



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

## DETERMINACIÓN DEL PUNTO CRÍTICO DE LA FRUCTOSAMINA EN PERROS DIABÉTICOS

### T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :

LILIANA CAROLINA GALVÁN TORRES



ASESOR: M. en C. ROSA LUZ MONDRAGÓN VARGAS  
MES S. GENARO JARDÓN HERRERA

MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**DETERMINACIÓN DEL PUNTO CRÍTICO DE LA  
FRUCTOSAMINA EN PERROS DIABÉTICOS**

## **DEDICATORIA**

Esta tesis se la dedico con todo amor a mis padres y a mi hermano por su apoyo incondicional y por simplemente haber existido en mi vida.

**GRACIAS**

## AGRADECIMIENTOS

Principalmente agradezco a dios por haberme permitido poder vivir la experiencia de ser una profesionista. Agradezco también todos los acontecimientos de mi vida para poder llegar hasta este momento tan importante y sobretodo agradezco el que me haya permitido compartir esta felicidad con las personas que más amo.

**Papá:** te agradezco desde el fondo de mi corazón todo el apoyo que me haz brindado. Gracias por tu amor, paciencia y por todas las palabras tan sabias que han iluminado mi camino, mi mente y mi corazón; y que por lo tanto, han guiado mi vida y mis decisiones.

**Mami:** simplemente sin ti no sería nada. Muchas gracias por tu atención, tu amor, tu apoyo, tus regaños, tus enseñanzas, tus cuidados, y por estar siempre atenta y alerta hacia los acontecimientos de mi vida.

**Hermanito “gordo”:** gracias por ser el compañero más importante de todas las etapas de mi vida, por ser un ejemplo a seguir en algunos casos y por haber existido en mi vida.

Gracias a la doctora Rosa Luz Mondragón Vargas por su apoyo y por sus palabras de aliento cuando llegue a dudar.

Gracias al doctor Genaro Jardon Herrera por la paciencia que me ha tenido durante el tiempo de desarrollo de este proyecto.

Gracias al Departamento de Patología, sección Patología Clínica por financiar y permitir la realización de este trabajo.

Gracias a la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia por darme tantos años de crecimiento personal y profesional.

Y sobretodo gracias a la UNAM por permitirme ser parte de ella.

## AGRADECIMIENTOS

Principalmente agradezco a dios por haberme permitido poder vivir la experiencia de ser una profesionista. Agradezco también todos los acontecimientos de mi vida para poder llegar hasta este momento tan importante y sobretodo agradezco el que me haya permitido compartir esta felicidad con las personas que más amo.

**Papá:** te agradezco desde el fondo de mi corazón todo el apoyo que me haz brindado. Gracias por tu amor, paciencia y por todas las palabras tan sabias que han iluminado mi camino, mi mente y mi corazón; y que por lo tanto, han guiado mi vida y mis decisiones.

**Mami:** simplemente sin ti no sería nada. Muchas gracias por tu atención, tu amor, tu apoyo, tus regaños, tus enseñanzas, tus cuidados, y por estar siempre atenta y alerta hacia los acontecimientos de mi vida.

**Hermanito “gordo”:** gracias por ser el compañero más importante de todas las etapas de mi vida, por ser un ejemplo a seguir en algunos casos y por haber existido en mi vida.

# CONTENIDO

	Página
CARATULA, DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS-----	A1
CONTENIDO-----	A2
INTRODUCCION-----	A3
SUMMARY-----	A4
RESUMEN-----	A4
DESARROLLO-----	A5
JUSTIFICACIÓN-----	A6
OBJETIVO-----	A6
HIPÓTESIS-----	A6
MATERIAL Y MÉTODOS-----	A7
FUENTES Y FORMAS DE FINANCIAMIENTO-----	A7
PRESUPUESTO-----	A7
RESULTADOS-----	A7
CONCLUSIONES-----	A8
DISCUSIÓN-----	A8
GRÁFICAS Y CUADROS-----	A9
BIBLIOGRAFÍA-----	A10

GALVAN TORRES LILIANA CAROLINA, Determination of the critic point of fructosamine in diabetic dogs, under the direction of M en C Rosa Luz Mondragón Vargas and MES S. Genaro Jardon Herrera.

