolar no cetósico en diabéticos afectados. La excreción renal debería prevenir que la glucosa exceda los 500 mg/dl, si el volumen de filtración glomerular es normal. ( 15 )

## EXAMEN FISICO.

No hay signos físicos clásicos típicos del diabético no cetósico. La mayoría de los perros y gatos diabéticos son obesos pero tienen una buena condición física. Los perros con diabetes sin tratar prolongada pueden perder una buena proporción de peso pero rara vez son delgados. La pérdida de peso se debe a la falta de utilización de la glucosa más los procesos catabólicos que agotan al tejido muscular y adiposo. ( 28 )

Secundario a la movilización de grasas está el desarrollo de la lipodosis hepática y por ende la hepatomegalia, que puede ser detectable con la palpación abdominal. ( 28, 29 )

Las cataratas son otra manifestación clínica común en los caninos diabéticos. ( 28 )  
Véase también referencias 10, 14, 15, 18, 29, 30, 36, 43, 45, 52, 54, 50, 54, 69, 82 y 84.

El examen físico es una prueba de extrema importancia en la evaluación de los diabéticos, a pesar de la carencia de anomalías patognomónicas. La incidencia de infecciones es especial del tracto urinario, pancreatitis, alopecia hormonal, pododermia, falla cardíaca congestiva, prostatitis, tumores testiculares, piometra y otras condiciones es tan común que una vez más se destaca el valor y la necesidad de realizar un completo examen físico en todo diabético sospechoso o conocido antes del tratamiento o la admisión hospitalaria. ( 28 )

Véase también referencias 4, 14, 15, 29, 30, 36, 39, 43, 53, 60, 64, 65, 67, 69 y 110.

## DATOS DE LABORATORIO.

### ANORMALIDADES CLINICOPATOLOGICAS.

En todo diabético sospechado o conocido se recomienda una completa evaluación de laboratorio. El clínico debe estar al tanto de cualquier enfermedad que podría estar causando o contribuyendo con la intolerancia a los carbohidratos, tales como el hiperadrenocorticismo, infecciones pancreáticas, falla cardíaca congestiva, enfermedad renal o hepática y muchos otros trastornos. ( 20 )  
Véase también referencias 5, 12, 14, 15, 51, 57, 59 y 60.

Por último, el profesional debería inaugurar las anomalías que son resultado del estado diabético, como la uremia prerrenal, uropatía infecciosa o cetocidosis. La evaluación mínima de laboratorio para todo candidato a una insulino-terapia prolongada debería incluir análisis de orina, glicemia en ayunas, biometría hemática completa, pruebas de función renal ( NUT y creatinina ), proteínas séricas totales, aldú-miras, ALT y PAB. Los signos que parecen vómitos, diarrea, anorexia y deshidratación debería ser evaluados por pancreatitis así como por desequilibrio ácido-base y electrolítico. Deberían considerarse los estudios apropiados para evaluar la función pancreática exocrina. ( 20 )  
Véase también referencias 12, 29, 32, 49, 59 y 65.

Las alteraciones comunes que ocurren secundariamente a la diabetes mellitus son reseradas a continuación:

#### - Biometría hemática.

El hemograma por lo general es normal en el diabético no-complicado. Una policitemia aparente, leve, puede estar presente si el animal está deshidratado. La elevación del recuento leucocitario puede estar causado por un proceso infeccioso o una inflamación grave, en particular si está presente una pancreatitis subyacente. La presencia de-

neutrófilos tóxicos o degenerativos o un significativo - desvío a la izquierda con inmadurez celular apoyaría la - presencia de un proceso infeccioso como causa de la leu - cocitosis. ( 28 )

Véase también referencias 12, 15, 56, 64 y 87.

El estudio de los leucocitos forma parte de la bio - metría hemática completa. Con la evaluación de los leu - cocitos se persiguen 3 objetivos. Como parte de la base - mínima de datos, ayuda a establecer el diagnóstico. Por - otra parte, constituye un medio de diagnóstico. Finalmen - te, los leucogramas sucesivos ayudan a evaluar la respues - ta al tratamiento. ( 29 )

#### - Glucosa.

La glucemia normalmente es mantenida dentro de un rango - estrecho de 80 a 120 mg/dl. ( 1, 5, 10, 20, 29, 46, 85 - y 96. )

Ante una carencia de insulina, relativa o absoluta, - se deteriora la capacidad para utilizar la glucemia y en - conjunción con la enorme entrada en la circulación desde - la dieta y la gluconeogénesis hepática, finalmente se pre - senta la hiperglucemia. En el perro diabético que mues - tra signos clínicos de diabetes, la glucemia está unifor - memente por encima de 200 a 250 mg/dl. Las glucemias ma - yores de 800 mg/dl no son excepcionales. Un dilema diag - nóstico se origina cuando la glucemia está entre los 120 - y los 220 mg/dl. ( 28 )

Véase también referencias 1, 14, 27, 29, 45, 46, 51 y 64.

Si la hiperglucemia posprandial está presente en un - perro con una dieta adecuada, debería sospecharse una in - capacidad para secretar insulina. Es importante recordar - que los signos clínicos de poliuria, polidipsia, polifa - gia y pérdida de peso no aparecen hasta que ocurre la - glucosuria y la resultante diuresis osmótica. En el pe - rro normal esto no sucede hasta que la glucemia supera - los 180 a 220 mg/dl. ( 1, 14, 15, 28, 45 )

- **Enzimas hepáticas.**

Las enzimas son proteínas que se encuentran dentro de las células y cuya función es catalizar las reacciones de que son responsables dichas células. Cuando se aumenta la actividad de una enzima sérica determinada, esto indica la existencia de un problema en la población celular de donde es originaria. ( 59 )

Los niveles séricos de la ALT y FAL por lo general están elevados en el animal diabético. El tiempo de retención de la BSP también puede estar prolongado en algunos perros diabéticos. Las anomalías en las enzimas del hígado y en los estudios de función hepática son la consecuencia de la lipidosis hepática que acompaña la movilización periférica de las grasas. Frecuente en la mayoría de los diabéticos. Debido a que las pruebas de función hepática suelen ser anormales, el diagnóstico de hepatopatía concurrente en el animal con diabetes mellitus es difícil. ( 26 )

Véase también referencias 12, 15, 54 y 56.

- **Parámetros renales.**

El NUS y la creatinina por lo general son normales en el diabético sin complicaciones. Una elevación en estos parámetros puede ser debida a falla renal primaria o uremia prerrenal secundaria a deshidratación. La falla renal primaria como un resultado de la glomeruloclerosis, lesión específicamente relacionada con la presencia de hiperglucemia, es una complicación bien reconocida en el hombre. Esta alteración pocas veces fue citada en el perro y tendería a ser un problema subclínico. Esta complicación está caracterizada por azotemia progresiva con oliguria que empeora en forma gradual y el desarrollo final es falla renal anúrica. La evolución de la densidad urinaria debería posibilitar la diferenciación entre insuficiencia renal primaria y uremia prerrenal. ( 26 )

Véase también referencias 1, 15, 51, 59, 55 y 57.

## Colesterol.

Una lipemia evidente muchas veces es detectada en varias endocrinopatías de los animales pequeños, incluyendo los diabéticos sin tratamiento. ( 28 )

El término hiperlipidemia ( o lipemia ) se refiere - al plasma o suero macroscópicamente sólido, opalescente - o blanco debido a la hipertrigliceridemia con hipercolesterolemia o sin ella. En ocasiones esto se descubrirá en el exámen físico mediante la observación de opalescencia en la cámara anterior del ojo o de vasos retinianos rosados - blanquecinos. La lipemia con frecuencia no es patológica. Siempre que aparece lipemia se impone saber si el paciente ayunó durante un mínimo de 12 horas. La hiperlipidemia noprandial es el tipo más común y los clientes - a menudo son imprecisos en la medición del tiempo de ayuno. ( 54 )

En la diabetes sin control, hay una elevación en la concentración plasmática de los triglicéridos, colesterol, lipoproteínas quilomicrones y lípidos / ácidos libres. El incremento de estos constituyentes se debe principalmente a la reducida extracción de los triglicéridos dentro de los depósitos grasos. La enzima lipoproteína lipasa ayuda en el metabolismo de las lipoproteínas de muy - baja densidad y quilomicrones. Sin insulina, la lipoproteína lipasa no logra ser activada y se produce la lipemia antes detallada. Con la insulinoterapia, las lipoproteínas de baja densidad ricas en triglicéridos y los quilomicrones son metabolizados y se reducirán las concentraciones de triglicéridos. La lipoproteína de baja densidad que es rica en colesterol, es un derivado del metabolismo de los quilomicrones. Por lo tanto, se puede documentar que el diabético tratado tiene reducida la trigliceridemia y aumentada la colesterolemia. Esta alteración puede persistir durante meses. ( 28 )

Véase también referencias 15, 20, 33, 37, 41, 52, 57, 64, 73, 76, 84.

- **Lipasa.**

La concentración sérica de la lipasa con frecuencia es normal en el animal diabético sin complicaciones y no dehidratado. Conforme con lo enunciado, la pancreatitis aguda y crónica están asociadas con, o son secundarias a, la diabetes en el perro y en el gato. ( 28, 56 )

La amilasa y la lipasa son enzimas séricas utilizadas en forma primaria para el diagnóstico de pancreatitis aguda. ( 59 )

La pancreatitis aguda y crónica constituye el 75% de los casos clínicos de enfermedad pancreática en perro. En un estudio superior a un período de 6 años, la pancreatitis fue diagnosticada en 377 perros por cada 1000; en gatos fue de 1.5 por cada 1000. ( 36 )  
Véase también referencias 9, 8, 14, 15, 26, 30, 62, 75 y 92.

Los animales con pancreatitis concomitante también deberían tener hiperlipasemia. La falla renal puede elevar los valores séricos de la lipasa. ( 26, 56, 66 )

La pancreatitis aguda es una de las pocas cirugías tancias en donde el uso de corticosteroides en el shock enérgico tiene efectos adversos aún cuando la posición permanece incierta. Independientemente del tratamiento de tipo farmacológico, se menciona el uso de ocupuntura en casos de pancreatitis. ( 62, 67 )

- **Análisis de orina.**

Las anomalías identificadas en el análisis de orina compatibles con diabetes mellitus comprenden: glucosuria, cetonuria, proteinuria y bacteriuria con o sin piuria y hematuria asociadas. La diabetes no complica por lo general tiene glucosuria sin cetonuria. Sin embargo, un diabético relativamente sano también puede tener vestigios o pequeñas cantidades de cetonas en la orina. ( 1, 5, 12, 14, 25, 28, 29, 57 y 64 )



Si existe una cetonuria significativa, en especial - en un animal con signos sistémicos de enfermedad como - letargia, vómitos, diarrea o deshidratación, se debería - hacer un diagnóstico de cetoacidosis diabética y establecer el tratamiento adecuado. ( 26 )

Un análisis de orina debidamente obtenido y practi - cado ofrece valiosa información acerca del aparato urina - rio o asimismo indica algún trastorno sistémico. Las mues - tras de orina deben ser recogidas en recipientes limpios - de vidrio o plástico. El momento más apropiado para la - toma de muestras de orina es a primera hora de la mañana; esto es especialmente válido para animales enseñados a - vivir en casas. La orina que se acumula durante la inac - tividad de la noche está menos propensa a ser afectada - por alimentos o ejercicio. Por lo general se encuentra - más concentrada, y en caso de estar presentes, los compo - nentes anormales se detectan con mayor facilidad.

( 1. 5, 29, 59 )

A continuación se mencionan los métodos para la ob - tención de orina:

- Evacuación.
- Presión digital.
- Cateterización.
- Cistocentesis.

( 1. 5, 28, 29, 59 )

La proteinuria puede ser el resultado de infección - urinaria o daño glomerular secundario a la ruptura de la - membrana basal, que se asocia con la diabetes mellitus. - A causa de la alta incidencia de infecciones, el sedimen - to urinario debería inspeccionarse cuidadosamente por mo - dificaciones compatibles con infección como son la pre - sencia de leucocitos, eritrocitos, proteínas y bacterias. ( 1, 28, 29, 49, 56, 59, 90 )

La evaluación de la densidad o gravedad específica urinaria debería ayudar en la diferenciación entre azotemia prerrenal y falla renal primaria en el animal con valores de creatinina y/o NUS elevados. El médico deberá tomar en consideración los efectos de la glucosuria y proteinuria sobre la densidad urinaria. Ambas condiciones causarán un leve incremento de la densidad urinaria y potencialmente podrían ocultar la insuficiencia renal primaria. La densidad aumentará 0,003 U/g de glucosa/100ml de orina, y la glucosa se elevará en 0,004 U/g/100 ml de orina. ( 28 )

Un perro normal es capaz de excretar orina en un rango de 1.000 a 1.065 bajo condiciones normales; la densidad específica de la orina del perro se encuentra generalmente entre 1.030 y 1.045. Los perros y gatos deshidratados deberán producir una orina muy concentrada superior a 1.030 si sus riñones son sanos. En perros y gatos hidratados normalmente se observa por lo general cierto grado de concentración de la orina. ( 1, 5, 20, 50 )  
Ver tabla B.

Por último, el hallazgo de cetonuria es casi invariablemente debido a diabetes mellitus, y está inevitablemente presente en cetoacidosis. Esta es encontrada en la mitad de los perros, pero sólo ocasionalmente en gatos. a la hora del diagnóstico inicial. Las cetonas ayudan a la diuresis osmótica de la diabetes y por consiguiente se incrementa la poliuria. ( 12 )  
Véase también referencias 14, 15, 20, 57 y 60.

La concentración normal en plasma del ácido tetani-droxiacético a valores inferiores de 1 mmol/l frecuentemente no es detectable. La cetosis debida a inanición entomonogástricos es rara vez encontrada, pero esta es reconocida en el hombre, particularmente en huelgas de hambre y ocasionalmente en casos de anorexia nerviosa. En animales cetóticos las cetonas son detectadas en la orina por tiras reactivas ordinarias. ( 49 )  
Véase también referencias 5, 33, 37, 52 y 56.

## DIAGNOSTICO.

El primer escalón en el control racional de la diabetes mellitus es llegar a un correcto diagnóstico. La diabetes franca puede ser diagnosticada si la repetición de los valores de glucemia en ayunas exceden los 140 mg/dl o si la basal o la posprandial supera los 200 mg/dl. Ocasionalmente, la glucemia en ayunas puede exceder los 140 mg/dl o en forma periódica u ocasional, lo cual puede ser causado por insuficiencia leve moderada en pacientes que tienen tolerancia a la glucosa o una hiperglucemia por stress. El 60 % a 90 % de los perros con pancreatitis aguda tienen hiperglucemia, pero menos del 30 % desarrolla diabetes mellitus secundaria permanente. Es común que la hiperglucemia de stress ocurra en gatos con una variedad de otras enfermedades y el tratamiento para la diabetes no se requiere usualmente. Es raro que en el perro y en el gato el diagnóstico de la diabetes se base en una prueba de tolerancia a la glucosa ( PTG ).

( 15 )

La diabetes mellitus siempre debería ser sospechada cuando existen antecedentes de poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso, o la súbita evolución de ceguera debida a la formación de cataratas. Asimismo, la glucosa detectada en las lágrimas con papel de prueba impregnado con oxidasa de glucosa resulta también de utilidad diagnóstica. La glucemia normal en ayunas en el perro es de 80 a 120 mg/dl. ( 28 )

Los cuerpos cetónicos se presentan con frecuencia en la diabetes mellitus, por lo que deben practicarse pruebas que los descubran. Las cetonas urinarias pueden ser medidas por tiras reactivas comerciales o tabletas. La concentración puede ser expresada como trazas, +, ++ o +++ correspondiente al ordenamiento de concentraciones de 0.5 mmol/l a 8 - 10 mmol/l o superiores. ( 12 )

La acetona da el aroma dulce, característico de las cetonas en la orina. A continuación se mencionan algunos puntos de interés con respecto a la detección de los cuerpos cetónicos y reactivos empleados:

- Las tiras comerciales reaccionan exclusivamente o principalmente con el ácido acetacético y sólo en un ligero término con acetona. Las tabletas reaccionan con ambas.
- La acetona es soluble en tolueno; por consiguiente si el tolueno es utilizado como un conservador, puede disminuir los niveles de acetona.
- La bacteriuria en orina puede disminuir la concentración del ácido acetacético.
- La bromosulfitoleína usada como una prueba de función hepática, la fenoltaleína y altos niveles de cisteína pueden dar un color similar con pruebas comerciales.
- Tiras comerciales casuales pueden omitir reaccionar con las cetonas, aún cuando estas estén presentes en altas concentraciones, proporcionando una lectura negativa. ( 12 )

Cuando la glucemia supera el umbral renal aparece glucosuria; esta se detecta sin problemas con las tiras Diastix o tabletas Clinitest. En el perro, la glucosuria se presenta cuando la glucemia está entre 180 y 240 mg/dl, mientras que para el gato las glucemias deben ser mayores de 200 a 300 mg/dl.

( 2b )

Los cachorros con diabetes juvenil muestran un grado disminuido de crecimiento en comparación con hermanos de camada normales cuando se examinan entre los 2 y 6 meses de edad. A esto sigue pérdida de peso a medida que empeora el trastorno. La glucosuria no es razón suficiente para un diagnóstico definitivo. La falta de glucosuria ante hiperglucemia puede ocurrir en cachorros de menos de 6 semanas de edad por función tubular renal inmadura. ( 45 )

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE HIPERGLUCEMIA E HIPOGLUCEMIA.

El riñón normalmente admite toda la glucosa del plasma - para ser filtrada y entonces reabsorberla en el túbulo proximal. Sin embargo, la capacidad de reabsorción del túbulo proximal es limitada y la carga de glucosa en concentraciones - de alrededor de 10 mmol/l no pueden ser reabsorbidas por completo y algo de glucosa puede aparecer en la orina. Esta concentración superior de glucosa en plasma con glucosuria es - el umbral renal de la glucosa. ( 49 )  
Véase también referencias 1, 12, 14, 27, 28, 29, 46, 61, 64 - y 96.

El hallazgo de glucosuria simplemente significa que la - concentración del plasma ha sido excedida durante el período anterior a la muestra de orina colectada y que las interrelaciones cuantitativas entre el plasma y las concentraciones - de glucosa en orina es muy pobre. ( 49 )

El umbral renal de la glucosa por debajo de 10 mmol/l - es visto en algunos individuos normales, especialmente en neonatos y durante la gestación, así como en defectos tubulares proximales como el síndrome de Fanconi, en los cuales la reabsorción de glucosa es pobre y la glucosuria es vista sin hiperglucemia. ( 49 )

Véase también referencias 1, 45, 62 y 65.

El criterio más importante para el diagnóstico de diabetes es la hiperglucemia en ayunas. En general, los niveles - de glucosa muestran cifras elevadas. En el animal diabético, la hiperglucemia tiende a compensar la falta de utilización - de la glucosa por los tejidos periféricos. Esto se logra en parte con el efecto de acción de masas que obliga a la glucosa a penetrar en los tejidos. La glucosa en la orina, aunque sea en cantidades mínimas siempre tiene importancia clínica - y justifica que se practiquen otros exámenes para descubrir -

la posible causa. ( 14, 20 )

A continuación se mencionan causas de hiperglucemia: Esta puede variar en severidad de una hiperglucemia moderada que ocurre después de una comida a una hiperglucemia extrema como la encontrada en la diabetes mellitus no controlada.

- Después de una comida alta en carbohidratos.  
Los niveles alcanzados dependen de un número de factores incluyendo la carga de carbohidratos consumidos, pero es inusual que estos sean superiores a 7 mmol/l.
- Ejercicio en carrera.  
Esto implica un alto nivel de secreción de adrenalina, y los niveles de glucosa en plasma de alrededor de 15 mmol por l son comunes en caballos de carreras y perros Grey hounds inmediatamente después de la carrera.  
( 49 )
- Stress.  
Stress particularmente severo y/o stress agudo. Tales situaciones incluyen animales en dolor severo, animales in-tratables los cuales han sido sujetados violentamente y grandes animales los cuales han experimentado un viaje por tren, mar o aire. Tanto la adrenalina como los glu-cocorticoides están involucrados aquí, teniendo la adre-nalina un efecto más marcado. ( 49 )  
Véase también referencias 12, 14, 15, 21, 28, 29 y 31.
- Enfermedad de Cushing o tratamiento con glucocorticoides.  
Este tipo de situación tiende a ser más de larga duración que las situaciones de stress mencionadas con anteriori-dad y los efectos contrarios de la insulina pueden enmas-carar completamente la tendencia a la hiperglucemia. Sin-embargo, las concentraciones de glucosa en plasma de al-redeador de 6 - 8 mmol/l son vistas algunas veces. ( 49 )  
Véase también referencias 28, 57, 98 y 104.
- Tratamiento con flúidos intravenosos conteniendo glucosa.  
La preparación más comunmente usada es dextrosa, pero un-número de preparaciones intravenosas contienen dextrosa -

o glucosa. Por consiguiente, el diagnóstico de diabetes mellitus a partir de la colección de una muestra sanguínea durante o justo después de tal tratamiento, debe ser evitada. ( 49 )

Véase también referencias 65 y 67.

- Diabetes mellitus, debida a deficiencia absoluta o relativa de insulina.

Esta puede ser primaria o idiopática la cuál es común y tiene bases hereditarias, o secundaria a otra condición tal como destrucción pancreática o condiciones donde existe un exceso de antagonistas de la insulina. Un valor por encima de 11 mmol/l, en ausencia de stress, indica fuertemente diabetes mellitus. ( 49 )

Véase también referencias 14, 15, 23, 26, 45, 47, 57, 60, 64 y 67.

#### Causas de hipoglucemia:

Como el metabolismo cerebral es dependiente de la glucosa como única fuente de combustible, la hipoglucemia produce síntomas similares a la anoxia cerebral - debilidad, desvanecimientos, algunos accesos convulsivos, algunas veces coma. Esta condición es altamente peligrosa y por tanto su pronto reconocimiento y corrección son vitales. En muchas especies las concentraciones de glucosa en plasma por debajo de 2 mmol/l son casi siempre asociadas con síntomas reconocibles, pero los caballos parecen ser mucho más tolerantes a la hipoglucemia, y las concentraciones de glucosa en plasma tan bajas como 1 mmol/l pueden ser completamente sin efecto alguno. (49) Véase también referencias 5, 15, 16, 26, 29, 31, 57, 66, 69 y 85.

- Hipoglucemia inducida por insulina.

A) La sobredosis en pacientes diabéticos es la más común. Un perro puede omitir comer después de que la insulina ha sido dada, o la dosis puede ser administrada 2 veces por error. ( 49 )

Véase también referencias 15, 28, 29 y 57.

B) Insulinooma. Este es un tumor de las células de los islotes del páncreas y no es poco común en perros. Los síntomas pueden ser confundidos con enfermedad primaria del SNC. ( 49 )

Véase también referencias 14, 64 y 93.

C) Hiperplasia de las células de los islotes, no maligna. Este es poco común, pero puede ocurrir como resultado de exposición prolongada a esteroides. ( 49 )

- Hipoglucemia en ayunas.

A) Hipoglucemia idiopática de razas de perros de juguete. ( Toys )

Esta es una condición caracterizada por episodios recurrentes de desvanecimientos asociados con ayuno y/o ejercicio. ( 16, 29 )

Con respecto a la hipoglucemia idiopática de razas de perros de juguete, en especial los Poodles y los Malteses menores de 2 años de edad desarrollan hipoglucemia cuando tienen una dieta inadecuada, están parasitados o presentan una infección generalizada que produce anorexia, vómito y diarrea. Estos animales son incapaces de almacenar correctamente glucógeno en el hígado y no tienen una reserva de la cual disponer durante los períodos de tensión. Los niveles de glucosa sérica menores de 50 mg/dl ocasionan que el animal sufra un colapso o tenga convulsiones. ( 16 )

Véase también referencias 28, 45, 49 y 57.

- Hipoglucemia de los perros de caza.

A) En estos perros se observa otro síndrome hipoglucémico relacionado con la tensión. A los animales no se les alimenta en la mañana de un día de cacería, para agudizar su olfato, por lo que después de todo un día de ejercicio exhaustivo, el perro puede sufrir un colapso y presentar convulsiones asociadas con hipoglucemia. ( 16, 49, 68 )



RESUMEN DEL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE HIPERGLUCEMIA  
E HIPOGLUCEMIA.

Hiperglucemia:

- Diabetes mellitus.
  - Stress.
  - Síndrome de Cushing.
  - Hiperlipidemia.
  - Drogas: Progestágenos, glucocorticoides, etc.
  - Tratamientos con fluidos intravenosos con glucosa.
  - Dietas altas en carbohidratos.
  - Ejercicio.
  - Feocromocitoma.
  - Acromegalia.
  - Pancreatitis aguda.
  - Tóxicas: Estreptozotocina, aloxana, etc.
  - Inanición crónica.
  - Malabsorción crónica.
  - Error de laboratorio.
  - Hiperglucemia posprandial.
  - Hipertiroidismo.
  - Glucagonoma.
  - Uremia.
  - Diuréticos con tiacida.
  - Lesión intracraneal.
  - Pancreatectomía.
  - Síndrome hiperosmolar no cetósico.
- ( 29 )

### Hipoglucemia:

- Manejo inapropiado de la muestra de sangre.
- Error de laboratorio.
- Hipoglucemia de los cachorros.
- Hipoglucemia de los perros de caza.
- Hipoglucemia inducida por la insulina.
- Insulinoma.
- Deficiencia alimenticia.
- Inanición.
- Infestación parasitaria severa.
- Deficiencia de glucagón o adrenalina.
- Enfermedad de Von Tierke.
- Enfermedad de Cori.
- Fármacos hipoglucemizantes: sulfonilureas, salicilatos.
- Hipoglucemia idiopática de razas de perros de juguete.
- Enfermedad provocada por tumor extrapancreático.
- Enfermedad hepática grave.
- Insuficiencia corticoadrenal.
- Endotoxemia.
- Hipobituitarismo.
- Glucosuria renal.

( 69 )

## ASPECTOS GENERALES DEL TRATAMIENTO.

La diabetes mellitus no puede curarse. Este hecho significa la realización de un control exigente que muchas veces no es satisfactorio. Únicamente el reemplazo de células capaces de monitorear la glucemia y secretar insulina de corta acción dentro de la circulación portal podría corregir correctamente esta afección. Este hecho no debería desalentar al veterinario o sus clientes de intentar el control del proceso en una mascota diabética. ( 15 )  
Véase también referencias 28, 52 y 57.

Antes de iniciar el tratamiento de la diabetes el dueño y el veterinario deben definir las posibilidades de realización de la terapia y su costo, cirugías requeribles en el futuro y la responsabilidad del dueño. En la práctica rutinaria aproximadamente en el 30% de los casos diagnosticados como diabetes fue requerida la eutanasia por el dueño. Dentro de los 7 primeros años. Por lo menos el 50% de aquellos animales que fueron tratados vivió más de 1 año sin complicaciones serias. Algunos animales se han mantenido bien, tratados por 5 años o más. La decisión de tratar o no un paciente debe ser tomada por el dueño después que ha estimado los costos de la terapia y las precauciones que ella impone, además de la diaria responsabilidad que se debe tener para que las prescripciones se realicen lo mejor posible. El cuidado de los animales diabéticos se debe formular en forma de programa, que incluya el tiempo cuando el dueño necesita dormir, está de vacaciones o se encuentra enfermo. ( 15 )  
Véase también referencias 14, 21, 53, 57, 90, 96 y 103.

Las probabilidades de aparición de cataratas, neumopatías, pancreatitis aguda y otras complicaciones deben ser también nuestras en conocimiento, pero no en forma exagerada. Cuando el dueño acepta la responsabilidad de tratar al animal diabético la posibilidad de éxito es grande lo cual incurriría

blemente depende de la cooperación del propietario del animal. ( 15 )

Véase también referencias 14, 28, 29, 30, 32, 36 y 37.

La terapia inicial apropiada es diferente para cada tipo de diabetes mellitus; la indicada para la diabetes no complicada comprende el uso de insulina NPH o PZI, en tanto que para la cetoacidótica y para el coma hiperosmolar no cetótico exige el uso de insulina de acción corta. En diferentes terapias de fluidos en la cetoacidosis diabética y en el coma hiperosmolar. Los agentes alcalinizantes están contraindicados en el coma hiperosmolar, pero pueden ser beneficiosos para tratar la cetoacidosis. ( 15 )

Véase también referencias 28, 29, 36 y 37.

blemente depende de la cooperación del propietario del animal. ( 15 )

Véase también referencias 14, 28, 29, 30, 82, 90 y 92.

La terapia inicial apropiada es diferente para cada tipo de diabetes mellitus; la indicada para la diabetes no complicada comprende el uso de insulina NPH o PZI, en tanto que para la cetoacidótica y para el coma hiperosmolar no cetótico exige el uso de insulina de acción corta. Es diferente la terapia de fluidos en la cetoacidosis diabética y en el coma hiperosmolar. Los agentes alcalinizantes están contraindicados en el coma hiperosmolar, pero pueden ser beneficiosos para tratar la cetoacidosis. ( 15 )

Véase también referencias 28, 57, 58 y 67.

## OBJETIVOS TERAPEUTICOS.

Inicialmente, los objetivos de la terapia son la normalización de la hiperglucemia y de la alteración del equilibrio hidroelectrolítico y osmolaridad de la forma más segura posible. Es crítico comenzar la terapia, tan pronto como sea posible luego de establecer el diagnóstico, pero la velocidad de las correcciones hechas exige un estricto control. Las otras alteraciones en la glucemia, el balance de líquidos y de electrolitos o la osmolaridad plasmática pueden ser tan importantes como lo es el desequilibrio original. Una vez que la condición del paciente se ha estabilizado, los objetivos terapéuticos a largo plazo buscan conservar un buen control sobre la glucemia para permitir el mantenimiento de un peso corporal ideal, de acuerdo con la edad, el sexo y la raza del paciente; el crecimiento normal en pacientes jóvenes, el mantenimiento de una actitud alerta, actividad física normal, consumo normal de agua y eliminación normal de orina. ( 15 )

La mayor parte de los cachorros con trastornos endocrinos tienen tasas de crecimiento afectadas. Los cachorros con trastornos endocrinos congénitos nacen al término de la gestación con un peso y un largo normales. ( 45 )

Los objetivos terapéuticos antes mencionados no implican, ni se debería esperar, que la glucosa sanguínea esté en los límites ideales de 60 a 150 mg/dl todos los días a causa de la variación en las dosis de insulina en gatos y perros pequeños, la variación en su absorción en los sitios de aplicación, las dietas y ejercicio, hacen que sea imposible mantener los niveles ideales de glucemia constante. ( 15 )  
Véase también referencias 28, 29, 57 y 69.

La hiperglucemia si es moderada y no cambia rápidamente es de poca consecuencia por sí misma; sin embargo, la hipoglucemia debe ser evitada por cualquier medio. ( 15 )

TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS NO COMPLICADA  
EN PERROS.

La diabetes mellitus es una incretopatía compleja que se observa con más frecuencia en perros que en gatos, pero es tal su frecuencia en ambas especies que el clínico debe estar familiarizado con los fundamentos de un tratamiento apropiado. ( 28, 57 )

La diabetes mellitus se clasifica en las formas no complicada y complicada y el tratamiento para las dos difiere de un modo considerable. ( 57 )  
Véase también referencias 15, 21, 29, 52, 64, 67 y 69.

La mayoría de los casos diagnosticados en el perro suelen ser graves debido a que más de la mitad sufren ya de cetonuria. El tratamiento eficaz precisa un reconocimiento médico general. ( 14 )

La mayoría de los perros diabéticos requieren inyecciones de insulina de por vida. ( 57 )

Lograda inicialmente la estabilización, las inyecciones debe proseguir únicamente el propio dueño, lo cual se le debe explicar desde el principio. Si el propietario es incapaz de realizar esta tarea, o el temperamento del animal pone en tela de juicio el éxito del tratamiento, la solución más humanitaria está en la eutanasia. ( 10 )  
Véase también referencias 14, 15, 27, 28, 57, 67, 96 y 103.

En caso contrario, la ovariectomía cuando se trata de perras es recomendable, pues el estro y la gestación exacerbaban la diabetes. Los animales pueden ser mantenidos así durante varios años, pero este régimen requiere de mucha paciencia por parte del propietario del animal. ( 10 )

## TRATAMIENTO Y VIGILANCIA INTRANOSPITALARIA: DIAS 1 - 3.

Los objetivos generales del tratamiento son:

- 1) Mantener el bienestar del paciente.
- 2) Controlar la poliuria - polidipsia.
- 3) Prevenir las complicaciones serias de la diabetes mellitus como la cetoacidosis y, en lo posible, cataratas.
- 4) Evitar la hipoglucemia inducida por insulina.

Los factores a tener en cuenta son la insulina, dieta y ejercicio, con los dos primeros en general como más importantes. - ( 57 )

Se dispone de muchos tipos de insulina, pero sólo algunas fueron evaluadas en extenso en los animales pequeños: regular, NPH y PZI. ( 57 )

Véase también referencias 21, 28, 29, 31, 64, 95, 101 y 102.

Antes de una descripción detallada sobre la insulinoización y supervisión de la terapia, es importante destacar las metas que se deben alcanzar, con 1 o 2 inyecciones diarias de insulina, los objetivos reales son:

- 1) Mantener la glucemia entre 60 y 180 mg/dl ( con preferencia entre 60 y 140 mg/dl ) la mayor cantidad de horas que sea posible ( al menos 16 - 18 horas de cada día ).
- 2) Evitar la hipoglucemia potencialmente seria ( menos de 60 mg/dl ).

( 57 )

Hasta que la glucemia supera los 180 mg/dl ( umbral renal aproximado ) no ocurre la glucosuria y tampoco poliuria - polidipsia. ( 57 )

Véase también referencias 1, 12, 14, 27, 28, 29, 46, 49, 61, 64 y 95.

Si bien sería ideal tener una glucemia en el rango normal las 24 horas del día, no es necesario para un control a -



decuado; si se busca este objetivo con una insulino-terapia -  
intensiva, en general se corre el riesgo de una hipoglucemia-  
séria. Lo mismo ocurre con el intento de mantener una orina -  
libre de glucosa. En efecto, se prefiere una glucosuria leve-  
periódica cuando disminuyen los efectos insulínicos porque -  
existe cierta seguridad de que la hipoglucemia no se presen-  
ta. La experiencia señala que los perros diabéticos se man-  
tienen sanos durante mucho tiempo cuando la insulinoización -  
produce glucemias entre 60 y 180 mg/dl al menos por 16 - 18 -  
horas de cada día. Con este nivel de control, los pacientes -  
están bien, la poliuria - poliipsia es mínima y no hay ceto-  
acidosis. Finalmente pueden surgir cataratas, pero esta com-  
plicación a menudo sucede a pesar de un tratamiento intensi-  
vo. ( 57 )

El control " estricto " de la glucemia, como se requie -  
re en medicina humana para prevenir la vasculopatía grave, -  
no debería ser un objetivo en clínica de animales pequeños. -  
( 33, 37, 52, 57, 73, 76 )

Antes de iniciar la insulino-terapia conviene colocar un-  
catéter venoso permanente para múltiples muestreos sanguíne -  
os. Las muestras se remiten para hemograma completo, perfil -  
bioquímico y análisis de orina. ( 57 )  
Véase también referencias 1, 4, 12, 14, 15, 29, 29, 29, 36, -  
64 y 87.

Después de obtener la sangre para medir la glucemia e -  
inmediatamente antes de la inyección de insulina, el pacien-  
te debe consumir un tercio de sus necesidades calóricas día -  
rias. ( 28, 57, 96 )

Para perros que están comiendo y bebiendo y de esta ma -  
nera no cetoadiódicos que requieran terapia intensiva, el -  
paso más importante del manejo de la diabetes mellitus na si-  
do el uso de inyecciones de insulina de acción intermedia -  
( NPH ). Las insulinas de acción corta ( regular y semilen -  
ta ), son usadas primariamente en el manejo de pacientes con-  
trastornos metabólicos severos tales como cetoacidosis o el -

coma hiperosmolar no cetósico. La dosis deberá ser determinada para cada individuo y monitorear la respuesta. La determinación de la dosis apropiada de insulina deberá ser basada de preferencia en la glucosa sanguínea. ( 103 )

El tratamiento comienza con insulina NPH ( 0.5 U/kg SC ) en general a las 8:00 A.M. Los perros más grandes deben recibir una dosis menor por unidad de peso corporal y viceversa - para los ejemplares de menor tamaño. ( 57 )

Se deben ofrecer 2 comidas adicionales, cada una consistente en un tercio de las calorías diarias a las 6 y 12 horas después de la primera ingesta. La medición del nivel de glucemia previa a la inyección matinal y a las 4, 8 y 12 horas - después es adecuada durante este primer momento del tratamiento. Es importante comprobar que la insulinoterapia está reduciendo la glucemia pero sin motivar una hipoglucemia seria. - Las tiras reactivas Chemstrip BG permiten vigilar la regulación del diabético, en especial cuando se utilizan en conjunción con un instrumento de lectura digital. La dosis de insulina y el programa de alimentación son ajustados después de evaluar múltiples valores glucémicos diarios. La ingesta calórica diaria debe ser estimada sobre la base del peso corporal ideal. ( 20, 51, 57, 103, 105 )

Los perros diabéticos con frecuencia son perezosos o lo fueron, por lo cual se debe evitar el suministro excesivo de calorías; el peso corporal debe ser vigilado de cerca. Los requerimientos calóricos rondan las 40 - 80 cal/kg/día. Si hay obesidad, los requerimientos calóricos diarios calculados deben reducirse en un 40 % para promover la pérdida ponderal. ( 57 )

Véase también referencias 107, 110 y 111.

La obesidad se produce con una ingestión calórica prolongada que supera las necesidades metabólicas. Por lo común se asocia a un consumo abusivo y actividad física insuficiente. El componente más importante de un programa de reducción de peso es la cooperación del cliente. Los propietarios que -

aceptan el diagnóstico de obesidad y los muchos problemas -  
potenciales para la salud que ella ocasiona, en general lle -  
van a cabo con éxito un plan de pérdida de peso. ( 28 )

La obesidad es un problema prominente en la población -  
de los animales de compañía. Se ha estimado que tanto como -  
un 44 % de los animales de compañía tienen sobrepeso, haciendo -  
de la obesidad el mayor problema nutricional en animales -  
pequeños. En el pasado, fue un problema mayor para los pe -  
rros más que para los gatos debido al modelo evolutivo de a -  
limentación de cada especie. Los cánidos heredaron el patrón -  
de abundancia o hamadura caracterizado por el aprovechamiento -  
to a intervalos casuales, de copiosas comidas cuando la jau -  
ría cruzaba sus presas. Los miembros de la familia comían tan -  
to como fuera posible, tal vez esperados días difíciles en -  
tre el próximo aporte de alimento disponible. Muchos perros -  
conservan el comportamiento de comer tanto como sea posible, -  
aún y cuando la disponibilidad de alimento no constituye un -  
problema. Los gatos, de modo contrario, extraen para comer -  
pequeñas cantidades de alimento cada día. La más importante -  
fuente de calorías para la mayoría de mascotas está disponi -  
ble comercialmente en alimentos de línea diversos, los cua -  
les típicamente registran los valores de nutrientes mínimos -  
y omiten la información calórica. ( 105 )  
Véase también referencias 15, 25, 29, 51, 107 y 110.

Si bien es cierto que los alimentos comerciales omiten -  
la información calórica, existen algunos productos igualmen -  
te de línea comercial con restricciones calóricas. Tales pro -  
ductos son denominados Prescription Diet de Hill's con pre -  
sentación en lata y bolsa de 10 y 20 lbs. Las dietas r/d y -  
w/d están actualmente disponibles en México. ( 57 )

Por lo regular, se considera que los requerimientos ca -  
lóricos diarios deben dividirse en 3 o más comidas. Los pa -  
cientes que reciben insulina ( 1 inyección/día ) deben tener -  
un programa de 3 comidas diarias ( inmediatamente antes de -  
la inyección y 6 a 12 horas más tarde ). Los animales con 2-

inyecciones diarias deben comer 4 veces ( inmediatamente antes de cada inyección, media tarde y última hora de la noche para terminar ). Estos protocolos de ordinario amortiguan la magnitud de la hiperglucemia posprandial esperada que se aprecia en los perros diabéticos cuando comen 1 o 2 veces por día. ( 57 )

Los estudios demostraron que es mejor ofrecer los alimentos enlatados o secos, pero no las fórmulas semisólidas. Estas poseen mucha cantidad de azúcares y causan una hiperglucemia posprandial más marcada. También se recomienda una dieta con restricción moderada a marcada de las grasas y elevado contenido de fibras. Las dietas w/d y r/d comerciales tienen más fibras, que pueden ser de beneficio para retrasar la absorción de glucosa intestinal. La dieta r/d es bastante hipograsa y sólo se indica en el perro obeso. Para los ejemplares melindrosos, la alternativa consiste en una dieta combinando arroz blanco, pollo magro, pescado y w/d enlatada. Puesto que la respuesta a la insulina es variable de paciente a paciente, no es posible generalizar sobre el mejor programa de alimentación. En consecuencia, es necesario evaluar la respuesta glucosa - insulina antes de establecer el programa de alimentación más conveniente. Debe recordarse que los cambios en la ingesta calórica, en cantidad y momento de ofrecimiento, influyen en forma marcada los requerimientos de insulina; por ende, el cliente debe comprender que el control de la dieta es tan importante como la dosis diaria adecuada de la hormona. Las reglas generales son:

- 1) El mismo alimento en cantidades constantes en idénticos momentos de cada día.
- 2) Que no haya " bocadillos " entre comidas.

( 57 )

## IMPORTANCIA DE LA TERAPIA DIETETICA EN LA DIABETES MELLITUS.

La terapia dietética, en conjunción con la insulina exógena, juegan un rol integral en el éxito del manejo de la diabetes mellitus en los humanos. Actualmente, la terapia dietética ha recibido más atención en el manejo de la enfermedad en perros. La iniciación de la terapia dietética en conjunción con inyecciones de insulina ha reducido los requerimientos diarios de la hormona, mejorando el control glucémico, y al parecer disminuye la frecuencia de complicaciones diabéticas en muchos perros diabéticos. Los factores que deberán ser considerados cuando se formula un apropiado régimen dietético incluyen la corrección y prevención de la obesidad, el establecimiento de un apropiado programa alimenticio y la selección de dietas que minimicen la hiperglucemia posprandial y aumenten las acciones de la insulina. Diversos estudios han emergido durante la década pasada evaluando la influencia de la dieta con fibra sobre el beneficio del control glucémico tanto en diabetes tipo 1 como tipo II en humanos. Aunque controversial, la fibra soluble ( por ejemplo, pectina ) mejor que la fibra insoluble ( por ejemplo, celulosa, lignina ) es creída primariamente responsable para esta mejoría glucémica. Se cree que las fibras solubles ejercen sus efectos sobre el control glucémico alterando el tiempo de tránsito gastrointestinal, la absorción de carbohidratos y la secreción de hormonas gastrointestinales y elevando la sensibilidad de los tejidos a la insulina. El incremento de consumo de fibra soluble también afecta el metabolismo de los lípidos en los humanos diabéticos. Las dietas altas en fibra también reducen el contenido total de lípidos y triglicéridos del hígado en animales de experimentación. Estas alteraciones en el metabolismo de

los lípidos son de beneficio en la diabetes, en la cual el trastorno en el metabolismo del colesterol y la hipercolesterolemia son frecuentemente encontrados. Las alteraciones inducidas por la fibra sobre el metabolismo de los lípidos probablemente resulte de la unión de sales biliares con la fibra en el lumen intestinal, aumentando la excreción de sales biliares, perjudicando la absorción de colesterol y triglicéridos. Estudios que involucran el consumo de fibra aumentado en humanos con diabetes tienen implicaciones interesantes para el perro diabético. La influencia del consumo de fibra incrementada tanto soluble como insoluble sobre el control glucémico en perros con diabetes tipo 1 está bajo investigación. Resultados preliminares sugieren una mejoría en el control glucémico en el perro. Las dietas r/d y w/d han mostrado una mejoría en el control glucémico en perros diabéticos pobremente regulados. De estas, la dieta w/d es preferida debido a que el contenido de carbohidratos es más acorde con los niveles encontrados que son benéficos en estudios humanos, la palatabilidad es mejor, la frecuencia de defecación es menor y el cumplimiento del dueño con el uso de esta dieta es mejor vista. Ambas dietas son restringidas en calorías, ayudando a la reducción de peso. Resulta interesante que la fibra de estas dietas es básicamente insoluble, lo cual no se consideraba como efectivo en el mejoramiento del control glucémico como la fibra soluble. ( 51 )

( Véase también referencias 25 y 57.

## AGENTES HIPOGLUCEMIANTES ORALES.

Estas drogas comúnmente fueron usadas en las personas con diabetes mellitus tipo II, pero no suelen ser empleadas en medicina veterinaria. Los dos grupos principales de hipoglucemiantes orales son las sulfonilureas y las biguanidas. ( 26 )

Véase también referencias 10, 15, 21, 45, 57, 58, 60, 64 y 96.

En los Estados Unidos las biguanidas ya no son obtenibles, pero algunas sulfonilureas sí, como, por ejemplo, acetohexamida, clorpropamida, tolbutamida, tolazamida, glicipida y gliclazida. ( 15, 18, 48, 52 )

La introducción de las sulfonilureas fue un avance importante en el tratamiento de la diabetes. Iccardi observó, en 1942, que algunas sulfamidas, administradas a pacientes con fiebre tifoidea, producían síntomas y signos de hipoglucemia. Una amplia investigación estableció que ciertas sulfonilureas producían hipoglucemia en animales normales, pero no en los convertidos en diabéticos por administración de aloxana. ( 18 )

En 1955, las sulfonilureas empezaron a ser muy utilizadas en el tratamiento de diabéticos no dependientes de insulina. Los compuestos son arilsulfonilureas con sustituciones en los grupos benzeno y urea. En 1964, se introdujeron en los Estados Unidos preparaciones denominadas como de "segunda generación", de potencia superior. ( 46 ) Véase también referencias 31, 52.

Por lo menos tres mecanismos de acción de las sulfonilureas han sido propuestos:

- 1) Liberación de insulina de las células B.
- 2) Reducción de las concentraciones séricas de glucagón.

3) Efecto extrapancreático para potenciar la acción de la -  
insulina en los tejidos blanco. ( 4b )  
Véase también referencias 10, 15, 18, 28, 29, 31, 33, 37  
52, 73, 76 y 96.