## **SUMMARY**

With the purpose of determining the values of seric fructosamine in diabetic dogs and determining the critic point in these values, the seric fructosamine was processed in samples of 30 dogs with diagnosis of diabetes mellitus that do not had received treatment, from different races, gender and ages; these were sent to Clinical Pathology to the section of Clinical Pathology of the department of Pathology of the “Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia” within UNAM. The glucose determinations and seric fructosamine were found out by means of a colorimetric method in spectrophotometer cooled. The statistical analysis was made with statistical package SPSS 10,0 for Windows, it was determinated as measurement of central tendency, the measurement which had a value of  $723.48\mu\text{mol/L}$ , as measurement of dispersion it was determinated the standard deviation which value was  $324,30\mu\text{mol/L}$ . In addition to this, it was determinated a slight positive correlation of 0.35. As a result according to the mentioned by other authors it exist a direct relation between the glucose concentrations and seric fructosamine.

GALVÁN TORRES LILIANA CAROLINA, Determinación del punto crítico de la fructosamina en perros diabéticos, bajo la dirección de M en C Rosa Luz Mondragón Vargas y MES S. Genaro Jardón Herrera.

**Resumen:** Con la finalidad de determinar los valores de fructosamina sérica en perros diabéticos y determinar el punto crítico de estos valores, se procesó la fructosamina sérica en muestras de treinta perros con diagnóstico de Diabetes mellitus que no habían recibido tratamiento, de diferentes razas, género y edades; remitidas a la sección de Patología Clínica del departamento de Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM. Las determinaciones de glucosa y fructosamina sérica fueron efectuadas mediante un método colorimétrico en un espectrofotómetro refrigerado. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS 10.0 para Windows, se determinó como medida de tendencia central la media la cual tuvo un valor de 723.48  $\mu\text{mol/L}$ , como medida de dispersión se determinó la desviación estándar cuyo valor fue de 324.30  $\mu\text{mol/L}$ . Además se determinó una correlación positiva leve de 0.35. Se concluye que de acuerdo a lo mencionado por otros autores existe una relación directa entre las concentraciones de glucosa y fructosamina sérica.

## **Introducción**

La Diabetes mellitus es una enfermedad de etiología heterogénea (multifactorial), caracterizada por hiperglucemia crónica y anormalidades metabólicas, las cuales se atribuyen a la insuficiente cantidad o al deficiente efecto de la insulina. Posterior a una larga duración de los cambios metabólicos, las complicaciones de la diabetes (hepatopatías, nefropatías, angiopatías, neuropatías) pueden presentarse. Dependiendo de la severidad de las anormalidades metabólicas, puede ser subclínicas, o puede estar asociada con poliuria,

polidipsia, polifagia, o puede progresar a cetoacidosis, pudiendo llegar al estado de coma y posteriormente producir la muerte (1, 2).

El valor de la glucosa puede ser clasificado en tres categorías: hipoglucemia, normoglucemia, hiperglucemia aguda o fisiológica ( $< 13$  mmol/L) e hiperglucemia crónica debido a alguna enfermedad como es la Diabetes mellitus entre otras ( $> 14$  mmol/L). La categoría diabética está clasificada a su vez en dos subcategoría: animales con requerimiento de insulina para el control de la glucemia (insulinodependiente) y aquellos que no requieren de insulina (insulinoindependiente) (1, 3, 4, 5).

Existen pruebas de laboratorio que sirven para evaluar la glucemia de los animales diabéticos, permitiéndonos así establecer un diagnóstico y posteriormente establecer las medidas para lograr el control de las variaciones de la concentración de glucosa; por ejemplo: la determinación de glucosa, la determinación de hemoglobina glucosada o la determinación de fructosamina sérica (3, 5, 6, 7).

Mediante la determinación de fructosamina sérica se puede confirmar el diagnóstico de Diabetes mellitus, ya que en aquellos animales donde la hiperglucemia es crónica como en la Diabetes, las concentraciones de fructosamina suelen ser altas mientras que en la hiperglucemia fisiológica las concentraciones de fructosamina se encuentran dentro de valores de referencia; por otro lado nos ayuda a evaluar los resultados del tratamiento aplicado a los perros diabéticos (8, 9, 10).

## **Desarrollo**

La fructosamina es una proteína sérica glucosilada, utilizada como indicador de término corto a medio (de un mes aproximadamente en humanos) en el control de la

Diabetes mellitus (4, 6, 11, 12, 13, 14). Se forma por medio de la reacción no enzimática de Maillard entre glucosa y aminoácidos.