Con anterioridad, científicos alemanes encontraron poco-  
después de 1920, un tipo de droga que bajaba la glucosa su-  
guinea, pero que sin embargo, tenía complicaciones más o me-  
nos serias por lo que esta droga fue olvidada rápidamente en-  
la concepción que rodeó al desarrollo de la insulina. ( 16,52 )

El Dr. E. P. Joslin, al estudiar los efectos de este pri-  
mer compuesto, dijo que mientras la insulina no fuera muy-  
efectiva o útil, la investigación llevaría a un mayor desa-  
rrollo de mejores medicamentos orales que serían útiles en -  
los pacientes diabéticos. Muchas sustancias en la naturaleza  
tienen alguna capacidad para bajar los niveles sanguíneos de  
glucosa. El problema es que estas sustancias no son consisten-  
tes en su acción y algunas no son realmente efectivas, mien-  
tras que otras más son tóxicas y peligrosas. Muchos miles de  
plantas y compuestos se han tratado de utilizar, incluyendo -  
hojas de bayas, algunos tipos de col verde y arboustos. Cier-  
tos frutos como los nanes también se sabe que tienen este e-  
fecto. ( 52 )

El uso de las sulfonilureas está restringido a los diabé-  
ticos humanos cuyos valores de glucemia en ayunas no exceden-  
los 200 mg/dl y no son cetónicos. ( 18 )

Church recomendó el uso de 2 sulfonilureas en perros:  
glicipida, 0,24 a 0,5 mg/kg 2 veces por día, máximo 5 mg/kg -  
o glibenclámda, 0,2 mg/kg para los perros diabéticos que ti-  
nen una respuesta insulínica mensurable a un desafío con glu-  
cosa. ( 28, 64, 66 )

Sin embargo, el tratamiento crónico con algunas sulfonil-  
ureas, como la glibenclámda, disminuyó el contenido insulí-  
nico en las células B y la secreción de insulina estimulada -  
por los nutrientes en los animales normales. En consecuencia  
se debe ser cauteloso en el tratamiento crónico de la diabe -



tes mellitus canina con estos agentes hipoglucémicos orales.-  
Además los perros con diabetes evidente tienen una típica -  
respuesta positiva a la insulino-terapia. ( 28 )

Las posibles reacciones adversas a las sulfonilureas -  
incluye hipoglucemia, reacciones de piel, trastornos visua -  
les, disfunción tiroidea, trastornos gastrointestinales, he -  
páticos y discrasias sanguíneas. ( 15, 31 )

Datos insuficientes sobre la eficacia y la seguridad de -  
las sulfonilureas en perros y en gatos hacen que dichas dro -  
gas no sean recomendadas incluso para los animales que satis -  
facen los criterios para este tratamiento. ( 15 )

Se sabe que la tolbutamida es hepatotóxica en los perros.  
( 10, 14, 15 )

Con respecto a las biguanidas, éstas retrasan la absor -  
ción gastrointestinal de los nutrientes ingeridos y promue -  
ven la utilización periférica de la glucosa sanguínea. El -  
fenformín fué retirado de la venta en Estados Unidos, debido -  
a que se acompaña de leucosis láctica y a que no existía con -  
firmación de algún beneficio prolongado con su uso.  
( 31, 33, 45, 52 )

El metformín, el suformín y el fenformín siguen siendo -  
utilizados en otros países. Todavía no se obtiene una expli -  
cación del mecanismo de acción de las biguanidas. Su acción -  
sanguínea de reducción de la glucosa no depende de la presen -  
cia de células B pancreáticas funcionales. ( 31, 45 )

Los efectos colaterales de las biguanidas incluyen ná -  
sea y vómitos al usar dosis elevadas. También se encuentran -  
flatulencias, sensación de saciedad y diarrea. ( 15, 52 )

En 1970, el University Group Diabetes Program ( UGDP ) -  
en los Estados Unidos, informó que el número de muertes cau -  
sadas por trastorno cardiovascular en los diabéticos tratados  
con tolbutamida era muy alto comparado con el de los enfer -  
mos tratados con insulina o con placebos. Por orden de la -  
FDA, en 1984, se puso en todos las sulfonilureas un aviso en -  
el que se advierte la posibilidad de un aumento del riesgo -  
de muerte por enfermedad cardiovascular. ( 45, 76, 84 )

**MÉTODOS DE CONTROL POSIBLES EN EL FUTURO  
PARA LA DIABETES MELLITUS.**

**Terapia investigacional.**

Varios métodos de tratamiento para la diabetes mellitus se encuentran en la actualidad en la fase de experimentación y pueden volverse clínicamente útiles en los animales de compañía. El trasplante de células insulares del páncreas de cerros normales en la circulación portal de perros diabéticos se mostró promisorio, pero el problema del rechazo final no fue superado por completo. ( 15, 57 )

El trasplante de las células de los islotes es óptimo para la terapia. El uso de la ciclosporina, droga inmunosupresora de células T, durante los estadios iniciales de la diabetes tipo 1 en el humano retrasa el comienzo o, en algunos casos lo impide, de la diabetes. Lo anterior aporta evidencia de que algunas formas de diabetes pueden ser causadas por mecanismos inmunomediados. ( 15 )

Véase también referencias 33, 48, 52, 70, 94 y 97.

Un método modificado de las células B de tejido pancreático digerido con colagenasa, seguido por un cultivo de tejido y trasplante dentro del bazo ha sido un suceso en la corrección de la diabetes inducida experimentalmente en perros. Otros métodos incluyen el uso de bombas insulínicas portátiles de "asa abierta" bajo programas computados para el suministro automático de dosis de insulina vía SC o IV en personas diabéticas y esto también sería factible para algunos perros diabéticos. Hasta este momento no se publicaron trabajos sobre su aplicación en veterinaria. Por último, se menciona la administración nasal de mezclas de sales biliares - insulina. ( 15, 33, 48 )

## COMPLICACIONES CRONICAS DE LA DIAPETES MELLITUS EN PERROS.

La expresión " complicaciones crónicas " es una definición que se ha escogido para separar estos últimos problemas de aquellos mencionados en otra sección de este trabajo. Esto significa que mientras que las complicaciones agudas pueden aparecer en cualquier momento una vez declarada la diabetes, los problemas que aquí se estudian probablemente se presenten una vez que la enfermedad haya estado presente por algún tiempo. Aún cuando casi todas las complicaciones " agudas " pueden evitarse, la posibilidad de evitar los cambios crónicos es bastante menor. ( 52 )

La diabetes mellitus es una causa importante de muerte humana en los Estados Unidos, principalmente como resultado de las complicaciones crónicas asociadas con la enfermedad. Estas complicaciones se deben en parte a la longevidad de los diabéticos cuando la enfermedad es diagnosticada y en parte a la incapacidad para controlar o reducir la hiperglucemia durante la vida del paciente. ( 26 )  
Véase también referencias 33, 37, 52, 54, 73, 75 y 84.

Se ha calculado que en los Estados Unidos el 5 % de la población padece la enfermedad. No sólo produce en ocasiones acidosis grave y coma, pero en la diabetes crónica, aparecen otras complicaciones, ligadas a hiperglucemia prolongada y que pueden deberse en parte a acumulación de sorbitol en los tejidos o a la formación de productos terminales glucosilados que se fijan a proteínas estructurales. Estas incluyen cicatrización proliferativa de la retina ( retinopatía diabética ), enfermedad renal ( nefropatía diabética ), pérdida de la función nerviosa, en particular en el SNA ( neuropatía diabética ) y aterosclerosis - arteriosclerosis acelerada. Esta última conduce a insuficiencia circulatoria de-

las piernas, con ulceración crónica y gangrena, y a un aumento de la frecuencia de apoplejía e infarto del miocardio ( 33 )

En los animales pequeños, en especial el perro, el lapso de vida luego del diagnóstico de diabetes mellitus es relativamente corto ( 2 - 5 años ), un intervalo que no parece posibilitar la aparición de las complicaciones típicas asociadas con la diabetes humana. No obstante, la capacidad para controlar las glucemias en el perro y mantener la euglucemia la mayor parte del día es limitada. Los períodos de hiperglucemia son difíciles de impedir en el tratamiento de la diabetes canina y el surgimiento de complicaciones puede ocurrir con relativa rapidez. ( 28 )  
Véase también 57, 96 y 103.

## CATARATAS.

Las cataratas, definidas como cualquier opacificación del cristalino, son las causas más comunes de disminución de la función visual que se observan en animales pequeños. El cristalino debe su claridad óptica a la solubilidad de sus proteínas y a la distribución física de sus fibras. El epitelio del cristalino contribuye a mantener la claridad controlando la acumulación de agua dentro del cristalino mediante la absorción - secreción activa de electrolitos. ( 30 )

El cristalino es una estructura biconvexa clara, cuyo propósito principal es enfocar imágenes sobre la superficie retiniana. ( 45 )

El síndrome diabético más común que resulta en la formación de cataratas en el perro es la diabetes mellitus. En un estudio de diabetes espontánea en 56 perros y 2 gatos, 30 animales tuvieron desarrollo de cataratas. Probablemente todos los perros diabéticos eventualmente desarrollan cataratas si son seguidos por uno o más de enfermedad. Clínicamente, las cataratas diabéticas tienden a desarrollarse unilateralmente y en una rápida proporción ( semanas a meses ). ( 36 )

En la mayor parte de los casos las cataratas no son visibles al observador casual hasta que se vuelven lo suficientemente densas como para producir ceguera. ( 62 )

En los animales pequeños, la mayor parte de las cataratas se deben a influencias hereditarias. Son más comunes en los perros. ( 30 )

Las cataratas también pueden deberse a múltiples influencias tóxicas que incluyen químicos, radiación y electricidad. En perros jóvenes, el disolfuro tanto en dosis recomendadas como altas puede opacificar el cristalino, en general-

en forma reversible. Hay informes también en perros experimentales a los que se dió sulfóxido de dimetilo. ( 45 )

Las cataratas diabéticas se observan aproximadamente en el 70 % de los perros diabéticos. Empiezan en la corteza del ecuador, para progresar en algunas semanas hasta ocasionar una opacidad cortical. ( 82 )

La catarata en perros con diabetes juvenil no progresa si la terapia insulínica es iniciada dentro de las 3 semanas de la aparición de los signos. ( 45 )

Se cree que la rápida aparición y la intensidad de las cataratas diabéticas están inversamente relacionadas con el grado de control de la hiperglucemia. ( 15 )  
Véase también referencia 28.

La patogénesis de la formación de la catarata diabética se considera vinculada con una modificación de las relaciones osmóticas en el cristalino. El cristalino brinda una permeabilidad libre a la glucosa sin insulina. La glucosa penetra en el cristalino desde el humor acuoso mediante transporte facilitado. En el cristalino normal, la concentración de glucosa es de casi el 10 % del nivel de la glucemia y la misma es convertida en ácido láctico a través de la ruta glucolítica anaeróbica. En presencia de niveles elevados de glucosa, las enzimas glucolíticas se saturan. Entonces, la glucosa es metabolizada por la vía del sorbitol, con producción de sorbitol merced a la acción de la enzima glucosa reductasa; luego, la enzima sorbitol deshidrogenasa transforma al sorbitol en fructosa. Si bien la glucosa cruza libremente la membrana celular, no ocurre lo mismo con el sorbitol y la fructosa. ( 18, 28 )

Como consecuencia, la acumulación de sorbitol y fructosa eventualmente altera el estado osmótico del cristalino. Esto causa un influjo incrementado de agua, lo cual lleva al rompimiento de las fibras del cristalino y al desarrollo de las cataratas diabéticas. Las cataratas en animales han si -

do producidas experimentalmente mediante la ingestión de niveles excesivos de lactosa, galactosa y xilosa, o a través de deficiencias dietéticas experimentales de ciertos aminoácidos esenciales o vitaminas. En perros alimentados con una dieta con 30 % de galactosa, la formación rápida de cataratas ocurre en el espacio de 3 meses. ( 36 )

Las cataratas diabéticas no son necesariamente debilitantes, en algunos casos de cataratas la opacidad no es tan severa como para resultar de ello ceguera. Muchos perros que se adaptan bien a la ceguera mantienen su rutina perfectamente y en general se conducen correctamente, más aún si en su hogar no cambian la posición de los muebles. ( 15 )

La excisión quirúrgica de las cataratas por un veterinario oftalmólogo experimentado no restaura la visión funcional en el 85 - 90 % de los perros afectados asumiendo la presencia de una retina normal. Los trabajos experimentales con los inductores de la aldoza reductasa, principalmente el cortinil, se muestran promisorios para la futura prevención de la formación de cataratas mediante la inhibición de la producción de sorbitol en el cristalino. ( 15 ) Véase también referencias 10, 14, 16, 29, 43, 52, 54, 60, 64 65 y 64.

## RETINOPATIA.

La retinopatía diabética es una complicación excepcional en el perro, presumiblemente a causa del lapso de vida relativamente corto del paciente luego de la aparición de la diabetes. ( 28 )

La posibilidad de dano a los ojos o a la visión es uno de los mayores temores entre las personas diabéticas. Es verdad que la diabetes es una de las principales causas de ceguera en los Estados Unidos. Se estima que para el año 2000 existirán más de 500,000 diabéticos ciegos. ( 52 )

En el diabético humano, las retinopatías ocurren varios años después que la enfermedad ha aparecido. En menos del 10 % aparece neuropatía en los primeros 10 años. ( 15 ) Véase también referencia 28.

Sitay y Matsler, opinan que un perro deberá tener diabetes por lo menos con 5 años de existencia para mostrar cualquier cambio significativo en la retina. Los ojos de 2 perros diabéticos, padre e hijo, fueron estudiados a la necropsia. El padre había sido un diabético conocido durante 2 años y el hijo por 5 años. El padre exhibió sólo dilatación de las arteriolas de la retina, mientras que el hijo mostró retinopatía y aneurismas capilares típicos. Catcott fue incapaz para detectar cambios fúndicos en una serie de perros sujetos a diabetes mellitus experimental. El período de observación, sin embargo, fue sobre un corto período de tiempo. Recientemente aneurismas capilares han sido claramente demostrados por Patz y Maumenee en un perro diabético espontáneo. Engerman y Bloodworth han producido retinopatía diabética experimental en perros. Las retinas de 10 perros fueron estudiadas histológicamente después de 9 a 69 meses de diabetes provocada por aloxana o metasomatropina. Ambos tipos de diabetes resultaron en una retinopatía comparable



a la de la diabetes mellitus humana. ( 43 )

Los cambios histológicos observados durante la oftalmoscopia incluyen aumento del espesor de la membrana basal capilar, falta de pericitos, shunts capilares y microaneurismas. Estas modificaciones se consideran como una respuesta a la isquemia retiniana. La hiperagregación eritrocitaria y plaquetaria ocasiona un flujo sanguíneo lento, reducción de la entrega de  $O_2$  y microinfartación. La extracción del cristalino no se justificaría en un perro diabético con cambios retinianos de suficiente magnitud para causar ceguera. En el perro diabético con cataratas bilaterales y ceguera se puede usar un electroretinograma para evaluar la función de la retina antes de la cirugía. ( 15, 26 )

La retinopatía diabética característica del hombre ha sido tratada con la nueva generación de láser. ( 43, 52 )

Como método alternativo y dado que se cree que el mecanismo subyacente de la retinopatía y la neuropatía diabética supone un acúmulo de sorbitol, un medio potencial para controlar ese tipo de complicaciones es el uso de inhibidores de la glucosa reductasa. Dado que el sorbitol y otros polioles no atraviesan fácilmente las membranas celulares, producen una hinchazón osmótica y una final ruptura celular. El primer ensayo clínico de un inhibidor de la glucosa reductasa, en 1962, indicó que la conducción nerviosa motora y sensorial mejoraba en los pacientes tratados con sorbinil. Los estudios posteriores aportaron pruebas adicionales de que el sorbinil reducía los niveles endocelulares de sorbitol y fructosa. ( 18 )

Véase también referencias 14, 30, 33, 36, 37, 46, 60 y 84.

## INFECCIONES.

Es verdad que los diabéticos pueden tener más infecciones que los no diabéticos. Sin embargo, el viejo adagio " los diabéticos no cicatrizan como los demás " no es necesariamente cierto. Por ejemplo, la gente joven, con circulación excelente y un control adecuado de la diabetes cura tan rápido como cualquier otro. El problema de la circulación deficiente se presenta más a menudo en personas de edad avanzada y cuyas diabetes ha sido pobremente controlada. ( 52 )

Las infecciones bacterianas concurrentes son comunes cuando el perro diabético es presentado para su primer exámen. ( 2, 28 )

Sumado a esto, los diabéticos son proclives a las infecciones en el futuro, en especial si la glucemia está mal controlada. Las infecciones bacterianas pueden inducir cetoadicidosis a causa de la estimulación de la secreción de glucagón, un antagonista de la insulina. Las infecciones bacterianas deberían ser sospechadas en todo perro diabético que presenta cetoadicidosis en forma súbita. ( 20 )

Los sitios de infecciones más comunes son el tracto urinario, el tracto respiratorio y la piel. ( 20 )  
Véase también referencias 4, 39, 89, 90 y 103.

En todo canino diabético con cetonemia rutinariamente se debe realizar una biometría hemática, análisis de orina y cultivo de la orina obtenida por cistocentesis. ( 28 )  
Véase también referencias 1, 12, 15 y 29.

La cetoadicidosis provoca vasodilatación que tiende a causar hipotermia que bloquea a la piroxia provocada por la infección. ( 15 )

Las infecciones del tracto urinario en pacientes diabéticos son comunes; entre el 25 % al 50 % de los perros dia -

béticos con cetoadicidosis tiene infección en el tracto urinario. Las concentraciones de leucocitos y de proteínas en la orina pueden ser bajas por la diuresis osmótica causada por la glucosuria. Una terapéutica con antimicrobianos de amplio espectro debe ser usada, empíricamente en algunos casos.

( 15 )

Brain, P.H., describe el caso de una perra que fue presentada con una historia clínica de disuria aguda de 3 días de duración y al mismo tiempo con un cuadro de diabetes. El urianálisis reveló la presencia de hematuria, glucosuria ( 500 mg/dl ) y levaduras. Un diagnóstico tentativo de la infección del tracto urinario con la levadura *Candida* sp. fue hecho. Los cultivos de orina resultaron en un gran crecimiento de *Candida albicans*. El tratamiento con ketoconazol coincidió con el cese de los signos clínicos de la enfermedad del tracto urinario conjuntamente al control de la diabetes mellitus y la eliminación de la glucosuria asociada. ( 16 )

Se propusieron varios mecanismos para explicar la hipersusceptibilidad de los diabéticos a los procesos infecciosos. Estos incluyen: disminución del riego sanguíneo secundario a la microangiopatía y arteriosclerosis asociada, que lleva a una menor entrega de  $O_2$ , fagocitos y anticuerpos hasta el sitio de infección; deterioro en la respuesta humoral que resulta en una menor producción de anticuerpos; alteración a normal de los neutrófilos; defecto en la fagocitosis y destrucción intracelular de organismos y afectación de la inmunidad mediada por células. Muchas de estas anomalías en las defensas del huésped mejoran, al menos en parte, con un control más cuidadoso de la glucemia. ( 20 )

Véase también referencias 4, 8, 14, 39, 52, 65, 67, 69 y 103.

## NEUROPATIA DIABETICA.

Los desórdenes endocrinos que afectan la homeostasis de electrolitos como el calcio, magnesio, fósforo y glucosa pueden producir signos neurológicos en los animales afectados. En adición, el exceso o deficiencia hormonal puede afectar la función de nervios o músculos directamente. ( 16, 66 )

Numerosos problemas relacionados con los nervios se encuentran agrupados difusamente bajo el término de " neuritis diabética " o " neuropatía ". Estos se encuentran entre las más enigmáticas complicaciones de la diabetes. Este padecimiento es algunas veces difícil de diagnosticar con precisión. ( 52 )

Aunque las neuropatías diabéticas constituyen la complicación más común en las personas con diabetes mellitus, raramente se documentan en el perro. La neuropatía subclínica en el perro diabético tal vez sea más prevalente que la neuropatía grave resultante en signos clínicos. ( 26 )

Las manifestaciones que apoyan la coexistencia de neuropatía y diabetes mellitus en el perro comprenden: debilidad, flojedad articular, atrofia muscular, hiporreflexia en los miembros y déficit en la evaluación de la reacción postural. ( 28 )

A veces la diabetes se complica con polineuropatía, que se manifiesta como parálisis de las extremidades pélvicas. En estos casos suelen reducirse la velocidad de conducción nerviosa y los potenciales musculares de inserción. ( 45 )

Una polineuropatía diabética, análoga a la del hombre, ha sido encontrada en algunos perros y gatos diabéticos. Hay componentes de segmentos nerviosos que presentan desmielinización o degeneración axonal distal que llevan a una miopatía neurogénica. Los gatos afectados han mostrado posición

plantigrada con neuropatía diabética del nervio tibial, debilidad del tren posterior, disminución del reflejo patelar y reacciones posturales anormales. ( 15 )

La etiopatogenia de la neuropatía diabética apenas es comprendida. En el hombre se considera que las mononeuropatías provienen de la disfunción vascular, en tanto que las polineuropatías simétricas y las neuropatías autonómicas ( diarrea y paresia gástrica diabéticas ) se relacionan con deterioro metabólico. ( 20 ) Véase también referencia 79.

La presencia de la neuropatía diabética se asocia además con incontinencia urinaria y rectal e impotencia en el hombre. ( 15, 42 )

La alteración metabólica parece estar relacionada con una excesiva acumulación de sorbitol dentro de las células de Schwann, un fenómeno que modificaría la conducción nerviosa. Esto explicaría el retraso en la velocidad de conducción nerviosa en un grupo de diabéticos con polineuropatía tratados con sorbitol. La reversibilidad de la neuropatía es variable y espontánea; no parece estar sujeta a la influencia del control metabólico de la diabetes mellitus por se- ( 20 )

Véase también referencias 15, 16, 36 y 37.

## DERMOPATIAS.

La piel está formada básicamente por dos capas: la epidermis o capa externa y la dermis o capa interna. La hipodermis corresponde al tejido subcutáneo sobre el que descansa la piel, conformando entre ambas una misma unidad morfológica y funcional. ( 71. 82 )

En los seres humanos, la diabetes mellitus cursa con una serie de alteraciones dermatológicas que incluyen complicaciones vasculares como microangiopatía, aterosclerosis, dermatopatía diabética, necrosis lipofálica, granuloma anular esclerosado, papilomas fibrovasculares, uñas amarillas, rupeosis, infecciones bacterianas y micóticas, neuropatía diabética, prurito, ampollas idiopáticas, alopecia, xantomatosis y deficiente cicatrización de heridas. Hasta el 30 % de las personas con diabetes existe una dermatopatía que obra como un indicador precoz de una diabetes sin diagnósticos o una complicación de diabetes conocida. En los animales semejantes las lesiones cutáneas se presentan en pocas ocasiones o en no más de un tercio de los casos. ( 69 ) Véase también referencias 33, 52 y 84.

En un extenso registro de la diabetes canina en el Reino Unido, Foster en 1975, reportó que el 7 % de los casos tenían lesiones en la piel. La dermatosis diabética ha sido recientemente descrita en el perro y muestra algo de similitud con la condición que ocurre en los humanos. ( 4 )

Las manifestaciones tegumentarias más corrientes de la diabetes canina y felina comprenden la piodermia, enfermedad cutánea seborreica, piel delgada e hipotónica y grados variables de alopecia. La piel delgada, hipotónica, con alopecia o sin ella, probablemente sea el resultado del catabolismo proteico. La enfermedad cutánea seborreica, en general severa o generalizada, tal vez se deba al catabolismo pro -

teico y anormalidades en el metabolismo de los lípidos. Los diabéticos están predispuestos a las infecciones, particularmente las causadas por estafilococos coagulasa positiva y especies de Candida. ( 90 )

Véase también referencias 2 y 65.

Esta susceptibilidad parece debida a las alteraciones en la quimiotaxis de neutrófilos, fagocitosis, destrucción intracelular y respuestas inmunes medidas por linfocitos T. ( 4, 15, 28 )

El síndrome hepatocutáneo o dermatosis diabética, es una afección rara en los perros. La mayor parte de los perros afectados son hembras geriátricas. Las lesiones cutáneas, que incluyen eritema, costras, exudación y hiebre de la cara, genitales y parte distal de las extremidades así como hiperqueratosis y ulceración de las almocadillas plantares en general preceden la aparición de los signos típicos de la diabetes y enfermedades sistémicas en semanas o meses. La hiperqueratosis de las almocadillas ocurre en asociación con dolor e irritación. La infección secundaria bacteriana y fúngica es común. Leve enfermedad hereditaria puede producir marcada patología en piel. La hiperlipidemia también fue reportada en los perros con síndrome hepatocutáneo, pero los tumores pancreáticos no han sido hallados. ( 4 )

Véase también referencias 29 y 65.

En algunos informes sobre diabetes canina se relaciona la rara observación de prurito vulvar, xantomatosis y necrobiosis lipofídica. La xantomatosis se confirmó en gatos con diabetes mellitus espontánea e inducida por acetato de megestrol. ( 65 )

Véase también referencias 7, 12, 21, 27, 31, 49, 51, 57, 64, 96.

Los xantomas son lesiones granulomatosas benignas generalmente asociados con concentraciones anormales de lípidos en plasma. Múltiples xantomas cutáneos fueron reportados en un perro con diabetes e hipertrigliceridemia. ( 15, 20, 65 ).

## DISFUNCION GASTROINTESTINAL.

Se han reconocido dos síndromes gastroentéricos, atonía gástrica y diarrea diabética. Estas son complicaciones bastante frecuentes en la diabetes mellitus humana. ( 15, 28 )

La causa parece ser debida a degeneración inducida por la diabetes de la inervación parasimpática del tracto gastrointestinal en el caso de la atonía gástrica y se observa en el 25% de las personas diabéticas. ( 79 )

Así mismo, se piensa que el origen de la diarrea diabética es a partir de una neuropatía autonómica que comprende a los nervios simpáticos aferentes del tubo intestinal. La evaluación histológica de la mucosa intestinal es normal. Se piensa que la neuropatía deteriora la motilidad intestinal que conduce a una hipermultiplicación bacteriana secundaria y al desarrollo de esteatorrea. ( 28 )

El manejo de la diarrea diabética es usualmente determinada por medio de una base de ensayo y error. Terapias sugeridas han incluido antibióticos para el sobrecrecimiento bacteriano, reemplazo de enzimas pancreáticas, opioides, psyllium, colestiramina o clonidina. El último agente ha sido considerado una promisoriosa forma de tratamiento. La diabetes mellitus en humanos tiene un amplio rango de efectos deletéreos adicionales sobre el tracto gastrointestinal que incluyen disfunción esofágica, gastritis crónica, dolor abdominal idiopático, constipación e hígado graso. La causa de estas condiciones no están completamente claras pero sugerencias incluyen degeneración autonómica, enfermedad microcirculatoria, desbalances electrolíticos y desórdenes metabólicos. ( 79 )

La cetoacidosis diabética es una causa bien reconocida de vómito agudo y diarrea en perros y gatos. ( 79 )  
Véase también referencias 64 y 87.



La diabetes mellitus ha sido asociada con vómito debido a retraso del vaciamiento gástrico e hipomotilidad gástrica en perros. Los autores mencionan el caso de 2 perros diabéticos con vómitos persistentes que presentaban retraso en la evacuación gástrica e hipomotilidad en la evaluación de un estudio contrastado del segmento gastrointestinal anterior. El vómito desapareció cuando los animales fueron tratados con metoclopramida, que estimula la actividad motora gástrica, pilórica y duodenal. ( 28 )

## NEFROPATIA DIABETICA.

Los riñones tienen una muy importante función. Filtran - los productos de desecho de la sangre, reteniendo los elementos importantes y útiles. Los productos finales del metabolismo proteico son sustancias nitrogenadas que los riñones toman y son eliminadas. A menudo en el diabético el tracto urinario se infecta, especialmente en mujeres y en aquellos con pobre regulación de la diabetes. ( 52 )

Si bien la nefropatía diabética en ocasiones fue comunicada en el perro, su incidencia parece relativamente baja. ( 15, 25 )

Esto se puede deber, en parte, a la presencia de falla renal anúrica u oligúrica concurrente sumada a la diabetes mellitus y cetosis, que lleva a la muerte del animal antes que se pueda instituir la terapia. ( 28 )

Las lesiones glomerulares en los perros y en los gatos diabéticos tales como engrosamiento del mesangio e hipertrofia de las paredes de las arteriolas aferentes, no son idénticas a los signos de la glomerulosclerosis nodular en las personas diabéticas. El 5 % al 10 % de los perros diabéticos sobrevivientes tuvo insuficiencia renal; más del 30 % de los que no sobrevivió o que recibió eutanasia en forma temprana durante el curso de la enfermedad pareció también insuficiencia renal. ( 15 )

## PANCREATITIS.

La destrucción de los islotes pancreáticos por enfermedad inflamatoria del páncreas exocrino es una causa de diabetes mellitus en el perro. Además, la hiperlipidemia y la mala dieta asociadas en algunos perros con diabetes pueden inducir pancreatitis. Este es un problema bastante común. Lamentablemente, la pancreatitis muchas veces es una enfermedad latente crónica, que en forma periódica produce signos clínicos, tales como dolor abdominal, vómitos y anorexia. No es inusual que los perros con diabetes mellitus sufran ataques periódicos de pancreatitis, a veces graves, que requieren una fluidoterapia agresiva y una dieta controlada. ( 25 )

En la mayoría de los casos clínicos de pancreatitis una causa definitiva no ha sido establecida, aún a la necropsia. Como resultado de observaciones clínicas e investigación experimental, las siguientes causas para pancreatitis han sido sugeridas:

1. Dietas altas en grasa por largos períodos.
2. Reflujo de bilis y/o contenidos duodenal dentro de los ductos pancreáticos.
3. Isquemia pancreática.
4. Destrucción de ductos pancreáticos por inflamación o neoplasia.
5. Agentes infecciosos tales como bacterias y virus del duodeno y tracto ciliar.
6. Mecanismos inmunomediados.
7. Administración de drogas, principalmente glucocorticoides y ACTH, pero también estrógenos, drogas antimicrobianas y diuréticos.

( 36 )

Véase también referencias 15, 62 y 92.

## LIPIDOSIS HEPATICA.

La lipidosis hepática suele encontrarse en el perro diabético no regulado o mal controlado. Esta alteración es una consecuencia directa del déficit insulínico y la resultante expansión de las reservas de triglicéridos del hígado. La hipoinsulinemia induce un aumento en la liberación de los ácidos grasos libres desde el tejido adiposo, con lo cual se proporcionan enormes sustratos para la síntesis de triglicéridos hepáticos. Además, la deficiencia de insulina también reduce la secreción de triglicéridos por el hígado, un hecho que posibilita una acumulación mayor de lípidos en este órgano. La hepatomegalia es un hallazgo frecuente en el examen físico. ( 28, 29 )

La lipidosis hepática es parcialmente reversible con un buen control de la diabetes mediante la administración de insulina. El manejo adicional debería incluir la restricción de un excesivo consumo de calorías y el aporte de una proteína apropiada para el mantenimiento de la síntesis lipoproteica para el transporte de los lípidos desde el hígado. El diabético no pierde la capacidad de sintetizar lipoproteínas para la movilización de las grasas hepáticas; por ende, el suministro de la proteína necesaria para asegurar la síntesis lipoproteica ayudará a movilizar los triglicéridos hepáticos. ( 28 )

## CETOACIDOSIS.

Cuando hay un exceso de acetyl - CoA en el cuerpo, una parte de ella es convertida en acetocetyl - CoA y luego, en el hígado, en acetoacetato. Este y sus derivados, la acetona y beta - hidroxibutirato, entran a la circulación en grandes cantidades. Estos cuerpos cetónicos circulantes son una fuente importante de energía en el ayuno. Se dice que la mitad de la tasa metabólica de perros normales en ayuno es debida al metabolismo de las cetonas. La tasa de utilización de las cetonas en los diabéticos también es apreciable. Se ha calculado que la tasa máxima a la cual pueden ser catabolizadas - las grasas sin cetosis significativa es de 2.5 gr/kg de peso corporal/día en las personas diabéticas. En la diabetes no - tratada, la producción es mucho mayor que ésta y los cuerpos cetónicos se acumulan en la sangre. La mayor parte de los iones hidrógeno liberados por el acetocetylato y beta - hidroxibutirato son amortiguados por el acetocetylato y beta - hidroxibutirato con amortiguados, pero aún así se presenta acidosis metabólica grave. ( 13 )

Los perros diabéticos que requieren insulina son propensos a la cetoacidosis y sus manifestaciones sistémicas. La cetoacidosis puede aparecer en un perro diabético previamente bien controlado durante períodos de enfermedad, stress crónico o estro. La secreción de las hormonas hipotogénicas produce antagonismo insulínico, accionar ineficaz de la insulina y la presentación final de cetonemia. Una mala técnica de inyección o el uso de una insulina inactivada también puede inducir cetoacidosis. El control frecuente de la orina con tiras reactivas es un medio efectivo para identificar la presencia de cetonuria y así de cetonemia. ( 28 )

Véase también referencias 10, 12, 14, 20, 41, 58, 60, 61, 64, 67, 69, 84 y 87.

## PANCREAS ENDOCRINO.

El páncreas es una glándula anficrina ( mixta ), ya que presenta dos tipos de secreción representada por el jugo pancreático y una endocrina. Las hormonas secretadas por el páncreas se producen en los islotes pancreáticos. ( 34 ) Véase también referencias 11, 38, 71 y 74.

El páncreas, alojado en la cavidad abdominal y delimitado por el marco duodenal y el tazo, está constituido por 2 - órganos distintos. Su porción acinar tiene una función exocrina y segrega al duodeno enzimas hidrolíticas e iones, que participan en los procesos de digestión, en tanto que su porción endocrina está formada por pequeños acúmulos celulares - denominados islotes de Langerhans, que producen hormonas, las cuales se ven liberadas al intestino, sino directamente a los capilares sanguíneos. La sangre procedente de estos capilares es recogida por la vena porta, que la transporta hasta el hígado y de ahí al resto del organismo. ( 34 )

Debido a su localización anatómica, el hígado es el principal órgano diana de las hormonas pancreáticas, a la vez que degrada una parte importante de dichas hormonas que le llegan por vía portal, acida a lo cual la concentración de aquellas en la vena porta es siempre superior de la que hay en la circulación periférica. ( 44 ) Véase también referencias 37, 41, 76.

Hoy se sabe que los islotes pancreáticos están constituidos por un mosaico celular con varios tipos de células que segregan distintos tipos de hormonas. En dichos islotes se han caracterizado, al menos, 4 tipos celulares diferentes: las células alfa, las beta, las delta y las células PP o F, - productoras, respectivamente, de glucagón, insulina, somatostatina y polipéptido pancreático. Los diferentes tipos celulares se distinguen entre sí por su morfología y sus características de tinción. ( 41 )

## ANATOMIA DEL PANCREAS.

El páncreas es una glándula de color rosa cremoso a rojopardo que incluye numerosos lóbulos pequeños. Los lóbulos crean una superficie nodular con bordes irregulares. El páncreas es firme al tacto pero friable, particularmente en la unión mesentérica y a la entrada y salida de vasos sanguíneos. La cápsula es casi invisible. El páncreas tiene forma de "V", y puede ser dividido en dos ramas largas y estrechas que se encuentran en ángulo agudo detrás del píloro. ( 38 )

La rama derecha se extiende hacia atrás por encima de la primera porción del duodeno, por debajo del lóbulo caudal del hígado y del riñón derecho, y termina ordinariamente a corta distancia por detrás de este último; está incluida en el mesoduodeno. La rama izquierda se dirige a la izquierda y hacia atrás entre la cara visceral del estómago y el colon transverso y termina en el polo anterior del riñón izquierdo. Existen ordinariamente dos conductos pancreáticos: el más pequeño se abre en el duodeno con el conducto biliar o muy cerca del mismo; el mayor se abre en el intestino unos 3 - 5 cms. más hacia atrás. ( 74 )

El ángulo formado por los dos lóbulos es de  $45^{\circ}$  aproximadamente. En un perro de 15 kg. tiene alrededor de 20 cms. de longitud y pesa aproximadamente 30 grs., o 0,23 % del peso corporal total. El lóbulo derecho, fino, también es llamado duodenal y el izquierdo, es conocido como esplénico, más grueso, largo y ancho que el derecho. También se les llama miembros. ( 15 )  
Véase figura 2.

## IRRIGACION.

Las arterias del páncreas proceden de las ramas de la -  
arteria celiaca y de la mesentérica anterior. Las venas de -  
sembocan en la vena porta. ( 34 )

## INERVACION.

Los nervios derivan de los plexos simpáticos celiaco y -  
mesentérico. ( 74 )

Kobayashi y Fujita ( 1969 ) y Smith y Madson ( 1981 ), -  
enfatican el gran número de fibras nerviosas en contacto con  
las células de los islotes. Estos autores describen un com -  
plejo formado entre las células endocrinas de los islotes y -  
las fibras nerviosas. Radke y Stach ( 1966 ) concluyeron que  
estas no son de origen vago. Shimosefawa et al., ( 1903 ) -  
demostraron una extensa inervación del parénquima hepático, -  
mientras que otros proponen el complejo neuroinsular, en e -  
fecto, como un ganglio modificado. Radke y Stach ( 1966 ) -  
demostraron una estimulación por contacto del nervio de célu -  
las endocrinas y exocrinas y correlacionaron esto con el des -  
prendimiento coincidente de productos secretorios. Las célu -  
las endocrinas normalmente responden a niveles alterados de -  
glucosa sanguínea; las células alfa reaccionan a un nivel ba -  
jo mediante liberación de glucagón, y las células beta a un -  
elevado nivel por medio de liberación de insulina. ( 63 )



## EMBRIOLOGIA.

El páncreas se forma por dos brotes que tienen su origen en el epitelio endodérmico del duodeno; estos brotes se llaman dorsal y ventral. El ventral presenta dos porciones, la derecha y la izquierda. ( 34 )

Estos dos sitios diferentes de origen pueden jugar un papel determinante en la citogénesis de las células endocrinas alfa: endocrinocito alfa. Benoit y Lien ( 1955 ) reportaron que el número ventral en el perro está hecho de células endocrinas alfa. ( 61 )

En etapas más avanzadas del desarrollo fetal, se funden los dos brotes y al mismo tiempo se forma el conducto pancreático. Los islotes pancreáticos se desarrollan a partir del parénquima pancreático, encontrándose muy dispersos en la glándula. La secreción de insulina se inicia en el último tercio de la gestación. ( 34 )

## HISTOLOGIA.

El páncreas endocrino del perro ha servido como el modelo clásico para la exploración de la diabetes mellitus por deficiencia de insulina por Panting y Best en 1921. ( 63 ) Véase también referencias 9, 11, 24, 37, 44, 46, 52 y 76.

El páncreas endocrino está compuesto de muchos millares de pequeños racimos endocrinos dispersos casualmente entre los acinis pancreáticos exocrinos. Cada racimo está compuesto de varios endocrinocitos, y su funcionamiento normal es esencial para la adecuada regulación de los niveles de glucosa sanguínea. El páncreas endocrino es esencial para el mantenimiento de la vida. Los islotes están distribuidos al azar entre los acinis pancreáticos como ya se explicó, pero existen diferencias en los componentes celulares de los islotes endocrinos. ( 63, 71 )

El islote endocrino es un parénquima celular epitelial de altamente vascularizado con pequeñas cantidades de colágeno y tejido conectivo reticular separado de los acinis exocrinos contiguos. El término islote es usado más bien negligentemente en describir grupos celulares endocrinos. Acosta et al ( 1969 ), consideró 13 células endocrinas como el número mínimo que compone un islote y sugirió que también era necesario establecer la existencia de un conjunto separado de capilares sanguíneos para poner considerar tales grupos celulares como islotes endocrinos pancreáticos. Yordi et al ( 1972 ), y Watanabe et al ( 1969 ), reportaron que todos los tipos celulares intrainsulares pueden ser encontrados individualmente en localizaciones extrainsulares. ( 63 )

Las células principales de los islotes son llamadas alfa y beta; también se han identificado células C y D. ( 6, 11, 14, 15, 31, 33, 34, 37, 41, 44, 46, 48, 60, 71 )

Las células endocrinas en pequeños números o en islotes-

pueden ser detectadas por procedimientos de tinción rutinarios, con lo cual se tinen decisamente en contraste con las células del parénquima exocrino. Métodos inmunocitoquímicos revelan numerosas colecciones de células endocrinas esparcidas a través de la parte exocrina. Con tinción de rutina, las células alfa muestran una marcada granulación citoplásmica y tienden a estar localizadas más periféricamente en los islotes. ( 63, 71 )

Las células alfa ( A ), son poligonales, presentan un núcleo, una escasa distribución de heterocromatina, gránulos insolubles en alcohol y se tinen de rosa o rojo. ( 34 )

Las células beta ( B ), tienen sólo una débil granulación, constituyen aproximadamente el 75 % de las células de los islotes y poseen una localización más central en los islotes. ( 63 )

Las células B son de estructura muy parecida a las A, pero sus gránulos son solubles en alcohol y se tinen de color púrpura oscuro o naranja. ( 34, 71 )

Las células P tanto en el perro como en las demás especies son las más abundantes en estas últimas, se considera que representan del 50 % al 80 % del estroma. ( 13 )

Véase también referencias 6, 9, 15, 33, 34, 37, 41, 44, 46, 48 y 50.

En algunas aves, especialmente en los patos, la páncrea- tectomía provoca descenso de la glucemia; este fenómeno puede estar relacionado con el hecho de que el páncreas aviar contiene 10 veces más glucagón extraíble que el páncreas de mamífero. ( 13 )

Una célula delta ( D ), y una célula " F " también han sido descritas como tipos celulares endocrinos adicionales de los islotes endocrinos en el perro. ( Kobayashi y Fujita - 1969 ). Estos investigadores también reportaron que las células B y D fueron encontradas en islotes de todas las regiones del páncreas. ( 63 )

Las células delta, son escasas y se encuentran disemina-

das en la parte media de los islotes; presentan gránulos grandes. Las células delta se encuentran en una proporción del 8 %. ( 34 )

Por métodos de inmunofluorescencia, ha sido demostrado que estas células producen somatostatina. Se ha sugerido que las células delta ejercen alguna acción paracrina, es decir, regula la intensidad de liberación de insulina y glucagón. ( 11, 15, 33, 34, 48 )

Las células " F ", se encuentran en una proporción variable, su función no está muy claramente establecida. Para algunos autores estas células son precursoras de las células A, mientras que otros consideran que pueden ser células A o B en reposo o en proceso de degeneración. ( 34 )

En el proceso uncinado las células A estuvieron ausentes y en su lugar estuvieron células " F ", llamadas células alfa por Hellman et al. ( 63 )

Munger et al., y Greider et al., han sugerido que las células A estén limitadas solamente a la porción de la cola del lóbulo izquierdo del páncreas. Los islotes endocrinos varían en tamaño de aproximadamente 1500 a 20,000  $\mu^2$  y están compuestos de 10 a 120 células epiteliales. Davis et al., reportó en 1986 perros que tenían un volumen promedio del parénquima hepático de 1.5 %, similar al hombre, pero que variaba con la región del páncreas. El número y tamaño de los islotes se incrementa progresivamente del lóbulo derecho hacia el lóbulo izquierdo del páncreas. La perfusión del páncreas con rojo negro permite observar el número y distribución de los grandes islotes endocrinos. El volumen del tejido del islote en el perro difiere significativamente entre individuos sin aparente relación hacia el volumen del páncreas o el peso del cuerpo. ( 63 )

Véase figura 3.

## DESARROLLO DE LOS ISLOTES PANCREATICOS.

Se considera que los islotes son derivados de la cresta neural. Después de migrar hacia el endodermo duodenal, las células insulares maduran desde los brotes de los conductos pancreáticos de los lóbulos ventral y dorsal. Los brotes que provienen del lóbulo pancreático dorsal contienen más células A que células F, y los que provienen del lóbulo ventral poseen más células F que células A. Durante el desarrollo desaparecen las conexiones terminales del sistema de conductos exocrinos, quedando aisladas las células de los islotes y separadas del tejido exocrino por fibras reticulares. Estos islotes son grupos ovales vasculares de células en el páncreas sin conductos y comprenden alrededor del 2% del peso del páncreas normal. El desarrollo venoso va hacia la vena porta. ( 16 )

Este origen simpático es apoyado por mucha embriología experimental y por medio de proliferación citinal como resultado de estudios de neurogénesis de tejidos epiteliales y estudios de regeneración epitelial de la mucosa entérica. Otras células, quizás reflejando un origen crestoneural, retienen una estrecha asociación con nervios ganglionares en el estroma interlobulillar, formando un complejo neuroinsular. En apoyo del origen ectodérmico está el estrecho contacto neural de la población de células endocrinas con el epitelio respiratorio y la mucosa gastrointestinal; la difusa asociación de células para captar y decarboxilar los precursores de biocaminas; las similitudes de estas células con las células neurosatélites, también de origen crestoneural, y diversos reportes de características estructurales de células de tumor de supuesta derivación crestoneural. ( 63 )

## ESTRUCTURA Y FUNCION DE LOS ISLOTES PANCREATICOS.

Los islotes pancreáticos en los mamíferos están compuestos por varios tipos celulares, clasificados por su producto de secreción y su relativa concentración:

Tipo celular	Producto	Porcentaje
B	Inulina	70 %
A	Glucagón	25 % - 30 %
D	Somatostatina	5 % - 15 %
F	Polipéptido pancreático	5 % - 10 %

Generalmente, las células B constituyen la mayor parte de la médula insular; las células A forman el borde externo y las D aparecen concentradas entre las A y las B. Se estima que existe una comunicación paracrina o local entre las células de los islotes. Por ejemplo, la insulina inhibe la secreción de glucagón, que estimula la secreción de insulina y somatostatina. Esta última inhibe la secreción de insulina, de glucagón y del PP. En el perro, el lóculo mucoso ó duceno del páncreas tiene relativamente pocos islotes y es deficiente en células A, pero tiene algunas células B y F. El proceso uncinado ó ganchudo del páncreas humano, análogo al lóculo duceno canino o felino es, también deficiente en células A. El proceso uncinado no se encuentra en los animales pequeños ( 15 )

La función de la cuarta hormona, el polipéptido pancreático, consiste en aumentar la reserva de glucógeno hepático y de ácidos grasos. El glucagón, la somatostatina y posible mente el polipéptido pancreático también son secretados por células de la mucosa del aparato digestivo. ( 33 )

Estas hormonas son estructuralmente semejantes a ciertos polipéptidos hormonales hallados en la pared intestinal. Se piensa que en el curso de la evolución, ha emigrado pro -

gresivamente el asiento de su biosíntesis desde el tubo di -  
gestivo propio hasta un órgano anexo, el páncreas, y que su -  
función se adaptó del control de la digestión propiamente di -  
cha a la de los fenómenos metabólicos que siguen a la diges -  
tión. ( 11 )

Véase también referencias 34 y 63.

gresivamente el asiento de su biosíntesis desde el tubo di -  
gestivo propio hasta un órgano anexo. el páncreas, y que su -  
función se adaptó del control de la digestión propiamente di -  
cha a la de los fenómenos metabólicos que siguen a la diges -  
tión. ( 11 )

Véase también referencias 34 y 63.



## INSULINA.

### Historia.

Pocos acontecimientos en la historia de la medicina han sido más impactantes que el descubrimiento de la insulina. Si bien el mérito de su hallazgo se atribuye justificadamente a Banting y Best, muchos investigadores y colaboradores contribuyeron con observaciones y técnicas importantes que permitieron el descubrimiento. ( 37 )

Véase también referencias 9, 10, 11, 24, 44, 46, 52, 76 y 84.