La concentración de la fructosamina sérica está directamente relacionada con la composición de las proteínas sanguíneas y con la concentración de la glucosa sanguínea (9, 10, 15, 16, 17, 18).

Teniendo en cuenta que la vida media de la albúmina circulante es de 8 a 15 días en el perro, la concentración de fructosamina sérica nos indicará la glucemia que ha tenido el animal de 1 a 2 semanas anteriores al análisis (9, 10, 13, 15, 19, 20).

En medicina de perros y gatos, los niveles normales informados de la concentración de fructosamina son inferiores a 300  $\mu\text{mol/L}$  si este valor se encuentra incrementado, se establece el diagnóstico de Diabetes mellitus (4, 6, 9, 12, 14, 15).

Además la fructosamina refleja diferentes períodos de la situación metabólica en el perro diabético (15, 21).

Como ya se ha mencionado la combinación de glucosa y proteínas ocurre sin la intervención de enzimas, depende directamente de la concentración de glucosa existiendo tres etapas.

En la primera etapa, la formación de aldimina se inicia cuando reacciona la glucosa con la albúmina y se une el grupo amino de la proteína ( $\text{NH}_2$  terminal de la valina o  $\Sigma$  amino del grupo de la lisina) al grupo carbonilo del azúcar reductor acíclico (glucosa). La albúmina se glucosila en múltiples sitios pero fundamentalmente en los grupos amino de los residuos de lisina 199 y 525 con bajo pka (22, 23, 24).

La aldimina es sólo estable por un corto tiempo y es fácilmente dissociable. Una vez que la glucosa entra en contacto con los grupos amino primarios de la albúmina, su formación transcurre rápidamente y alcanza el equilibrio térmico y dinámico en pocas horas (10, 22, 23, 24), esta reacción es reversible. La interrupción del contacto de la glucosa con la proteína produce la reversión completa del efecto (21). Posteriormente, en la segunda etapa se inicia un proceso de reordenamiento de los enlaces químicos, que dan lugar a un producto más estable denominado genéricamente producto de Amadori (cetoamina). La cetoamina posee un grupo carbonilo que puede seguir reaccionando con otros grupos amino y origina el compuesto 1 amino desoxy-fructosa (10, 22, 24) y da lugar a un producto que se conoce genéricamente como fructosamina, la cual puede ciclar a una estructura en anillo que le añade estabilidad (21). Se llama fructosamina debido a que el resto del glucosil se transforma en fructosil, por el desplazamiento del grupo carbonilo del carbono 1 al carbono 2 durante el reordenamiento. Esta es una reacción irreversible, y así los términos de albúmina glucosilada, hemoglobina glucosilada, transferrina glucosilada, fibrinógeno glucosilado o proteínas glucosiladas usadas comúnmente en la literatura, son ejemplos de fructosaminas; aunque para fines prácticos se dice que la fructosamina sérica es la albúmina glucosilada, ya que es la proteína sérica más abundante en el organismo (22, 24, 25). En 1979 se describió la fructosamina sérica como constituyente normal de la sangre y su elevación en pacientes diabéticos.

Para los productos de cetoamina, el equilibrio termodinámico se alcanza entre las 2 y las 3 semanas (10, 21). En la tercera y última etapa se forman compuestos altamente reactivos que poseen dos grupos carbonilo que actúan como propagadores de la reacción. Luego de varios meses o inclusive años de contacto con glucosa, las proteínas de bajo

recambio (vida media larga), por ejemplo, el colágeno y la albúmina, originan una serie de productos denominados genéricamente productos de glucosilación avanzada (“AGE”, por Advanced Glycosylation End-products) (22).

La glucosilación no enzimática tiene lugar bajo condiciones fisiológicas en individuos normales, no obstante existen factores que influyen en la cantidad absoluta y en el porcentaje en el que una proteína se glucosila, ya que la concentración de proteínas permanece estable, el principal factor que influye en el grado de glucosilación es la concentración de la glucosa y el tiempo de exposición de la proteína a la elevada concentración de la misma, lo que se traduce *in vivo* por grado y duración de la glucemia (22). Actis (11) refiere que en 1953, el grupo de Aarón Katchalsky, demostró que existe correlación entre velocidad de la reacción de glucosilación y la proporción de la forma abierta de cada azúcar (11, 21, 25), de hecho, los azúcares fosfato, que son azúcares reductores de gran importancia en el interior celular, poseen mayor capacidad glucosilante que la glucosa, dada su mayor proporción de forma carbonílica abierta (11, 25).

Algunos aminoácidos poseen en su cadena lateral grupos capaces de reaccionar con los azúcares reductores (el amino de la lisina y el guanidinio de la arginina). En la glucosilación no enzimática de las proteínas, el grupo amino terminal es el más reactivo, seguido por los grupos amino primarios de la cadena lateral de los residuos de lisina y, con mucha menor reactividad, los del grupo guanino de los residuos de arginina (2, 25).

Es importante subrayar, que no todos los grupos capaces de reaccionar con el grupo carbonilo de los azúcares lo hacen, ya que pueden estar ocultos en la estructura tridimensional de la proteína, de modo que las moléculas de los azúcares no tienen acceso a ellos. Por otra parte, el sitio de la proteína donde se encuentra cada grupo determina

localmente su alcalinidad, esto es, su capacidad para reaccionar a través de su par de electrones libres. Cuanto más básico es el grupo amino más fácilmente reaccionará con el grupo carbonilo de los azúcares, por esta razón, tanto la accesibilidad y la basicidad, determinan que cuando una proteína reacciona con un azúcar, sólo algunas de las cadenas laterales de sus residuos de lisina y arginina participarán directamente en la reacción (21, 25).

Por otra parte, la reducción de la vida media de una proteína o de su estancia en la circulación puede descender el grado de glucosilación sin el correspondiente cambio en los niveles de glucosa; un buen ejemplo de esto son los pacientes con anemia hemolítica y sujetos normales con pérdida aguda de sangre. Similar hecho ocurre en las proteínas plasmáticas donde la vida media más larga como la albúmina e IgG se glucosilan en mayor proporción que aquellas de vida media más corta como el fibrinógeno, transferrina etc. En situaciones clínicas asociadas con nefropatías, insuficiencia hepática e hipertiroidismo, existe alteración en la glucosilación protéica (22).

La permeabilidad de diferentes tejidos a la glucosa influye en el grado de glucosilación no enzimática (23, 24).

En cuanto al porcentaje de carbohidratos que contiene la proteína, se sabe que cuanto mayor sea éste, la proteína se glucosilará en menor proporción. Así la IgG que tiene bajo contenido en carbohidratos, se glucosilará en 20% a diferencia de la antitripsina que sólo lo hará ligeramente. (22).

La glucosilación *in vivo* no depende del número de grupos de amino libres (lisina) sino también de su reactividad. La reactividad de los grupos amino libre de una proteína no es uniforme, depende de factores micro ambientales, tales como la disponibilidad de grupos

carbonilo que aceleran la reordenación de cetoaminas y el pka (constante de disociación). Esto puede explicar la preferencia de varios residuos de lisina en una proteína determinada, así como la diferencia entre la glucosilación que ocurre *in vivo e in vitro* (22). Algunos factores como el pH y la temperatura son importantes *in vitro*, otros son de gran significancia *in vivo*, principalmente en cuanto a las potenciales uniones en la hiperglucemia crónica (22).

Los estudios realizados *in vitro*, donde se ponen en contacto proteínas con azúcares, muestran que la glucosilación y por lo tanto, la formación de fructosaminas, puede afectar la actividad biológica de las proteínas, ya que el fenómeno observado podría ser consecuencia de la glucosilación de otro componente que a su vez interacciona con la proteína, o de reacciones entre proteína y algún producto secundario generado durante la glucosilación (4, 21, 26).

Se ha encontrado que la formación de fructosaminas está asociada al desarrollo de patologías vasculares y renales así como al anormal funcionamiento del mecanismo de transporte del calcio (4, 26, 27).

Los efectos biológicos de los “AGEs” no se restringen exclusivamente a personas diabéticas, también se encuentra íntimamente relacionado con la de edad avanzada. Tampoco se trata de un proceso que afecta sólo a las proteínas. El ADN es una molécula de bajo recambio, al menos en células que no se encuentran en proceso de división, posee grupos amino primarios y se encuentra dentro del núcleo celular en contacto con el azúcar reductor ADP-ribosa (9, 19, 20, 28).

## **JUSTIFICACIÓN**

Se han realizado estudios sobre la concentración de fructosamina en animales sanos y en perros diabéticos en otros países, en México encontramos sólo un estudio en perros sanos (29), por lo que consideramos conveniente e importante realizar esta investigación en perros diabéticos.