Charles Best, estudiante graduado que colaboraba con los departamentos de biología y de fisiología de la Universidad de Toronto, Canadá y el Dr. Frederick Banting, un cirujano, iniciaron un proyecto histórico de investigación y, cuando obtuvieron los tejidos de los islotes fragmentados y purificados de los animales, inyectaron el material en un animal con diabetes y encontraron que los niveles sanguíneos de glucosa descendían. La primera insulina se concibió como "isletina" debido a que se originó de los islotes de Langerhans en el páncreas. Más tarde se adoptó el término de "insulina" porque este había sido utilizado antes por otros investigadores. ( 52 )

Véase también referencias 10, 16, 37, 41, 44, 46 y 84.

En 1869, un estudiante de medicina alemán, Paul Langerhans, observó que el páncreas contenía dos tipos de células: las células de los ácinos, que secretan enzimas digestivas y las células agrupadas en islas, o islotes, a las cuales atribuyó una segunda función. ( 37 )

Véase también referencias 6, 9, 24, 44 y 52.

En 1889, se obtuvo la evidencia directa de esta función cuando Oskar Minkowski y Joseph von Mering mostraron que los-

perros pancreatetectomizados presentaban un síndrome similar - a la diabetes mellitus del ser humano. ( 9, 10, 18, 37, 44, - 52, 76, 84 )

Se realizaron numerosos intentos para extraer la sustancia pancreática responsable de la regulación de la glucemia. - A comienzos de 1900, Carl Ludwig Zuelzer, internista de Berlín, trató a un paciente diabético moribundo con extracto - de páncreas. Aunque este paciente mejoró en forma temporal, nuevamente devino el coma y falleció cuando este extracto se agotó. E. L. Scott, un estudiante de la Universidad de Chicago, realizó en 1911 otro de los primeros intentos para aislar un principio activo. Con el empleo de extractos alcohólicos - de páncreas no muy diferentes de los que en definitiva usaron Banting y Best, Scott trató varios perros diabéticos con resultados alentadores; sin embargo, carecía de claras medidas de control de las concentraciones de glucemia y su profesor consideró el experimento no concluyente. Entre 1915 y - 1920, el fisiólogo rumano Nicolas Paulesco, comenzó una serie de experimentos en los cuales encontró que las inyecciones - de extractos de páncreas reducían el azúcar y cetonas de la orina en perros diabéticos. Aunque publicó los resultados de sus experimentos, su importancia fue apreciada sólo muchos años después. Sin conocer gran parte de estos trabajos anteriores, en 1921, Frederick G. Banting, un joven cirujano canadiense convenció a un profesor de fisiología de Toronto, - J.J.R. Macleod, para que le permitiera usar un laboratorio - con el fin de investigar el principio antidiabético del páncreas. ( 37 )

Banting supuso que los tejidos de los islotes secretaban insulina, pero que la hormona era destruida por digestión proteolítica antes de la extracción o durante ella. Junto con un estudiante graduado en medicina, Charles H. Best, intentó superar el problema ligando los conductos pancreáticos. El - tejido acinar degeneró mientras que los islotes no se modifi-

caron; el tejido fué extraído con etanol y ácido. Panting y -  
Best obtuvieron así un extracto pancreático que resultó efec-  
tivo para disminuir la concentración de la glucemia en perros  
diabéticos. ( 10, 16, 37, 41, 46, 84 )

La insulina, que es una proteína formada por dos cade -  
nas de aminoácidos conectadas entre sí, no puede tomarse por-  
vía oral porque es digerida debido a la acción de las enzi -  
mas en el estómago y en el intestino. Tampoco, ninguna cade -  
na de aminoácidos puede ser absorbida a través de la pared -  
intestinal sin perder su configuración. ( 15, 52 )

El primer paciente que recibió los extractos activos -  
preparados por Panting y Best fué Leonard Thompson, de 14 a -  
ños de edad. Este paciente ingresó al Toronto General Hospi -  
tal con una glucemia de 500 mg/dl ( 28 mV ) y excretaba 3 a -  
5 litros de orina diaria. A pesar del rígido control de la  
dieta de 450 kcal por día, continuó con glucosuria y, sin in-  
sulina, el azucarado más probable era la muerte al cabo de u-  
nos pocos meses. La administración de los extractos de Pan -  
ting y Best redujo la glucemia y la glucosuria. Se iniciaron  
entonces inyecciones diarias y se observó una mejoría inme -  
diata. La glucosuria se redujo hasta más de 100 a sólo 7.5 -  
g/día. Más aún, " el niño adquirió mayor lucidez, su aspecto  
mejoró y manifestó que se sentía más fuerte ". Así, la tera -  
pia de reposición con la hormona recientemente descubierta -  
había interrumpido un trastorno metabólico que de otro modo  
hubiera resultado fatal. ( 17, 52, 76 )

Panting y Best sufrieron muchas dificultades y contra -  
tiempos durante el año siguiente, ya que era difícil obtener  
extractos activos en forma reproducible. ( 9, 37, 52 )

Esto llevó a participar más intensamente a Macleod y a -  
demás Panting pidió ayuda a J.B. Collip, un químico con experi-  
encia en extracción y purificación de la adrenalina. Final-  
mente se obtuvieron extractos estables y muy pronto pacientes  
de muchas partes de América del Norte fueron tratados con in-

ulina. ( 10, 37, 76 )

El conocimiento de la insulina fue realmente pionero - en toda la bioquímica de proteínas, siendo la primera proteína con actividad hormonal descubierta; la primera que fue cristalizada y purificada por Abel en 1926 a los pocos años de la comprobación de la eficacia de los extractos pancreáticos en el tratamiento de la diabetes. ( 10, 11, 44 )

La secuencia de aminoácidos de la hormona fue establecida por Sanger en 1955, lo cual permitió la síntesis completa de la proteína en 1963; la elucidación de su estructura tridimensional por Hodgkin y col.; la primera que se reconoció que era sintetizada a partir de otra molécula precursora de mayor tamaño, e incluso la primera que se obtuvo comercialmente por técnicas de ingeniería genética. ( 76, 44 )

A pesar de ello, todavía desconocemos el mecanismo de acción de esta hormona, de lo que depende de otras moléculas. ( 14, 76 )

La insulina fue la primera hormona para la cual se desarrolló una técnica de radioinmunoanálisis. ( 37, 76 )

El Premio Nobel de Medicina y Fisiología fue otorgado a Banting y Macleod con notable rapidez en 1929, y de inmediato surgió un furor con respecto al mérito del descubrimiento. Banting anunció que compartiría la mitad de su premio con Best y Macleod, hizo lo mismo con Collip. ( 17 ) Véase también referencias 9, 24, 52 y 64.

## INSULINA: CARACTERISTICAS ESTRUCTURALES.

La insulina es un polipéptido con peso molecular de 5732 daltons y está compuesta por dos cadenas de aminoácidos unidas por puentes disulfuro. La cadena A presenta 21 residuos de aminoácidos y la cadena B presenta 30. Ambas cadenas presentan tres puentes disulfuro, lo que mantiene constante la estructura tridimensional de la molécula. ( Véase figura 4 ). El peso molecular de la insulina es modificado por su concentración, el pH y la presencia de otros iones y proteínas. ( 11, 37 ) Véase también referencias 8, 10, 11, 18, 21, 27, 41, 44, 45, 46, 76 y 81.

Existen diferencias estructurales menores entre las insulinas de las especies vertebradas. La insulina del bovino y del cerdo es biológicamente activa en los animales de compañía, pero en humanos tienen lógicamente diferentes y realmente insignificantes la estructura de cada una, el cerdo y en el perro es idéntica, y la del gato se supone similar a la del perro. ( 15 )

La insulina forma parte de una familia de hormonas y defactores de crecimiento polipeptídicos. Si bien la secuencia de aminoácidos de la insulina su año muy conservada durante la evolución, existen variaciones significativas que son responsables de las diferencias en su potencia biológica e inmunogenicidad. En la mayoría de las especies existe un solo gen para la insulina y un único producto proteico. Sin embargo, las ratas y los ratones poseen los genes que codifican la insulina y sintetizan dos moléculas que difieren entre sí por dos aminoácidos de la cadena B. ( 11, 37 )

Por cristalografía, se ha estudiado la disposición en el espacio de las dos cadenas polipeptídicas. En una estruc-

tura completa en la que lo esencial de las dos cadenas, que es relativamente apolar, forma una zona central globular rodeada por los extremos N y C terminales de la cadena P, que son más polares. Esta molécula tiene la propiedad de asociarse a sí misma formando dímeros, trímeros, tetrámeros y hasta hexámeros, sobre todo en presencia de átomos de zinc. Se piensa que estas formas poliméricas resisten mejor la degradación por las proteasas y tienen una acción prolongada. Además, la fijación de los polímeros sobre el receptor de insulina podría ser diferente de la fijación del monómero y modular la acción de la hormona. ( 11 )

## BIOSINTESIS DE LA INSULINA.

La insulina es sintetizada en el retículo endoplasmático rugoso. La traducción del RNAm de la insulina primero da como resultado una molécula mayor que la proinsulina denominada preproinsulina. La conversión de preproinsulina en proinsulina tiene lugar en los polirribosomas asociados a la membrana del retículo endoplasmático rugoso. La proinsulina de las cisternas del retículo es transferida por medio de microvesículas al complejo de Golgi, en cuyos gránulos inmaduros queda concentrada. Luego del pasaje a través del complejo de Golgi, la proinsulina es incluida en gránulos secretorios recubiertos por membranas que contienen proteasas. ( 76 )

Véase también referencias 11 y 44.

Estos clivan al precursor en el nivel de los residuos aminocidos dibásicos apareados que unen al péptido C ( 26 a 31 aminocidos, de acuerdo con las especies ) y la insulina. Como resultado del procesamiento posttraduccional de la proinsulina, tanto el péptido C como la insulina son secretados en proporciones equimolares hacia la sangre. Las concentraciones sanguíneas periféricas del péptido C son mayores que las de insulina, debido al mayor catabolismo de este último, por el hígado. ( 76 )

Véase también referencias 33 y 44.

Los gránulos dentro de las células B almacenan insulina en la forma de cristales constituidos por dos átomos de zinc y seis moléculas de insulina. Se piensa que la forma biológicamente activa es el monómero. La liberación del contenido de los gránulos secretorios maduros involucra la exocitosis, la migración progresiva de gránulos hacia la membrana plasmática, ésta se fusiona con la membrana del gránulo a lo que sigue la extrusión de insulina y péptido C. ( 76 )

## BIOSINTESIS DEL GLUCAGON.

Panting y Best observaron un efecto hiperglucémico de los extractos pancreáticos cuando estudiaban la insulina. Más tarde, se separó un factor hiperglucémico de esos extractos y se le denominó " glucagón ", movilizador de la glucosa. Hasta muchos años después no se reconoció su contribución a la fisiología del páncreas. ( 6, 10, 10, 52, 53 )

En este momento, se sabe con certeza que el glucagón es un regulador importante de la glucosa intrahepática y del metabolismo de ácidos grasos libres. ( 6, 10, 75 )

El glucagón consiste en una sola cadena peptídica lineal proveniente de las células A, compuesta por 29 aminoácidos y con un peso molecular de 3,035 unidades. Su estructura es similar a la de la secretina. La vida media del glucagón en la circulación es de alrededor de 1 a 1.5 minutos. ( 6, 10, 15, 17, 18, 19, 20, 73, 74 )

La medición del glucagón circulante fue inicialmente difícil por dos factores immunoreactivos glucagomiméticos, provenientes de la mucosa gástrica e intestinal. Una de las células A estomacales y duodenales, es idéntica al glucagón pancreático; el otro factor, la glicentina, es estructuralmente diferente del glucagón; su peso molecular es de 11,000. Tiene el mismo fragmento amino terminal que el glucagón y posee también algunas de sus acciones. También se halla en las células A pancreáticas; pequeñas cantidades de glicentina. El glucagón y la glicentina se encuentran asimismo en el hipotálamo y en el tallo encefálico, pero sus funciones en el SNC son desconocidas. ( 15, 48 )

Los niveles séricos del glucagón en el perro en ayunas es de aproximadamente de 225 a 275 pg/ml. ( 15 )

El gen del glucagón codifica en realidad para un precur-



ser mucho más largo que comprende una secuencia señal de 15 - residuos, una secuencia cuyo papel no es bien conocido llamado GRPP, es decir, " polipéptido ligado al glucagón " ( glucagón related polypeptide ), y por último la secuencia que codifica para el glucagón en sí. Más lejos, luego de una secuencia de ADN no codificante, se encuentran dos genes que codifican para péptidos y que se asemejan mucho al glucagón, llamados por esta razón GLP 1 y 2, es decir, " glucagón like peptides 1 - 2 " o péptidos análogos al glucagón 1 y 2. El gen del glucagón está expresado en las células A de los islotes de Langerhans pancreáticos y en algunas células de la pared del tubo digestivo. ( 11, 42 )

La síntesis proteica de la hormona, en las células A, forma un polipéptido de gran tamaño, el preproglucagón que poseen sitios de hidrólisis precisos, estando cada uno emarcado por dos aminoácidos básicos. Enzimas del tipo de la tripsina separan los distintos péptidos. La transcripción de los genes del glucagón es estimulada por un mecanismo aún discutido desencadenado por el descenso de la glucemia. El proglucagón es almacenado en gránulos de secreción y no es hidrolizado en péptidos hasta el momento de la estimulación. ( 11 )

A diferencia de la insulina, la síntesis del glucagón resulta inhibida por niveles elevados de glucosa, y estimulada cuando los niveles de glucosa son bajos. ( 6 )

Al igual que sucede con la insulina, el glucagón es degradado en el riñón y el hígado, excretándose muy poca cantidad en orina. ( 6, 18, 33, 48 )

## TRANSPORTE Y METABOLISMO DE LA INSULINA.

La insulina circula en la sangre como monómero libre y su volumen de distribución es aproximadamente el volumen del líquido extracelular. En condiciones de ayuno, el páncreas secreta alrededor de 1 U de insulina por hora en la vena porta alcanzando una concentración de 2 a 4 ng/ml en la sangre portal y de 0.5 ng/ml en la circulación periférica. ( 6, 37 )

Luego de la ingestión de una comida se produce un rápido aumento de la concentración de insulina en la sangre por tal seguido de una elevación paralela, pero menor, en la circulación periférica. Un objetivo de la terapia con insulina es imitar este comportamiento. ( 18, 32, 37 )

La vida media plasmática de la insulina es de 4 a 6 minutos en individuos normales y en diabéticos sin complicaciones. Este valor puede ser más prolongado en los diabéticos que desarrollan anticuerpos antiinsulina. ( 15, 23, 34, 37, 41, 44, 48, 58 )

La vida media de la proinsulina es más prolongada que la correspondiente a la insulina: alrededor de 17 minutos, y esta proteína constituye entre el 10 % y el 25 % de la llamada " insulina " inmunoreactiva en el plasma. ( 37 )

En pacientes con insulinoma la proporción de proinsulina en la circulación usualmente está aumentada y puede llegar al 80 %. Dado que la proinsulina tiene sólo el 2 % de la potencia de la insulina, la concentración biológicamente efectiva de esta última es algo más baja que la estimada por inmunoanálisis. ( 37 )

Véase también referencias 15 y 76.

Los insulinomas pueden ocurrir en cualquier raza de perro aunque razas medianas o grandes parecen estar predispuestas. Los insulinomas típicamente ocurren en perros de edad -

media o viejos; la edad en muchos estudios osciló entre 8 y 10 años. Los insulinosomas son tumores funcionales de las células de los islotes del páncreas y las células B neoplásicas continúan liberando insulina a pesar de la presencia de hipoglucemia. ( 93 )

Véase también referencias 15 y 58.

El péptido C es secretado en cantidades equimolares con la insulina; carece de actividad biológica. ( 18 )

Sin embargo, su concentración molar en el plasma es mayor por su vida media mucho más prolongada de alrededor de 30 minutos. Se puede usar para evaluar la secreción de insulina en personas que puedan presentar una disminución de la actividad insulínica atribuible a la presencia de anticuerpos circulantes. ( 1b )

La degradación de la insulina se produce principalmente en el hígado, el riñón y el músculo. ( 15, 37, 41, 48 )

Alrededor del 50 % de la insulina que alcanza el hígado a través de la vena porta es destruida y nunca llega a la circulación general. La insulina es filtrada por los glomérulos renales y reabsorbida por los túbulos, que también la degradan. La alteración grave de la función renal afecta el índice de desaparición de la insulina circulante en mayor grado que la enfermedad hepática. La degradación hepática de la insulina opera próxima a su capacidad máxima y no puede compensar la menor degradación renal de esta hormona. La degradación proteolítica de la insulina en el hígado se produce luego de la internalización de la hormona y su receptor y, en menor grado, en la superficie celular. La internalización se cumple principalmente por endocitosis mediada por receptores. El complejo insulina - receptor es internalizado en pequeñas vesículas denominadas endosomas donde se inicia la degradación. Parte de la insulina es entregada a los lisosomas para su degradación. En la degradación de la insulina intervienen varias enzimas. La más importante de ellas es una llamada tiol meta-

Ioproteinasa que está localizada sobre todo en los hepatocitos, pero también se han aislado moléculas relacionadas inmunológicamente en músculo, riñón y cerebro. ( 37, 48 )

Una glutatión - insulina transhidrogenasa hepática también puede intervenir en la degradación de la insulina. Esta enzima, es capaz de reducir las uniones disulfuro de la insulina inactivando de este modo a la hormona. ( 34 )  
Véase también referencias 15, 33 y 48.

La mayor parte de la actividad enzimática que degrada la insulina se localiza en el citosol, lo cual plantea el problema de cómo se asocia la insulina internalizada dentro de las vesículas con la enzima que la degrada. Esta enzima también puede intervenir en la degradación del glucagón.  
( 37, 48 )

Debe mencionarse que receptores de la insulina se encuentran en muchas células del cuerpo. Aparte de las clásicas células " sensibles a la insulina " en las cuales la hormona incrementa la acumulación de glucosa. En realidad, casi todos los tejidos del cuerpo metabolizan la insulina. ( 33 )

## REGULACION DE LA SECRECION DE INSULINA.

La secreción de insulina es un proceso estrechamente regulado, que proporciona concentraciones estables de glucosa durante el ayuno y la alimentación. Esta regulación se logra mediante la interacción coordinada de diversos nutrientes, hormonas gastrointestinales, hormonas pancreáticas y neurotransmisores autonómicos. La glucosa, los aminoácidos, los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos estimulan la secreción de insulina. Los islotes de Langerhans están ricamente innervados por terminales adrenérgicas y colinérgicas. La estimulación de los receptores alfa 2 - adrenérgicos inhibe la secreción de insulina, mientras que los agonistas beta 2 - adrenérgicos y la estimulación del vago incrementan su liberación. En general, toda condición que active el simpático como la hipoxia, hipotensión, cirugía, quemaduras graves, suprime la secreción de insulina por estimulación de los receptores alfa 2 - adrenérgicos. Como es de prever, los antagonistas alfa 2 - adrenérgicos incrementan las concentraciones basales de insulina en el plasma y los bloqueadores beta 2 - adrenérgicos las reducen.

( 37 )

Mediante la interacción de proteínas contráctiles del tipo de la tubulina, la actina y la miosina, con consumo de ATP y la participación de iones  $Ca^{2+}$  en el sistema de microtúbulos y microfilamentos, los gránulos de secreción van migrando hacia la membrana celular. Para la secreción, la membrana de los gránulos se fusiona con la membrana plasmática de la célula P. y el contenido es segregado sin que llegue a romperse dicha membrana. Este proceso recibe el nombre de exocitosis. No toda la insulina sintetizada en la célula P termina segregándose a la sangre, ya que en su ruta hacia la membrana celular, algunos gránulos se fusionan con lisosomas-

cuyas enzimas hidrolíticas degradan la hormona. No se conoce si dicha degradación lisosómica de parte de la insulina sintetizada constituye una forma de regular la cantidad de hormona que debe segregarse, o si constituye simplemente una forma de eliminar los gránulos defectuosos. ( 44 )

La glucosa es el estímulo principal de la secreción de insulina y constituye un factor permisivo esencial para las acciones de muchos otros secretagogos. El azúcar es más efectivo para provocar la secreción de insulina cuando se administra por vía oral que por vía intravenosa, lo cual se debe a que la ingestión de glucosa o de alimentos induce la liberación de hormonas gastrointestinales y estimula la actividad vaginal. ( 37 )

Véase también referencias 10 y 44.

Con niveles plasmáticos inferiores a 50 mg/dl la secreción de insulina es escasa o nula, mientras que con niveles plasmáticos por encima de 250 mg/dl la respuesta es máxima. ( 6 )

Varios hormonas gastrointestinales estimulan la secreción de insulina. ( 31, 41 )

Los más potentes son el péptido inhibidor gastrointestinal y el péptido I similar al glucagón. La liberación de insulina también es estimulada por la gastrina, secretina, colecistoquinina, péptido intestinal vasoactivo, péptido liberador de gastrina y enteroglucagón. Estas hormonas se liberan en el tracto gastrointestinal después que se ingiere un alimento; a continuación produce un incremento " anticipatorio " de la insulina sanguínea, como preparación para la glucosa y los aminoácidos que se van a absorber del alimento. Estas hormonas gastrointestinales casi duplican la magnitud de la secreción de la insulina después de una comida promedio. ( 41 )

Cuando se completa la digestión y absorción de los nutrientes, los niveles plasmáticos de glucosa y aminoácidos vuelven a los valores basales y la secreción de insulina dis-

minuye a una velocidad que lo mantiene estable durante el período de ayuno nocturno habitual. En caso de que el ayuno se prolongue durante días, la secreción de insulina decae por debajo del índice basal y después se reajusta a un nivel inferior. En este estado, la secreción se mantiene grácil a unos niveles de glucosa inferiores pero todavía estimulantes, con contribuciones de los niveles de cetocidos y ácidos grasos libres muy elevados. ( 6 )

Además del exceso de glucosa que estimula la secreción de insulina, casi todos los aminoácidos tienen un efecto similar. ( 31, 41 )

El más potente de estos aminoácidos es la alanina. Sin embargo, este efecto difiere de la estimulación que produce la glucosa para secretar insulina en lo siguiente: aminoácidos administrados en ausencia de aumento de la glucemia sólo provocan un pequeño incremento de la secreción de insulina. Cuando se administran al mismo tiempo que se eleva la glucemia, la secreción de insulina provocada por el aumento de glucosa puede hasta duplicarse en presencia del exceso de aminoácidos. Por tanto, los aminoácidos potencian intensamente el estímulo de la glucosa para la secreción de insulina. La estimulación de la secreción de insulina por aminoácidos parece tener una finalidad, porque la insulina, a su vez, estimula el transporte de aminoácidos hacia el interior de las células tisulares, y también la formación intracelular de proteína. Otras hormonas que incrementan de manera directa la secreción de insulina, o potencializan el estímulo de la glucosa para este fenómeno fisiológico, son: glucagón, GH, cortisol, y en menor grado progesterona y estrógenos. ( 41 )

Existen también otros metabolitos que estimulan la secreción de insulina siempre que haya unas cantidades mínimas de glucosa presente. En el caso de otros monosacáridos metabolizables por la célula B, tales como la manosa y la fructosa, -

mientras que los no metabolizables, como la galactosa, la L - arabinosa y la D - xilosa, no tienen efecto. Los ácidos grasos libres y los cuerpos cetónicos estimulan también la secreción de insulina, aunque en menor medida. A su vez, los compuestos que inhiben el metabolismo de la glucosa, inhiben también su efecto sobre la secreción de insulina; tal es el caso de la 2 - desoxiglucosa y la hexoneoptosina. El mantenimiento prolongado de niveles plasmáticos elevados de lactógeno placentario, produce también un incremento de la secreción de insulina, y ésta parece ser la causa, junto con estrógenos y progesterona, de que en la última fase del embarazo aumente de forma intensa y mantenida la secreción de insulina. ( 44, 91 )

Además de las hormonas, hay ciertos fármacos que también estimulan la secreción de insulina; de entre ellos los más utilizados con fines terapéuticos son las sulfonilureas. ( 44 )

Véase también referencias 11, 46 y 10.

Cuando es estimulada por la glucosa, la secreción de la insulina es bifásica: la primera fase alcanza un máximo luego de 1 a 2 minutos y es de corta duración, mientras que la segunda fase tiene una aparición más tardía pero es más prolongada. El mecanismo por el cual la glucosa y otras secretagogas estimulan la liberación de insulina no es bien conocido. Aunque algunos investigadores han postulado la existencia de un " glucoreceptor " en la superficie de las células P, la mayoría piensa que la estimulación de la liberación de insulina por la glucosa requiere su penetración en las células P y su metabolismo. No se conoce con detalle el mecanismo por el que todos estos factores regulan la secreción de insulina; sin embargo, se ha propuesto lo siguiente: La glucosa penetra en las células P por transporte facilitado, mediado por un subtipo específico de transportador de glucosa. Luego, el azúcar es fosforilado por la glucocinasa-



La capacidad de los azúcares de sufrir el proceso de fosforilación y posterior glucólisis está estrechamente correlacionada con su capacidad para estimular la liberación de insulina. Esto ha llevado a la hipótesis de que uno o más de los intermediarios glucolíticos o cofactores enzimáticos es el estimulador real de la secreción de insulina. La secreción de insulina finalmente depende de la concentración intracelular de  $Ca^{++}$  y la glucosa y sus metabolitos estimulan el flujo de este catión. El paso inicial parece ser la inhibición, dependiente de glucosa y ATP, de un canal de  $K^+$  sensible al ATP. Esta inhibición lleva a la despolarización y la activación del canal del  $Ca^{++}$  dependiente del voltaje. El  $Ca^{++}$  penetra en las células B y activa las fosfolipasas  $A_2$  y C, lo cual da como resultado la formación de ácido araquidónico, polifosfatos de inositol y glicéridos. El inositol - 1, 4, 5 - trifosfato moviliza el  $Ca^{++}$  del retículo endoplásmico, elevando aún más la concentración citosólica del catión. La elevación de las concentraciones de  $Ca^{++}$  libre también se produce como respuesta al estímulo de la fosfolipasa C por la acetilcolina y la colecistoquinina y por hormonas que aumentan la concentración intracelular del AMPc. La mayoría de los nutrientes y hormonas que estimulan la secreción de insulina también incrementan su biosíntesis. ( 37 )  
Véase también referencia 20.

La confluencia de estos factores: disponibilidad de ATP, la síntesis de AMPc y el incremento en los niveles intracelulares de  $Ca^{++}$ , conlleva la activación en cascada de proteínas quinasas y proteínas contráctiles, que termina con la contracción de los microfilamentos y la polimerización de los microtúbulos, facilitando todo ello el movimiento de los gránulos de secreción y su consecuente exocitosis. ( 44 )  
Véase también referencias 33, 52 y 76.

## RECEPTORES DE INSULINA.

### Mecanismo de acción.

Un avance importante en la fisiología endocrina ha sido la caracterización y clonación de los receptores de insulina y la exploración de sus acciones. Este receptor es una proteína compleja con un peso molecular aproximado de 340,000. Los receptores de insulina se encuentran sobre muchas diferentes células en el organismo, incluyendo aquellas en que la insulina no aumenta la captación de glucosa. ( 15 )

Las acciones de la insulina se inician con su fijación a un receptor presente en la superficie celular que se encuentra en casi todas las células de mamíferos. Entre ellas se incluyen las clásicas células efectoras de la acción de la insulina: hígado, músculo y tejido adiposo y otros efectores clásicos como células sanguíneas circulantes, cerebro y células gonadales. El número de receptores varía desde sólo unos 40 por célula en los eritrocitos hasta 300,000 por célula en los adipocitos y hepatocitos. ( 17 )

El receptor de insulina es una gran lipoproteína de tipo transmembrana, compuesta por dos subunidades Alfa de 135 kDa y dos subunidades beta de 95 kDa unidas por enlaces disulfuro para formar un heterotetrámero. Ambas subunidades derivan de una molécula de un precursor monocatenario que contiene la secuencia completa de las subunidades Alfa y beta, separadas por un sitio de procesamiento que consiste en 4 aminoácidos básicos. Estas dos subunidades están especializadas para cumplir las dos funciones del receptor. Las subunidades Alfa son totalmente extracelulares y contienen el dominio que se fija a la insulina, mientras que las subunidades beta son proteínas de transmembrana que poseen actividad de tirosina proteinquinasa. Luego de que la insulina ha sido fijada, los receptores se agregan y son internalizados. Luego, el receptor es degradado o reciclado. ( 6 )

## EFFECTOS DE LA INSULINA.

El objetivo global de la acción de la insulina es facilitar el almacenamiento de sustratos e inhibir su liberación. Como resultado de ello, la insulina secretada o administrada reduce las concentraciones plasmáticas de glucosa, de ácidos grasos libres y de cetonácidos y, de forma predominante, de los aminoácidos de cadena ramificada esenciales: leucina, isoleucina y valina. ( 6 )

Los efectos fisiológicos de la insulina son muy numerosos y complejos. Pueden dividirse en efectos rápidos, intermedios y complejos. ( Véase cuadro I - 2 ). El efecto más conocido es el hipoglucémico, pero existen muchos otros sobre el transporte de aminoácidos y electrolitos, muchas enzimas y el crecimiento. El efecto neto de la hormona es acumular carbohidratos, proteínas y grasas. Por tanto, la insulina se define de manera sencilla como la " hormona de la abundancia ". ( 33 )

Con respecto a los efectos inmediatos o rápidos se producen en segundos o minutos e incluyen la activación de los sistemas de transporte de la glucosa y de iones y la modificación covalente de enzimas ( fosforilación y defosforilación ). Los efectos intermedios, como la inducción de ornitina descarboxilasa y tirosina aminotransferasa, se producen en 3 a 6 horas y se deben a la regulación de la expresión genética. Los efectos tardíos de la insulina requieren muchas horas o varios días e incluyen la estimulación de la proliferación y diferenciación celular. ( 37 )

Los principales lugares de acción de la insulina son el hígado, el músculo y el tejido adiposo. En cada tejido alcanzar el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas es regulado de forma coordinada. ( 6, 46 ) Véase también referencias 15, 18, 31, 41, 48, 52, 60, 73, 76- y 84.

## EFFECTO DE LA INSULINA EN EL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS.

En los músculos, tejido adiposo y otros ( cuadro 1-E ), - la insulina estimula el transporte de glucosa desde el plasma a través de la membrana celular y hacia el citoplasma, - donde es rápidamente fosforilada. En el músculo y el hígado - la insulina estimula en gran parte la formación de glucógeno a partir de glucosa - 6 - fosfato y, en una medida mucho menor, la glucólisis y la oxidación. En el tejido adiposo el efecto más importante de la insulina es estimular la producción de alta - glicerol fosfato a partir de los intermediarios triacil fosfato de la glucólisis. El alta - glicerol fosfato se utiliza para esterificar los ácidos grasos libres. alta - cendróles entoces como triglicéridos. La insulina estimula la conversión de glucosa en glucógeno e inhibe la conversión de glucosa en lactato. Inhibe la degradación de glucógeno a gliceral. El equilibrio entre glucosa intracelular y glucosa - 6 - fosfato se desvía hacia esta última ya que la enzima fosforilase glucopéptida aumenta con la acción de la insulina. Sólo en el hígado, la insulina dirige la enzima fosforilase glucosa - 6 - fosfatasa. La insulina eleva la actividad glucógeno sintetasa que polimeriza la glucosa fosforilada a glucógeno, mientras que reduce la enzima fosforilase que degrada el glucógeno. La insulina también desvía el equilibrio entre glucólisis y gluconeogénesis hacia la primera alejándose de la segunda. La glucólisis se acelera porque la insulina eleva las enzimas fundamentales fosfofructoquinasa, piruvato quinasa y piruvato deshidrogenasa; la gluconeogénesis se retrasa porque la insulina reduce las enzimas fructosa - 1,6 - difosfatasa, fosfoenolpiruvato, carboxiquinasa y piruvato carboxilasa. En el hígado, la disponibilidad de glucosa re -

fuerza los efectos de la insulina que dan lugar al almacena -  
miento de glucógeno o a la glucólisis y reducen la liberación  
de glucosa. A la inversa, a medida que descienden los nive -  
les plasmáticos de glucosa, estos efectos de la insulina son  
atenúados por fenómenos autorreguladores intrahepáticos, así  
como por la secreción de hormonas: glucagón, epinefrina, cor -  
tisol, GH. con acciones antagonistas a las de la insulina.  
( 6 )

## EFFECTO DE LA INSULINA EN EL METABOLISMO DE LAS PROTEINAS.

En el músculo, la insulina estimula el transporte de ciertos aminoácidos desde el plasma, a través de la membrana celular y hacia el citoplasma, de una forma análoga al transporte de glucosa pero independientemente de éste. Entre los aminoácidos que pasan al interior de las células con mayor intensidad son la valina, leucina, isoleucina, tirosina y fenilalanina. En consecuencia, la insulina comparte con la GH la capacidad de aumentar la captación de aminoácidos por las células; sin embargo, no necesariamente con los mismos. ( 5 )

La insulina tiene efectos directos en los ribosomas para aumentar la transcripción del RNA, formando en consecuencia nuevas proteínas. Durante un período prolongado la insulina también aumenta la transcripción del RNA en los núcleos celulares, y forma, así, mayores cantidades de RNA. Finalmente, incrementa la transcripción de genes que incluyen la reproducción celular. Todos estos efectos producen aún más la síntesis de proteínas. ( 41 )

Entre efectos secundarios son referidos por efectos anticatabólicos, es decir, por la inhibición de las enzimas del proteólisis y la inhibición de la liberación de aminoácidos de la célula. Presumiblemente este hecho depende de cierta capacidad de la insulina para disminuir la degradación normal de proteínas por los lisosomas. ( 6 )

En el hígado, la insulina deprime la gluconeogénesis al disminuir la actividad de las enzimas que la promueven. Como los sustratos empleados más a menudo para la síntesis de glucosa por el proceso de gluconeogénesis son los aminoácidos plasmáticos, esta supresión de la gluconeogénesis conserva

a los aminoácidos en las reservas de proteínas del cuerpo. -  
( 41 )

Otros ejemplos de efectos anabólicos se observan en el hígado y el páncreas exocrino, donde la síntesis de albúmina y amilasa, respectivamente, aumentan con la insulina. Además, en el cartilago y el tejido óseo, la insulina y los pépticos-estructuralmente relacionados llamados somatomedinas potencian la síntesis general de proteínas así como la del DNA, el RNA y otras macromoléculas. Por tanto, la insulina contribuye de forma importante al crecimiento, a la regeneración tisular y a la remodelación ósea.

( 42 )

Véase también referencias 15, 18, 23, 29, 31, 33, 34, 37, 52, 60 y 61.

## EFFECTO DE LA INSULINA EN EL METABOLISMO DE LOS LIPIDOS.

En el tejido adiposo la insulina facilita la transferencia de grasas circulantes a la célula adiposa aumentando la enzima lipoproteína lipasa. De ese modo se liberan más ácidos grasos libres de los triglicéridos circulantes y son rápidamente captados por la célula adiposa, donde son reesterificados con  $\alpha$ - glicerol fosfato. Así se almacena la grasa que no es necesaria para la generación inmediata de energía. De igual o mayor importancia es el hecho de que la insulina inhibe profundamente la reacción inversa, o sea, la lipólisis de los triglicéridos almacenados, disminuyendo la enzima necesaria, la lipasa del tejido adiposo sensible a la hormona. De esta manera se suprime en gran medida la liberación de ácidos grasos libres y su transporte a otros tejidos.

( 6 )

En el hígado, la insulina favorece e incrementa el transporte de glucosa a las células hepáticas. Una vez que la concentración de glucógeno en el hígado aumenta un 5 % a 6 %, inhibe por sí misma la síntesis de más glucógeno. En esa forma, toda la glucosa adicional que penetra a las células hepáticas queda disponible para formar grasa. La glucosa se desdobla primero por la vía glucolítica, en piruvato, que se convierte después en acetil CoA el sustrato a partir del cual se sintetizan los ácidos grasos. Cuando se utilizan cantidades elevadas de glucosa para energía, se forma un exceso de citrato y de iones isocitrato por el ciclo del ácido cítrico. Estos iones tienen después efecto directo en la activación de la acetil CoA carboxilasa, la enzima necesaria para iniciar la primera etapa de la síntesis de ácidos grasos. A continuación, los ácidos grasos son transportados en la sangre desde el hígado hacia las células adiposas, donde se almacenan.

( 41 )



## EFFECTOS DEL GLUCAGON.

El glucagón es glucogenolítico, lipolítico, gluconeogénico y cetogénico. ( 33 )

Las acciones del glucagón se suelen oponer a las de la insulina, pero la secreción coordinada de ambas hormonas impide la aparición de fluctuaciones importantes en la concentración de glucosa sanguínea. El glucagón favorece la producción de glucosa a través de la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepática y estimula la lipólisis. Cuando hay una reducción relativa o absoluta de la insulina circulante aparecen hiperglucemia y cetosis. Las acciones metabólicas del glucagón están mediadas por receptores celulares que activan la adenilil ciclasa y, por tanto, las proteinocinasas dependientes del AMPc. Existen también datos de que el glucagón aumenta el  $Ca^{++}$  citoplásmico gracias al metabolismo de  $PIP_2$  a  $IP_3$ . Estos efectos movilizan los combustibles para cubrir los requerimientos de energía del cerebro y otros tejidos en ausencia de glucosa circulante. Normalmente, la insulina suprime la secreción de glucagón, mientras que un pequeño aumento de la concentración de glucagón estimula la secreción de insulina. Esta antagoniza también las acciones del glucagón al estimular la actividad de la fosfodiesterasa. El desarrollo del diabetes depende de una desviación del equilibrio entre estas hormonas opuestas; debido a la deficiencia de insulina en el diabetes mellitus insulino dependiente, se pierde la supresión normal del glucagón. Sin embargo, la deficiencia de insulina en ausencia de glucagón no produce aumento de glucosa y cetonas. ( 18 )

Véase también referencias 6, 10, 11, 34 y 58.

## TIPOS PRINCIPALES Y DURACION DEL EFECTO DE LAS PREPARACIONES INSULINICAS.

La insulina es el agente fundamental para el tratamiento de los pacientes diabéticos. ( 15, 18, 37, 67 )

Cuando es necesario, puede ser administrada por vía intravenosa o intramuscular, pero el tratamiento prolongado se realiza mediante la inyección subcutánea de la hormona. ( 37, 57 )

La administración de insulina por esta vía difiere de la secreción fisiológica de insulina por lo menos en dos aspectos importantes: la cinética de la absorción es relativamente lenta y no imita la rápida elevación y declinación normal de la secreción de insulina en respuesta a la ingestión de alimentos; además, la insulina se difunde a la circulación periférica en lugar de ser liberada a la circulación portal; en consecuencia, el efecto preferencial de la insulina secretada sobre los procesos metabólicos hepáticos se elimina. De todos modos, si este tratamiento se realiza en forma adecuada, se logran muy buenos resultados. ( 16, 37 )

Según la duración de su acción, los preparados de insulina pueden ser de acción breve, intermedia o prolongada y, en función de la especie de origen, se clasifican en humana, porcina, bovina o una combinación de porcina y bovina. ( 15, 31, 37, 48, 57, 58, 64 )

Hasta el presente, hay 46 formulaciones diferentes de insulina obtenibles. ( 15, 21, 57 )

La insulina NPH, una insulina de acción intermedia, es la de uso más común en los tratamientos, pero no debe confundirse con la regular, que es de corta acción. ( 15, 58, 67 )

Unos 10.000 kg de páncreas crudo rinden 1 kg de insulina; si una preparación contiene menos de 25 ppm de proteína -

lina se le considera " mejorada " : si tiene menos de 10 ppm de proinsulina se considera " purificada ". Una insulina de pico simple es 99 % pura y un componente simple es más de - 99 % pura. ( 15, 18, 21, 31, 52 )

#### Preparaciones de insulina.

##### 1) Insulina de acción corta o regular:

Es una insulina zinc cristalina soluble de acción cortacuyo efecto aparece dentro de los 15 minutos posteriores a su administración por medio de inyección subcutánea - y generalmente dura de 5 a 7 horas. Igual que con todas las formulaciones insulínicas, la intensidad de su acción - es máxima. Así como la duración de su efecto, aumenta - con el tamaño de la dosis. Es el único tipo de insulina - que puede administrarse por vía endovenosa o por bomba - de infusión. ( 43 )

Véase también referencias 10, 14, 21, 52, 57, 58, 67 y - 26.

La insulina regular, hecha a partir de los cristales de la insulina - zinc, es la insulina sin modificar disponible en el comercio hoy día y en una solución transparente. Hasta 1973, la insulina regular fue producida con un pH de 2.8 a 3.5 para prevenir la precipitación. ( 26 )

La insulina regular neutra mantiene la potencia plena - cuando se almacena en temperaturas de 5 a 25° C durante unos 18 meses. Con temperaturas más altas como de 37° C - esta insulina conserva el 95 % de su potencia durante - 12 meses de depósito. Esto apoyaría la práctica clínica de no refrigerar un frasco de insulina que está abierto - y en uso. ( 28, 52 )

El comienzo, pico y duración de acción de la insulina - regular están detallados en la tabla A .

La insulina soluble de acción corta es particularmente -  
de gran utilidad para terapéutica intravenosa en el tra -  
tamiento de la cetoacidosis diabética y cuando el requere -  
miento de insulina está cambiando rápidamente, como en -  
el período posoperatorio o durante infecciones agudas. -  
No suele indicarse para el mantenimiento diario de los -  
perros y gatos diabéticos. (28 )  
Véase también referencias 10, 14, 21, 48, 57, 58, 64, 87,  
96, 102 y 103.

## 2) Insulina zinc protamina ( PZI ):

Ya en 1923 se intentó prolongar los efectos de la insulina amorfa, que tiene un tiempo de acción bastante breve. Finalmente se descubrió que cuando la insulina es combinada con una solución adecuadamente amortiguada que contiene protamina el resultado es un precipitado insulina-protamina con escasa solubilidad y que se absorbe lentamente por los tejidos corporales. ( 18, 28, 58 )

En consecuencia, la inyección subcutánea de una suspensión del precipitado hace disponible un depósito de insulina que se disuelve y circula en forma lenta. Luego, se demostró que la adición de pequeñas cantidades de zinc a la insulina-protamina era eficaz para prolongar y estabilizar aún más esta preparación. ( 18, 28, 31, 52, 57 ) En nuestros días, la PZI se prepara combinando insulina, protamina y zinc con una solución amortiguada. Las estimaciones del tiempo de comienzo, pico y duración de efecto de la PZI varían en la bibliografía veterinaria. Esta variabilidad en parte se debe a los autores que estudian que los perros, perros y gatos tienen una similar cinética insulínica. ( 28 )

La utilización de la PZI actualmente está en aumento. A pesar de que se piensa que la acción dura 36 horas o más parece ser que la acción de la PZI cuando se administra a gatos o perros generalmente es de 24 horas. A causa de que la mayoría de los perros y gatos se pueden mantener adecuadamente con una sola inyección diaria de PZI, muchos veterinarios y dueños de animales la consideran la insulina más satisfactoria para el uso rutinario. ( 21, 58 )

3) Insulina NPH  
( Protamina neutra de Hagedorn o isofénica ):

La insulina NPH es una preparación de acción intermedia donde el comienzo del efecto es retardado por la combinación de cantidades apropiadas de insulina y protamina. - Hagedorn y col., descubrieron que el cuidadoso control - de la proporción de protamina e insulina permitía la producción de un ente cristalino. ( 26, 52 )

La palabra " isofénica ", el nombre genérico aplicado a esta insulina, fue inventada por Hagedorn, y se basó en las palabras griegas iso, igual y feno, apariencia. ( 19, 26, 36 )

La protamina aislada del esperma de la trucha arcifris - es una mezcla de 6 compuestos simples y algunos restos de estructura seropéptica. Parece ser idéntica a la arginina que tiene la peso molecular promedio de 4.400 - aproximadamente. ( 19, 36 )

Para formar el complejo isofénico, se requiere una proporción de aproximadamente 1:10 por peso de protamina a insulina; por ejemplo, 0,3 a 0,4 mg de protamina para 4 - mg de insulina de 100 U. Esto representa aproximadamente 6 moléculas de insulina por molécula de protamina. - En el complejo, la asparagina, aminoácido terminal en la cadena A de la insulina, se combina con un sitio de fijación para arginina en la protamina. Después de la inyección subcutánea, las uniones proteolíticas degran - dan a la protamina para permitir la absorción de la insulina. ( 48 )

La insulina NPH tal vez sea la preparación insulínica de uso más frecuente en la terapia de los diabetes canina y felina. La insulina NPH es más potente y de acción más rápida que la PZI y persiste más que la regular. La bibliografía veterinaria usó durante años que la cinéti

ca de la insulina NPH era la misma para humanos, perros, -  
y gatos, cuando por cierto, no lo es. La insulina NPH -  
tiende a no durar más de 12 a 16 horas en los perros y -  
gatos y debe ser administrada un mínimo de 2 veces por -  
día en la mayoría de los pacientes, si realmente se de -  
sea alcanzar un buen control de la glucemia. ( 26 )  
Véase también referencias 18, 21, 45, 57, 58, 67, 101 y -  
103.

#### 4) Preparaciones de insulina lenta:

Cuando la concentración de zinc fue aumentada hasta 10 - veces la cantidad requerida para la formación de cristales de insulina - zinc solubles y en forma simultánea la solución amortiguadora fue cambiada de fosfato a acetato, - la concentración más alta de zinc se pudo combinar con - la insulina de tal modo que el producto resultante era - insoluble y con un pH de 7,4. Al ajustar el pH se puede - producir una insulina cristalina, insoluble, de acción - muy larga o una insulina amorfa, soluble de acción corta. Estas soluciones de insulina no contienen la proteína pro - teína modificante. El término "lenta", indica una ac - ción pausada y por lo tanto, la insulina de acción rápida, amorfa se denominó "semilenta" y la solución de larga acción insoluble se designó "ultralenta". La insulina - lenta es una continuación de aproximadamente 70% ul - tralenta y 30% semilenta. ( 20 )

Véase también referencias 18, 48, 52.

La insulina lenta se usa en perros y gatos en la misma medida que la NPH. Es similar a la insulina NPH y generalmente se puede combinar, con una respuesta similar. La insulina ultralenta rara vez la usan los médicos veterinarios. Esta acción es similar a la PZI. ( 21 )



## COMPLICACIONES DE LA INSULINIZACION.

Los síntomas de una diabetes mellitus no complicada que abarca poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso, deberán resolverse con una insulino-terapia adecuada. Además el control de la glucosuria con el uso de tiras reactivas debería ser negativo durante la mayor parte de cada día. Los propietarios que controlan la glucosuria matinal y en función de ésta luego ajustan la dosificación de la insulina, con mucha frecuencia se desorientan con tales protocolos. En ocasiones un perro diabético tendrá una glucosuria matinal persistente o continuación de los síntomas a pesar de recibir la hormona. Los propietarios también pueden observar debilidad, letargia o convulsiones por la tarde. Estas manifestaciones indican un problema con la insulino-terapia, y se debe emprender una investigación para determinar su causa. ( 28 ) Véase también referencia 57.

Las respuestas poco deseables que pueden estar asociadas con un pobre control diabético incluyen las respuestas efímeras, la respuesta de hiperglucemia inducida por la insulina ( efecto o sobregiro de Somogyi ), la respuesta retardada y la resistencia a la insulina. En perros con respuesta efímera a la insulina, la concentración de glucosa sanguínea es reducida a una concentración normal y deseable de 60 a 120 mg/dl, pero la duración de la respuesta es inadecuada para prevenir una considerable hiperglucemia con valores mayores de 200 mg/dl para una gran parte del día. Esto conduce a glucosuria, poliuria, polidipsia y posible pérdida de peso. Si la duración de la actividad de la insulina NPH o lenta es menor de 18 horas pero tan larga como 12 a 14 horas, una insulina ultralenta puede ser probada. Si la duración de la actividad es de 12 a 14 horas o menos, la insulina NPH puede

ser administrada dos veces al día. ( 103 ).  
Véase también referencias 21 y 57.

El efecto Somogyi se produce con más frecuencia cuando se utiliza la glucosa urinaria para controlar la diabetes. Los efectos aparecen cuando el animal responde a la sobreinsulinización y subsiguiente hipoglucemia con la liberación de catecolaminas, y en menor extensión de glucagón, que produce una hiperglucemia de rebote. La hiperglucemia resultante aparece generalmente por la tarde, y a su vez produce glucosuria por la mañana que impulsa al dueño del animal a aumentar la dosis de insulina. Dicho aumento agrava la situación. A veces, los signos manifiestos de hipoglucemia se evidencian durante el día. El fenómeno se puede confirmar por la realización de determinaciones seriadas de glucosa en sangre y se resuelve con una pequeña reducción en la dosis de insulina. ( 21 )

Véase también referencias 14, 25, 49, 52, 58, 64, 69 y 96.

Elliott P. Joslin ( 1869 - 1962 ) doctor en medicina, se refirió a este problema en 1922 a los pocos meses del primer uso de la insulina. Asimismo, la condición fué documentada cuando Somogyi estudió grupos de pacientes diabéticos con manejo difícil y concluyó que la hiperinsulinización era una causa de la " fragilidad " en el control diabético. ( 28 )

La hiperglucemia inducida por la insulina debería ser sospechada cuando existe una glucosuria matinal persistente mayor de 1 g/dl con las tiras reactivas, continuación de la poliuria, polidipsia, síntomas de hipoglucemia, pérdida de peso o dosis de insulina que se aproxima a las 2 U/kg. ( 28, 96 )

Algunos perros son resistentes a la insulina y carecen de una disminución apreciable en la glucosa sanguínea a cualquier hora después de que la insulina es administrada. Para ser considerado insulinoresistente, un perro deberá recibir más de 2.5 U/kg. Una investigación cuidadosa para descubrir

la causa de resistencia a la insulina es importante en el perfeccionamiento del control adecuado. En algunos perros, la resistencia puede ser por destrucción o ligamiento de insulina en el sitio de la inyección subcutánea. ( 25 )

Para determinar si este es el problema, una dosis modesta de insulina regular de 0,5 U/kg es aplicada por vía intravenosa y es seguida por medición de la glucosa sanguínea. Si la caída de la glucosa es por abajo de 200 mg/dl, es probable que exista un problema a nivel subcutáneo más que una verdadera resistencia a la insulina. Los anticuerpos antiinsulina son comunes en perros tratados con la hormona pero raramente causan resistencia. Otras causas de resistencia a la insulina son: obesidad, infecciones o enfermedades inflamatorias, fallas de órganos, endocrinopatías, cáncer, glucocorticoides, hiperadrenocorticismo. Tales perros pueden ser controlados con el uso de productos de insulina porcina purificada.

( 103 )

Véase también referencias 15, 27, 28, 51, 52, 57, 107, 110 y 111.

## ALERGIA A LA INSULINA.

Después de dos meses o menos de terapia insulínica se producen anticuerpos contra la insulina en todos los seres humanos diabéticos. Es raro que haya suficiente producción de anticuerpos como para bloquear la acción de la insulina. ( 15, 21, 28, 31 )

Aunque una reacción alérgica a la insulina es un fenómeno raro, cuando esto ocurre puede ser bastante serio. Generalmente se presenta en personas que ya habían sido tratadas con insulina, que la habían descontinuado y más tarde volvieron a utilizar. ( 52 )

Las personas pueden ser desensibilizadas por inyección repetida de pequeñas dosis. ( 40, 52 )

Las inyecciones empiezan con dosis mínimas de insulina, tales como 1/1000 de 1 U o menos. La cantidad se va duplicando hasta que los signos de alergia desaparecen y entonces se supone que el paciente está desensibilizado. Con mucho, la más común, es una reacción alérgica que causa prurito y algún enrojecimiento en el sitio de la inyección. Esto generalmente desaparece, aunque pueden ser útiles los medicamentos que alivien el prurito. ( 52 )

Lo mismo parece cierto para el perro. Si esto ocurre, el problema se presentaría como alguna de las siguientes lesiones: urticaria localizada transitoria, atrofia o hipertrofia de la grasa subcutánea en el sitio de la inyección, fiebre en el sitio de la inyección, edema angioneurótico, e-nafilaxia, resistencia a la insulina, sin reducción en la glucosa hasta que sean utilizadas grandes dosis de más de 3 U/kg. ( 15, 48 )

En el ser humano, los títulos de 1:64 o más son considerados significativos, pero los títulos de 1:512 pueden no causar resistencia a la insulina. La inmunosupresión con corticoides fue usada con éxito en personas. ( 15 )

## HIPOGLUCEMIA.

La hipoglucemia es la secuela de una variedad de alteraciones metabólicas. La causa más común de convulsiones en pequeñas especies es la hipoglucemia. Existen varias causas de hipoglucemia y se debe incluir en el diagnóstico diferencial de convulsiones en perros y gatos de cualquier edad.  
( 16 )

Los valores hipoglucémicos de glucosa sanguínea corresponden a valores de menos de 40 mg/dl. ( 85 )

Plunkett considera que existe hipoglucemia con valores de 50 mg/dl. ( 59 )  
Véase también referencias 5, 14, 16, 29, 41.

Por lo común se la aprecia en los pacientes con insulinozación mal controlada y también puede asociarse con enfermedades hepáticas como por ejemplo tesaurosis, farmacoterapia, enfermedades orgánicas como insuficiencia adrenocortical, hepatopatía marcada, septicemia o tumores secretores de insulina o sustancias parecidas. ( 57, 93 )  
Véase también referencias 5, 12, 14, 16, 26, 33, 41, 47, 48, 49, 57, 60, 69, 75, 84, 85, 93 y 96.

Una hipoglucemia funcional fue detectada en cachorros y perros de caza con inanición. La sintomatología hipoglucémica suele emparentarse con su efecto sobre el SNC, el más afectado, que incluye cambios ligeros como temblores o debilidad; empero, en los casos pronunciados se producen convulsiones y el paciente puede sufrir un daño cerebral permanente. En general, una caída aguda de la glucemia no se tolera tan bien como la declinación lenta. ( 5, 15, 16, 28, 57, 85 )

En muchas especies las concentraciones de glucosa en el plasma por debajo de 2 mmol/l son asociadas con síntomas reconocibles, pero se ha visto cabullos mucho más tolerantes a la hipoglucemia, y las concentraciones de glucosa en plas -

ma tan bajas como 1 mmol/l sin ningún efecto. ( 49 )

Si el perro diabético recibe un exceso de insulina o se ejercita desmedidamente, una hipoglucemia grave puede presentarse antes que las hormonas diabéticas glucagón, cortisol y epinefrina y GH sean capaces de compensar y revertir el bajo nivel de azúcar. ( 28 )

Las manifestaciones de la hipoglucemia comprenden: debilidad, letargia, temblores, inclinación de la cabeza, ataxia, convulsiones y coma. La ocurrencia de los signos clínicos depende de la velocidad con que cae la glucemia y del grado de hipoglucemia. ( 28, 33 )  
Véase también referencias 5, 12, 14, 15, 16, 18, 26, 31, 47, 58, 60, 64 y 67.

Cuando se reduce la glucemia, las áreas cerebrales con el máximo ritmo metabólico como la corteza cerebral, se afectan en primer término, mientras que las regiones con metabolismo más bajo como los centros vegetativos de respiración más lenta en el prosencéfalo y metencéfalo, se comprometen al final. ( 28, 33 )

Así, los síntomas tempranos corticales de confusión, debilidad, mareo y hambre, son seguidos de convulsiones y coma. Si se prolonga la hipoglucemia, se establecen cambios irreversibles en la misma sucesión corteza - prosencéfalo - bulbo y la muerte resulta por la depresión del centro respiratorio. Por lo tanto, se impone el tratamiento con glucosa. ( 18, 33, 41 )

La terapia convencional de la hipoglucemia se divide en dos categorías:

1) Tratamiento del ataque hipoglucémico agudo.

La terapia se dirige a la corrección rápida del estado glucémico e incluye la administración de glucosa o agentes que la contienen para incrementar la glucemia. La administración de glucagón, que es gluconeogénico, también fue recomendada. Si bien el glucagón promueve glu -

cogonólisis hepática también libera insulina desde las células B pancreáticas y por lo tanto no se indica excepto en los perros diabéticos que padecen una sobredosis insulínica. ( 57 )

Véase también referencias 15, 16, 28, 31, 47, 48, 58, 59 y 64.

No obstante, puede ser empleado como prueba provocadora para el diagnóstico de un insulínoma. ( 12, 14, 49, 60, 93 )

## 2) Tratamiento de la hipoglucemia crónica.

En este caso, la terapia comprende modificaciones en el programa de alimentación y administración de glucocorticoides y agentes que reducen la secreción de insulina o inhiben su acción. ( 57 )

En el caso de hipoglucemia aguda, los accesos requieren atención inmediata. Si el animal está en el hogar, el propietario debe dar una solución que contenga glucosa como por ejemplo, miel o jarabe de maíz, y acudir a la clínica en el menor tiempo posible. En un animal convulso no se debe forzar el ingreso de líquido en la boca ni tampoco introducir los dedos en su interior. ( 12, 15, 16, 28, 48, 57 )

El efecto es rápido, la mayoría de los animales responden en el término de 1 minuto. Los animales con ataques hipoglucémicos deben consumir múltiples comidas reducidas durante el día para asegurar la disponibilidad de sustratos dietéticos en todo momento. La dieta recomendada consiste en alimento enlatado o seco rico en contenido proteico; los azúcares simples presentes en muchos alimentos semihúmedos deben ser evitados. Para el tratamiento de la hipoglucemia crónica, las recomendaciones nutricionales son idénticas a las descritas para el tratamiento de los ataques hipoglucémicos agudos. ( 57 )

## INSULINOTERAPIA DE MANTENIMIENTO.

Si el apetito del paciente, su actitud, actividad física-consumo de agua y volumen urinario están dentro de los límites normales y si la glucemia vespertina está constantemente entre 100 a 150 mg/dl y la de la mañana no excede los 200 mg por dl, el paciente recibe el alta y se continúa solamente con una inyección diaria de insulina NPH de acción intermedia. En muchos casos esas condiciones no pueden ser alcanzadas o el control rápidamente se deteriora. ( 15 )  
Véase también referencias 21, 28 y 57.

En principio, el animal diabético debería ser reevaluado una vez cada 7 a 14 días hasta que se logre un control glucémico satisfactorio. En otras palabras, después del diagnóstico inicial y de enviar al perro al hogar se le debería controlar una vez más a los 7 días. El propietario debe administrar la insulina y alimentar al animal como se le indique. Si el paciente está razonablemente controlado se recomiendan chequeos cada 2 a 4 meses. ( 2c )

Estos controles deben consistir en una anamnesis completa, examen físico, peso corporal, examen de la insulina y jeringas empleadas y determinación de las glucemias al menos durante 10 a 14 horas. El propietario deberá inyectar la insulina y llevar a la clínica la preparación y jeringas que utilizó para confirmar que está empleando los materiales correctos. Los controles veterinarios deberán hacerse antes de las visitas planeadas si surge alguna de varias situaciones. Los perros con síntomas de hipoglucemia, glucosuria persistente, anorexia, apetito disminuido, poliuria, polidipsia, cetonuria persistente o cualquier enfermedad son mucho más fáciles de comprender y manejar en forma adecuada con una evaluación veterinaria que con muchas modificaciones hechas sobre o en el



tratamiento por teléfono. Si hay dudas sobre el control de un animal, se recomiendan las determinaciones seriadas de la glucemia. Es inusual que una dosis de insulina se mantenga igual durante meses. ( 28 )

#### ORIENTACION AL PROPIETARIO.

Uno de los momentos más importantes en la atención de la mascota diabética por parte del propietario ocurre antes del verdadero manejo en el hogar. Este es el tiempo empleado por el veterinario para enseñar al cliente todo lo que debe conocer para tratar a su mascota. Durante este proceso, el veterinario debe estar seguro que el dueño tiene un conocimiento básico de la diabetes mellitus, insulina, jeringas, técnicas de inyección, programas de alimentación, hipoglucemia, hiperglucemia y muchos temas relacionados. Sin lugar a dudas, la causa más común del escaso control de la diabetes, la frustración del propietario e incluso la eutanasia, es la inadecuada orientación del cliente y una mala o incorrecta técnica de inyección. ( 28 )

Véase también referencias 53, 96 y 103.

## MANEJO EN EL HOGAR.

Una vez que el tipo de insulina, frecuencia de administración, posología administrada y programa de alimentación han sido determinados en el hospital, el perro diabético puede ser remitido a su hogar. ( 28, 57 )

Suficiente tiempo debe ser usado para enseñar a los dueños como deben cuidar a los animales diabéticos y contestar a sus preguntas. El clínico debe revisar las instrucciones escritas dadas a los propietarios para el cuidado del animal en su domicilio. Se debe poner énfasis en las dietas y en sus cantidades, así como también en el tiempo y cantidad de insulina usada en las inyecciones. Se aconseja como guardar la insulina cuando no se utiliza. Se debe mostrar cómo se agita la suspensión sin producir espuma antes de ser aspirada, cómo se debe aspirar el líquido con la jeringa, cómo se deben eliminar las burbujas de aire y de qué manera se ha de determinar la cantidad de insulina que se va a administrar. Después de mostrar cómo se tienen que realizar estas ministras, el clínico solicitará al propietario del animal que muestre prácticamente, con una solución salina estéril, cómo ha de hacer para preparar las inyecciones. Luego que las explicaciones finalizan, el animal debe llevarse al consultorio. Finalmente, el clínico debe indicar cómo colocar la inyección mostrándole la técnica, el sitio y la forma en que se usará la insulina en el domicilio. ( 15, 52 )

Véase también referencias 21 y 28.

Los requerimientos insulínicos a menudo cambiarán en el hogar a causa de las diferencias en la ingestión calórica y el ejercicio. El objetivo de la terapia casera es el mantenimiento de la glucemia tan cercano a la euglucemia como sea posible, de modo que se prevengan la recurrencia sintomática-

y las complicaciones crónicas asociadas con una diabetes mellitus escasamente controlada. ( 28, 57 )

La diabetes mellitus es una enfermedad seria y su tratamiento requiere propietarios capaces y dispuestos. Estos propietarios deben aceptar la responsabilidad de dar las inyecciones diarias y alimentar a sus mascotas en el momento adecuado del día. Aún cuando estos animales requieren mucho más cuidado que el normal la experiencia es interesante. ( 28 )

Esta responsabilidad es sustancial a causa de las serias consecuencias de una atención inadecuada. La sobredosificación aguda de insulina puede generar un episodio hipoglucémico, que se puede manifestar con debilidad y letargia, modificación de la conducta, o pérdida de la conciencia y convulsiones. ( 14, 21, 28, 49, 52, 58, 64, 69, 96 )

La subdosificación crónica puede conducir a la cascada de cambios metabólicos de poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso. ( 28 )

Véase también referencias 14, 15 y 57.

## PRESENTACIONES COMERCIALES DE INSULINA.

Las preparaciones insulínicas comerciales difieren en cierto número de características, como son: la especie animal de la cual se obtienen, pureza, concentración, solubilidad y el tiempo del comienzo y duración de su actividad biológica. En los últimos años, se ha agregado un número de preparaciones a la lista de las insulinas disponibles. ( 28, 31, 48 )

Mucho de lo que se ha publicado acerca de las preparaciones de insulina y la administración a gatos y perros se extrapola de la información que se refiere al hombre. Actualmente se ha establecido que mucha de la información publicada y extrapolada es errónea. En total, se dispone actualmente de 45 preparaciones diferentes de insulina. ( 21, 28, 48 )

Hasta ahora, diferentes preparaciones de insulina desarrolladas para uso humano han sido utilizadas en la práctica veterinaria. Actualmente, las nuevas insulinas de uso humano son producidas por métodos sintéticos o biotecnológicos. Este método de producción es muy costoso y ha sido desarrollado para evitar la presencia de proteínas extrañas en el producto final. Estas costosas preparaciones no parecen ser necesarias para uso veterinario y los productos que contienen insulina bovina pueden en ocasiones inducir resistencia a la insulina. Esto se debe a que la insulina bovina difiere en su estructura de aminoácidos con respecto a la insulina canina en dos sitios. ( 15, 18, 21, 28, 31, 96 )

La insulina porcina y la insulina canina tienen una estructura de aminoácidos idéntica. Por esta razón, la insulina altamente purificada y derivada de páncreas porcino es más recomendable. ( 21, 28, 96 )

Feldman y col., mencionan que no obstante la falta de

antigenicidad de las insulinas porcinas puras, eso en realidad ha sido una desventaja para sus pacientes. En apariencia, las insulinas bovina - porcina causan un efecto hipoglucémico más suave después de la administración y reducen las amplias fluctuaciones en las glucemias que se ven con los productos porcinos puros. Se ha sugerido que la leve cantidad de anticuerpos antiinsulina inducidos en los animales con preparados de insulina bovina - porcina causan un amortiguamiento y prolongación de los efectos insulínicos. ( 28 )

Debido a que es deseable aplicar una sola inyección por día, se prefiere la utilización de una preparación que tenga un efecto de 24 horas. Una suspensión de insulina - zinc es adecuada para este propósito. ( 28, 57, 96 )

En México, se encuentra disponible una suspensión acuosa constituida por 40 U.I./ml de insulina porcina altamente purificada y está compuesta de 30 % de insulina amorfa y de 70 % de insulina zinc cristalina. La fracción amorfa alcanzará su máximo efecto aproximadamente 3 horas después de su aplicación subcutánea y los efectos útiles totales duran aproximadamente 6 horas. Posteriormente, el efecto se debe a la fracción cristalina, que tiene una activación más lenta con un efecto máximo que va de 7 a 12 horas después de la inyección. Después el efecto declina gradualmente hasta cero a las 24 horas después de su aplicación. ( 96 )

## CONCLUSIONES.

La diabetes mellitus representa una serie de desórdenes de tipo metabólico caracterizados por hiperglucemia, poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso. Los casos diagnosticados de diabetes en perros frecuentemente son nechos en animales viejos mayores de 7 años, aunque la edad puede oscilar entre 8 y 10 años. Ahora bien, considerando que la población geronte canina se ha incrementado en forma por demás notable debido a los grandes avances dentro de la medicina preventiva, clínica, alimentación y cuidados en general dispensados a las pequeñas especies, se hace indispensable un conocimiento más profundo acerca de la enfermedad que nos ocupa.

Es así que el presente trabajo surge de la necesidad de establecer el panorama actual de esta enfermedad en el perro dentro del campo de las pequeñas especies y específicamente en el área de clínica y zootecnia. Se intenta resaltar los aspectos de etiología, fisiopatología, signos, diagnóstico y tratamiento de la diabetes sobre todo pensando en la comunidad médica veterinaria y en el propietario del perro al ser este último, parte importante en los resultados que se obtengan.

Así mismo, es de hacer notar que buena parte de los fracasos que resultan de la atención a un paciente clínico diabético, derivan del total desconocimiento sobre la diabetes mellitus por parte del veterinario y en muchos de los casos, se opta por el sacrificio del animal al ser establecido un diagnóstico y tratamiento erróneo. La función del veterinario dedicado a la clínica de pequeños animales será, entre otras, la de orientar al propietario del paciente pero en forma correcta, clara y concisa pero sin exagerar, causar alarma o desesperación recordando el lugar y la función que ocupa una

mascota dentro de una familia. El veterinario deberá esforzarse en la atención clínica de todos y cada uno de sus pacientes para que por medio del estudio en general y el diagnóstico y tratamiento en particular, se esté a la altura del desarrollo de la medicina veterinaria en esta especie animal. -

**A N E X O**



# FIGURES

SIGNOS CARDINALES DE LA DIABETES MELLITUS

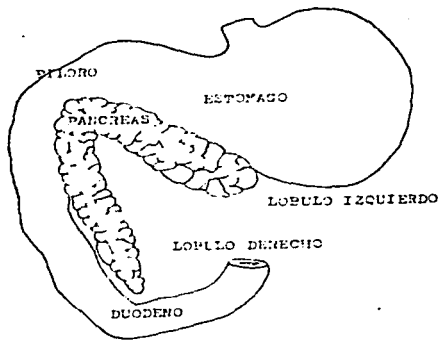


SI HAY ACIDOSIS:

DEPRESION  
ANOREXIA  
VOMITO

( De Chacabán, C.M.; Sanjón, V.K. Endocrinología  
Clínica de los animales de compañía. Ed. Inter-  
vet. S.A.I.C.I. Buenos Aires, Argentina. Pág. -  
244. 1990. )

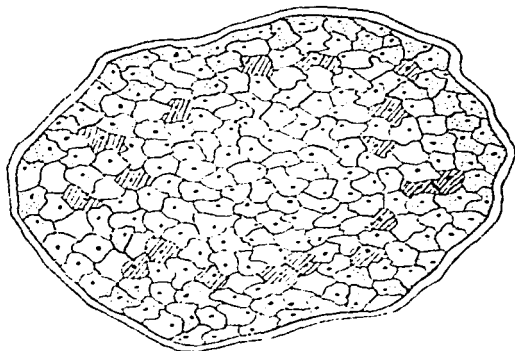
EL PANCREAS CANINO NORMAL



( De Chaustain, C.H.; Gálvez, V.H. Endocrinología  
Clínica de los Animales de Compañía. Ed. Inter-  
Vet. S.A.S.C.I. Buenos Aires, Argentina. Pág. -  
222. 1990. )

Figura No. 1

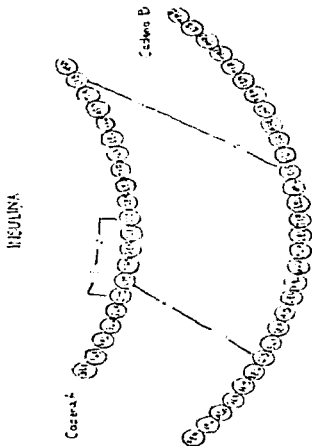
ESQUEMA DEL MOSAICO CELULAR EN UN ISLOTE DE LANGERHANS



- |               |   |       |                         |
|---------------|---|-------|-------------------------|
| CELULAS ALFA  | ● | ----- | GLUCAGON                |
| CELULAS BETA  | ○ | ----- | INSULINA                |
| CELULAS DELTA | ⊙ | ----- | SOMATOSTATINA           |
| CELULAS PP    | ⊖ | ----- | POLIPÉPTIDO PANCREÁTICO |

( De Herrera. E. Fisiología. Aspectos estructurales y vías metabólicas. Ed. De Cruz Hill/Interamericana. Vol. 2. Edición 2ª. Madrid, España. )  
 Pág. 1175 . 1991.

QUIMICA DE LA INSULINA



( De García, D.P.J. Manual de Endocrinología Veterinaria. Ed. UNAM. México. Pág. 106. 1988. )

**C O A D R O S**

PRINCIPALES ACCIONES DE LA INSULINA

RAPIDAS ( segundos )

Transporte aumentado de glucosa, aminoácidos y  $K^+$  en células sensibles a la insulina.

INTERMEDIAS ( minutos )

Estimulación de la síntesis proteica  
 Inhibición de la degradación proteica  
 Activación de la síntesis del glucógeno y -  
 de enzimas glucolíticas  
 Inhibición de la lipólisis y de enzimas -  
 glucocorticoideas

RETARDADAS ( horas )

Aumento en mRNA para enzimas lipogénicas  
 y otras c - fos

( De Ganong, W.P. Fisiología Médica. Ed. El Manual  
 Moderno. 13a. edición. México. Pág. 308. 1992 )

EFFECTO DE LA INSULINA SOBRE LA CAPTACION DE  
GLUCOSA EN TEJIDOS EN LOS CUALES HA SIDO INVESTIGADA.

TEJIDOS EN LOS QUE LA INSULINA FACILITA LA CAPTA-  
CION DE GLUCOSA.

Músculo esquelético  
Músculo cardíaco  
Músculo liso  
Tejido adiposo  
Leucocitos  
Eritrocitos  
Hidrófobo  
Microcitos  
Glándula parati-  
roides  
Aorta  
Células beta de los islotes pancreáticos

TEJIDOS EN LOS QUE LA INSULINA NO FACILITA LA CAP-  
TACION DE GLUCOSA.

Encéfalo ( excepto probablemente parte del hipo -  
tálamo )  
Glándulas renales  
Mucosa intestinal  
Eritrocitos

( De Ganong, W.P. Fisiología Médica. Ed. El Manual  
Moderno. 13a. edición. México. Pág. 308. 1992 )



# T A B L E S

Tabla A

PROPIEDADES DE LAS PREPARACIONES DE INSULINA  
BOVINA - PORCINA EMPLEADAS EN PERROS Y GATOS.

TIPO DE INSULINA:	Resina cristalina
VIA DE ADMINISTRACION:	EV. IM. 00
COMIENZO DE EFECTO:	EV: inmediato
	IM: 10 - 15 min.
	SC: 10 - 15 min.
TIEMPO DE EFECTO MAXIMO:	EV: 1/2 - 2 horas.
( Perro )	IM: 1 - 4 horas.
( Gato )	SC: 1 - 5 horas.
DURACION DE EFECTO:	EV: 1 - 4 horas.
( Ambas especies )	IM: 2 - 5 horas.
	SC: 4 - 10 horas.

TIPO DE INSULINA:	NOV ( Isordina )
VIA DE ADMINISTRACION:	SC
COMIENZO DE EFECTO:	1/2 - 1 hora.
TIEMPO DE EFECTO MAXIMO:	2 - 10 horas. ( Perro )
	2 - 5 horas. ( Gato )
DURACION DE EFECTO:	2 - 24 horas. ( Perro )
	4 - 10 horas. ( Gato )

Tabla A ( Continuación.... )

TIPO DE INGENIERIA:	PZI
VIA DE ADMINISTRACION:	SC
COMIENZO DE EFECTOS:	1 - 4 horas.
TIEMPO DE EFECTO MAXIMO:	5 - 20 horas. ( Perro )
	3 - 12 horas. ( Gato )
DURACION DE EFECTOS:	8 - 30 horas. ( Perro )
	12 - 24 horas. ( Gato )

TIPO DE INGENIERIA:	Levta
VIA DE ADMINISTRACION:	SC
COMIENZO DE EFECTOS:	Inmediato
TIEMPO DE EFECTO MAXIMO:	2 - 10 horas. ( Perro )
	2 ( Gato )
DURACION DE EFECTOS:	6 - 24 horas. ( Perro )
	2 ( Gato )

TIPO DE INGENIERIA:	IES - B
VIA DE ADMINISTRACION:	SC
COMIENZO DE EFECTOS:	Inmediato
TIEMPO DE EFECTO MAXIMO:	2 - 10 horas. ( Perro )
	2 ( Gato )
DURACION DE EFECTOS:	8 - 20 horas. ( Perro )
	2 ( Gato )

( De Feldman, E.G.; Nelson, R.W. Endocrinología y Reproducción Canina y Felina. Ed. Inter - Médica. Buenos Aires, Argentina. Pág. 271. 1991. )

Tabla B

CONSUMO AGUA, ELIMINACION DE URINA Y DENSIDAD DE LA URINA EN PERROS Y GATOS NORMALES.

GATOS	CONSUMO AGUA	ELIMINACION
	20 - 90	URINA
	( ml/kg/día )	20 - 45
		( ml/kg/día )
	DENSIDAD DE LA URINA ( RANGO ESPERADO )	
	1.018 - 1.045	
	DENSIDAD DE LA URINA ( MAXIMO )	
	1.265	

PERROS	CONSUMO AGUA	ELIMINACION URINA
	0 - 45	20 - 40
	( ml/kg/día )	( ml/kg/día )
	DENSIDAD DE LA URINA ( RANGO ESPERADO )	
	1.030 - 1.050	
	DENSIDAD DE LA URINA ( MAXIMO )	
	1.085	

( Du Lorenz, M.D.; Cornelius, L.N. Diagnóstico Médico de los Pequeños Animales. Ed. Acribia. España. Pág. 52. 1990 )

## REFERENCIAS

1. Alanís, C.L.J.: Fundamentos sobre Urología Clínica en Perros y Gatos. 1a. Edición. Ed. UNAM, México, D.F. - 1988.
2. Amos, W.M.G.: Inmunología Básica. 1a. Edición. Ed. Acribia, S.A. Zaragoza, España, 1986.
3. Anderson, N.V.: Sharding, R.G.: Merrit, A.M. and Whitlock, R.H.: Veterinary Gastroenterology. Second ed. - Ed. Lea & Febiger, London, 1992.
4. Baker, K.P. and Thomsett, L.R. : Canine and Feline Dermatology. First published. Blackwell Scientific Publications, London, 1990.
5. Benjamin, M.M.: Manual de Patología Clínica en Veterinaria. 3a. reimpresión. Ed. Limusa, México, 1991.
6. Berne, R.M. y Levy, M.N.: Fisiología. 1a. edición española. Ed. Mosby - Year Book de España. S.A. Europe LTD, España, 1992.
7. Boden, E.: Canine Practice. The In Practice Handbooks. - Ed. Pailliére Tindall. W.B. Saunders, London, 1991.
8. Bojrab, M.J.: Disease Mechanisms in Small Animal Surgery. Second edition. Ed. Lea & Febiger, London, 1993.
9. Bone, J.F.: Fisiología y Anatomía Animal. Ed. Manual Moderno, México, 1983.
10. Booth, H.H. y Mc Donald, L.E.: Farmacología y Terapéutica Veterinaria. ( 2 vols. ) Ed. Acribia, Zaragoza, - España, 1988.
11. Borel, J.P.: Randoux, A.: Le Peuch, C.: Maquart, F.X. - y Valeyre, J.: Bioquímica Dinámica. Ed. Médica Pana Americana, Argentina, 1989.
12. Bush, B.M.: Interpretation of Laboratory Results for Small Animal Clinicians. First published. Blackwell Scientific Publications, London, 1991.

13. Carricato, A.M.: Veterinary Notes for Dog Breeders. - Howell Book House, New York, USA, 1992
14. Chandler, E.A.: Thompson, D.J.: Sutton, J.B. and Price, C.J.: Canine Medicine and Therapeutics. Third ed. - Edited for The British Small Animal Veterinary Association by Blackwell Scientific Publications, London, 1991.
15. Chastain, C.B. y Ganjam, V.K.: Endocrinología Clínica de los Animales de Compañía. Ed. Inter - Vet. S.A. - I.C.I., Buenos Aires, Argentina, 1990.
16. Chrisman, Ch.L.: Problemas Neurológicos en Pequeñas Especies. 3a. reimpression. Ed. Continental, México, - 1992.
17. Clark, A.R.: The New Complete Book of the Dog. Hamlyn Publishing Group Limited, New York, USA, 1990.
18. Clark, W.G.: Brater, D.C. y Johnson, A.R.: Farmacología Médica Goth. 13a. edición. Publicaciones Mosby. División de Times Mirador de España. Barcelona, España, 1993.
19. Cogan, M.C.: Líquidos y Electrolitos. Fisiología y Fisiopatología. Ed. El Manual Moderno, México, 1993.
20. Coles, E.H.: Diagnóstico y Patología en Veterinaria. - 4a. edición. Ed. Interamericana - Mc Graw/Hill, México, 1989.
21. Davis, L.E.: Manual de Terapéutica de los Pequeños Animales. Salvat editores, Barcelona, España, 1990.
22. Daykin, P.W.: Farmacología y Terapéutica Veterinaria. - 6a. impresión. Ed. Continental, México, 1987.
23. Devlin, T.M.: Bioquímica. Libro de Texto con Aplicaciones Clínicas. ( 3 vols ) 2a. edición. Tomo 1. Ed. - Reverté, S.A. Barcelona, España, 1988.
24. Dukes, H.H. y Swenson, M.J.: Fisiología de los Animales Domésticos. Funciones de Integración y Reproducción. ( 2 vols ) Tomo 2. Ed. Aguilar, México, 1981.

25. Eikmeier, H.: Baumgartner, W.: Hofmann, W. y Nev, H. -  
Terapéutica de las Enfermedades Internas de los A -  
nimales Domésticos. Ed. Acribia, Zaragoza, España, -  
1989.
26. Erlwein, D.L. y Kuhns, E.L.: Instructions for Veteri -  
nary Clients. American Veterinary Publications, -  
USA, 1988.
27. Ettinger, S.J.: Tratado de Medicina Interna Veterina -  
ria. Enfermedades del Perro y el Gato. ( 3 vols ). -  
Ed. Inter - Médica. Tomo 2. Buenos Aires, Argenti -  
na, 1992.
28. Feldman, E.C. y Nelson, R.W.: Endocrinología y Repro -  
ducción Canina y Felina. Ed. Inter - Médica, Buenos -  
Aires, Argentina, 1991.
29. Fenner, W.R.: Medicina Veterinaria de Perros y Gatos. -  
Manual de Diagnóstico Rápido. Ed. Limusa, México, -  
1989.
30. Ford, R.S.: Signos Clínicos y Diagnóstico en Pequeños -  
Animales. Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, -  
Argentina, 1992.
31. Foster, R.W.: Farmacología Básica. Ed. Acribia. Zara -  
goza, España, 1991.
32. Gabriel, R. y Gabriel, C.M.: Medical List for Examina -  
tions. Ed. Butterworths, London, 1988.
33. Ganong, W.F.: Fisiología Médica. 13a. edición. Ed. El -  
Manual Moderno, México, D.F., 1992.
34. García, D.F.J.: Manual de Endocrinología Veterinaria. -  
Fac. de Med. Vet. y Zoot. Ed. UNAM, México, D.F., -  
1988.
35. Gázquez, O.A.: La Necropsia en los Mamíferos Domésti -  
cos. 1a. reimpresión. Ed. Interamericana - Mc Graw -  
Hill, Madrid, España, 1989.
36. Gelatt, K.N.: Veterinary Ophthalmology. Second edition.  
Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, London, 1991.  
---  
---
37. Goodman y Gilman. Gilman, A.G.: Rall, T.W.: Nies, A.S. -  
y Taylor, P.: Las Bases Farmacológicas de la Tera -  
péutica. 8a. ed. Ed. Médica Panamericana. México, -  
1993.

38. Courley, I.M. and Vasseur, P.B.: Small Animal Surgery - General. Ed. J.F. Lippincott Company, London, 1985.
39. Grant, D.I.: Skin Diseases in the Dog and Cat. Library of Veterinary Practice. Second edition. Blackwell - Scientific Publications, Oxford, London, 1991.
40. Gross, T.L.; Ihrke, P.J. and Walder, E.J.: Veterinary - Dermatopathology. A macroscopic and microscopic evaluation of canine and feline skin disease. Ed. Mosby - Year Book, USA, 1992.
41. Guyton, A.C.: Tratado de Fisiología Médica. 6a. ed. Ed. Interamericana - Mc Graw Hill, México, 1992.
42. Halliwell, R.E.W. y Gorman, M.T.: Inmunología Clínica - Veterinaria. Ed. Acribia, Zaragoza, España, 1992.
43. Helper, L.C.: Canine Ophthalmology. Fourth edition. Lea & Febiger, Philadelphia, London, 1969.
44. Herrera, E.: Bioquímica. Aspectos Estructurales y Vías Metabólicas. ( 3 vols ). 2a. ed. Ed. Mc Graw Hill - Interamericana. Vol. 2. Madrid, España, 1991.
45. Hoskins, J.D.: Pediatría Veterinaria en Perros y Gatos - ( desde el nacimiento a los 6 meses ). Ed. Intera - mericana - Mc Graw Hill, México, 1993.
46. Jones, T.C. y Hunt, R.D.: Patología Veterinaria. ( 3 vols ). 1a. reimpresión. Ed. Hemisferio Sur. Vol. 3. Buenos Aires, Argentina, 1990.
47. Jubb, K.V.F.; Kennedy, P.C. and Palmer, N.: Pathology - of Domestic Animals. Academic Press, Inc. Harcourt - Brace Jovanovich, Publishers, London, 1985.
48. Katzung, B.G.: Farmacología Básica y Clínica. 4a. ed. Ed. El Manual Moderno, México, D.F., 1993.
49. Kerr, M.G.: Veterinary Laboratory Medicine. Clinical - Biochemistry and Haematology. First published. Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, 1989.



50. Kirk, R.W. and Bistner, S.I.: Handbook of Veterinary -  
Procedures and Emergency Treatment. Fourth ed.  
W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, 1905.
51. Kirk, R.W.: Current Veterinary Therapy X. Small Animal-  
Practice. Ed. W.B. Saunders, Co. London, 1909.
52. Krall, L.P.: Manual de Diabetes Joslin. 4a. impresión.-  
Compañía Ed. Continental, México, D.F., 1908.
53. Lane, D.R.: Jones's Animal Nursing. Fifth edition.  
Published by Pergamon Press for the British Small -  
Animal Veterinary Association, Oxford, England.  
1989.
54. Lehninger, A.L.: Bioquímica. Las Bases Moleculares de -  
la Estructura y Función Celular. 15a. reimpresión.  
Ed. Omega, S.A., Barcelona, España, 1991.
55. Lewis, R.M. and Picut, C.A.: Veterinary Clinical Immu-  
nology. Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, London.  
1989.
56. Lorenz, M.D. y Cornelius, L.M.: Diagnóstico Médico de -  
los Pequeños Animales. Ed. Acribia, S.A. Zaragoza, -  
España, 1990.
57. Lorenz, M.D.; Cornelius, L.M. y Ferguson, D.: Manual -  
de Terapéutica en Animales Pequeños. Ed. Inter - Mé-  
dica. S.A.I.C.I. Buenos Aires, Argentina, 1993.
58. Martin, R.J.: Small Animal Therapeutics. First publishe  
Butterworths and Co. Publishers LTD. Great Britain.  
1989.
59. Mc Curnin, D.M.: Técnicas Veterinarias. Ed. El Manual -  
Moderno. México, D.F., 1980.
60. Mc Donald, L.E. y Pineda, W.H.: Endocrinología y Repro-  
ducción Veterinarias. 4a. ed. Ed. Interamericana -  
Mc Graw Hill, México, D.F. 1991.
61. Michell, A.R.: Renal Disease in Dogs and Cats. Compara -  
tive and Clinical Aspects. Blackwell Scientific Pu -  
blications, Oxford, London, 1988.
62. Michell, A.R.; Bywater, R.J. and Clarke, K.W.: Veteri -  
nary Fluid Therapy. Blackwell Scientific Publica -  
tions, Oxford, London, 1989.

63. Miller, M.E. and Evans, H.E.: Anatomy of the Dog. Miller's. Third edition. W.B. Saunders. A division of Harcourt Brace Co., USA, 1993.
64. Morgan, R.V.: Handbook of Small Animal Practice. Churchill Livingstone, Inc. Publishers. New York, USA.
65. Muller, G.H.; Kirk, R.W. y Scott, D.W.: Dermatología en Pequeños Animales. 4a. edición. Reimpresión. Ed. Inter - Médica. Buenos Aires, Argentina. 1993.
66. Oliver, J.E. and Lorenz, M.D.: Handbook of Veterinary Neurology. Second edition. W.B. Saunders. Harcourt - Brace Jovanovich, Inc. Philadelphia, USA, 1993.
67. Pinney, Ch. C.: The Illustrated Veterinary Guide for Dogs, Cats, Birds and Exotic Pets. First edition. Tab Books is a Division of Mc Graw Hill, Inc. USA, 1992.
68. Piñeiro, M.C.; Gorraiz, M.J. y Martín, G.N.: Green Book del Veterinario 92'. Pequeños Animales. 1a. ed. Ed. Marbán, Madrid, España, 1992.
69. Plunkett, S.J.: Emergency Procedures for the Small Animals Veterinarian. Emergency Animal Clinic, LTD. W.B. Saunders, Co. Phoenix, Arizona. USA. 1993.
70. Robinson, R.: Genetics for Dog Breeders. Second ed. Parasmon Press, Oxford, England. 1990.
71. Ross, M.H.; Reith, E.J. y Romrell, L.J.: Histología. Texto y Atlas Color. 2a. edición. Ed. Médica Panamericana, México, D.F., 1992.
72. San Martín, H.F.: Salud y Enfermedad. 4a. edición. 8a. reimpresión. Ed. Científicas La Prensa Médica Mexicana, S.A. México, D.F. 1993.
73. Schroeder, S.A.; Tierney, L.M. y Krupp, M.A.: Diagnóstico Clínico y Tratamiento. Ed. El Manual Moderno. México, D.F. 1990.
74. Sisson, S. y Grossman, J.D.: Anatomía de los Animales Domésticos. 6a. reimpresión. Salvat editores, S.A. Barcelona, España, 1990.
75. Slatter, D.: Textbook of Small Animal Surgery. Second ed. W.B. Saunders. ( 2 vols ) USA. 1993

76. Smith, C.M. y Reynard, A.M.: Farmacología. Ed. Médica - Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 1993.
77. Smith, E.K.: Líquidos y Electrolitos. Un enfoque accesible. Ed. El Manual Moderno. México, D.F. 1994.
78. Stites, D.P. y Terr, A.I.: Inmunología Básica y Clínica. 7a. edición. Ed. El Manual Moderno. México, D.F. 1993.
79. Strombeck, D.R. and Guilford, W.C.: Small Animal Gastroenterology. Second edition. Wolfe Publishing Limited, USA, 1991.
80. Sumano, L.H. y López, S.G.: Acupuntura Veterinaria. Ed. Interamericana - Mc Gray Hill. México, D.F. 1990.
81. Tizard, I.: Inmunología Veterinaria. Ed. Interamericana - Mc Gray Hill. México. 1989.
82. Trigo, T.F.J.: Patología Sistémica Veterinaria. 2a. ed. Ed. Interamericana - Mc Gray Hill. México, D.F. 1992.
83. Trigo, T.F.J. y Mateos, P.A.: Patología General Veterinaria. 2a. edición. Ed. Interamericana - Mc Gray Hill. México, D.F. 1993.
84. Vick, R.L.: Fisiología Médica Contemporánea. 1a. ed. Ed. Mc Gray Hill. México, D.F. 1987.
85. Willard, M.D.; Tvesten, H. y Turnwald, G.H.: Diagnóstico Clínico Patológico Práctico en los Animales Pequeños. Ed. Inter - Médica - S.A.I.C.I. Buenos Aires, Argentina. 1993.
86. Wilson, J.A.: Fundamentos de Fisiología Animal. 1a. ed. Ed. Litusa - Trillas. México, D.F. 1989.
87. Wolfsheimer, K.J.: Clínicas Veterinarias de Norteamérica. Ed. Inter - Med. S.A.I.C.I. Buenos Aires, Argentina, 1991.

## Artículos de revistas

88. Anderson, H.R.: Stitt, A.W.: Gardiner, T.A.: Lloyd, S. J. and Archer, D.B.: Induction of alloxan / streptozotocin diabetes in dogs: A revised experimental technique. *Lab. Anim.*, 24: 281 - 285 ( 1993 ).
89. Barrera, R.: Mañé, M.C.: Rodríguez, J.F. y Jiménez, A. - Keratoconjunctivitis sicca and diabetes mellitus in a dog. *JAVMA.*, 200: 1967 - 1968 ( 1992 ).
90. Brain, P.H.: Urinary tract candidiasis in a diabetic dog. *A. Vet. Pract.* 23: 88, 90 - 91 ( 1993 ).
91. Catalano, P.M.: Tyzbit, E.D.: Wolfe, R.R.: Calles, J.: Roman, N.M.: Amini, S.B. and Sims, E.A. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *A. Jour. Physiol.* 264: E60 - E64 ( 1993 ).
92. Cook, A.K.: Breitschwerdt, E.E.: Levine, J.F.: Bunch, S. and Linn, L.O. Risk factors associated with acute pancreatitis in dogs: 101 cases ( 1985 - 1990 ). Retrospective study. *JAVMA.*, 203: 673 - 678 ( 1993 ).
93. Dunn, J.K.: Bostock, D.E.: Herrtage, M.E.: Jackson, K. and Walker, M.J.: Insulin - secreting tumours of the canine pancreas: clinical and pathological features of 11 cases. *J. S. Anim. Pract.*, 34: 325 - 331. ( 1993 ).
94. Eisenbarth, G.S.: Type 1 diabetes mellitus: a chronic autoimmune disease. *N. Engl. J. Med.* 314: 1360 - 1368. ( 1986 ).
95. Ford, S.L.: Nelson, R.W.: Feldman, E.C.: Niwa, D. : Insulin resistance in three dogs with hypothyroidism and diabetes mellitus. *JAVMA.*, 202: 1478 - 1480. ( 1993 ).
96. Hernández, G.J.: Diabetes mellitus en perros y gatos. - Asesor técnico pequeñas especies. *Div. Farm. Intervet.* 52 - 68. ( 1994 ).
97. Hoenig, M. and Dawe, D.L.: A qualitative assay for beta - cell antibodies. Preliminary results in dogs with diabetes mellitus. *V. Imm. Immunopath.*, 32: 195 - 202. ( 1992 ).
98. Jeffers, J.G.: Shanley, K.J. and Schick, R.O.: Diabetes -

- mellitus induced in a dog after administration of - corticosteroids and methylprednisolone pulse therapy. JAVMA., 199: 77 - 79 ( 1991 ).
99. Kawamoto, M.; Kaneko, J.J.; Heuser, A.A.; Feldman, E.-C. and Koizumi, I.: Relation of fructosamine to serum protein albumin and glucose concentrations in healthy and diabetic dogs. A. Jour. Vet. Res., 53: 851 - 855 ( 1992 ).
100. Lorenzen, F.H.: The use of isophane insulin for the control of diabetes mellitus in dogs. A. Vet. Scand. 33: 219 - 227 ( 1992 ).
101. Macintire, D.K.: Treatment of diabetic ketoacidosis in dogs by continuous low - dose intravenous infusion of insulin. JAVMA., 202: 1265 - 1271 ( 1993 ).
102. Monroe, W.E.: Management of diabetic dogs: the basics - have changed. Vet. Tech., 14: 137 - 141 ( 1993 ).
103. Moore, G.E.: Effects of orally administered prednisone on glucose tolerance and insulin secretion in clinically normal dogs. Am. J. Vet. Res., 24: 126 - 129. ( 1993 ).
104. Norris, M.P. and Beaver, B.V.: Application of behavior therapy techniques to the treatment of obesity in companion animals. JAVMA., 202: 728 - 730. ( 1993 ).
105. Purina Nutritional Research Reports on Canine Obesity.- Ralston Purina Company. JAVMA., 192: 1369 - 1372.
106. Shaw, F.P.: Fighting fat. Obesity can cause severe health problems in dogs. D. Fancy., 22: 29 - 30,32. ( 1991 ).
107. Shojai, A.D.: The diabetic cat. C. Fancy., 14: 15 - 18. ( 1991 ).

**Tesis de grado**

108. Peralta, O.J.G.: Endocrinología canina de 1980 - 1986.- Estudio recapitulativo. Tesis de licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F. 1985.