No se tienen los valores críticos disponibles en México, por lo tanto, es conveniente, evaluar la glucemia y la fructosamina séricas en animales diabéticos sin tratamiento.

## **OBJETIVO**

Determinar los valores de fructosamina sérica en perros diabéticos sin tratamiento y determinar el punto crítico de los valores obtenidos (mediante la obtención de la correlación), entendiendo por éste la posibilidad de predecir el valor de cualquiera de nuestros dos analitos (glucosa o fructosamina) cuando sólo se tiene uno de ellos.

## **HIPÓTESIS**

1. Los valores de fructosamina sérica estarán incrementados ( $>365 \mu\text{mol/L}$ ) en perros diabéticos sin tratamiento.
2. Encontraremos una correlación positiva entre ambos analitos.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se incluyeron 30 perros con diagnóstico de Diabetes mellitus (tomados de las muestras que llegaron al laboratorio), no importando raza, sexo, ni edad. Con los animales seleccionados se formó un grupo.

Los criterios de inclusión fueron: perros que presentaron poliuria, polidipsia, polifagia, glucosuria e hiperglucemia (glucosa > 14 mmol/L). (30). Además de no estar ni haber estado en el último mes bajo terapia insulínica o de otro tipo.

A los perros seleccionados se les realizó determinación de fructosamina sérica y glucosa.

### **Determinación de glucosa y fructosamina sérica**

La determinación de glucosa se realizó mediante una modificación del método de glucosa oxidasa/peroxidasa (Diagnostic Chemical Limited).

La determinación de fructosamina sérica se llevó a cabo mediante un método enzimático, utilizando un reactivo comercial (Randox®), en un espectrofotómetro (Roche, refrigerado). (Instructivo Randox).

Se utilizó un kit que contiene:

- Fructosamina R1 = proteinasa K
- Fructosamina R2 = cetoamina oxidasa (KAO)
- Calibrador.

### **Principio del método para fructosamina sérica**

El reactivo 1 contiene proteinasa K la cual digiere las proteínas glucosiladas para dar fragmentos de proteínas. Cetoamina oxidasa (KAO) en el reactivo 2 oxida los enlaces cetoamina de los fragmentos de las proteínas glucosiladas. Como resultado se libera

peróxido de hidrógeno midiéndose así la reacción Trinder colorimétrica (Instructivo Randox).

### **Análisis estadístico**

El análisis estadístico de los resultados se realizó con el paquete estadístico SPSS 10.0 for windows, realizándose estadística descriptiva (frecuencia, promedio, desviación estándar, valores mínimos y máximos) y determinando correlación.

## **FUENTES Y FORMAS DE FINANCIAMIENTO**

El proyecto se realizó en el laboratorio de Patología Clínica del Departamento de Patología, con financiamiento interno.

### **PRESUPUESTO**

De las muestras procesadas en el departamento:

- Fructosamina: \$28.00 x 30 determinaciones = \$840.00
- Glucosa y otras determinaciones: fueron pagadas por los clientes.

### **RESULTADOS:**

Se incluyeron 30 perros diagnosticados clínicamente como diabéticos de acuerdo a los criterios de inclusión, de los cuales once (36.66%) fueron Mestizos, seis (20%) fueron Rottweiler, tres (10%) Poodles, dos (6.66%) Labradores, un (3.33%) San Bernardo, un (3.33%) Cobrador de labrador, un (3.33%) Akita, un (3.33%) Schnauzer, un (3.33%) Dogo de Burdeos, un (3.33%) Springer spaniel inglés, un (3.33%) Chihuahueño, y un (3.33%)

Pomerania, el porcentaje de cada una de las razas empleadas representado en gráfica se observan en el Cuadro No. 1 y en Fig. 1.

Con respecto al género se incluyeron 17 hembras (56.6%) (tres eran castradas) y 13 machos (43.4%). La gráfica de estos porcentajes se observa en el Cuadro No. 2 y en la Fig.2.

Las edades variaron entre cuatro a quince años, siendo diez años la edad más frecuente. La edad por individuo se detalla en el Cuadro No. 3 y Fig. 3.

Los valores de glucosa y fructosamina séricas por individuo se presentan en el cuadro No. 4, el valor promedio de este analito fue de 21.31 mmol/L, la desviación estándar 5.03 y el rango 14.08 – 29.79 mmol/L.

Los valores individuales de fructosamina sérica obtenidos se presentan en el Cuadro No. 5 y el valor promedio de todo el grupo fue de 723.48  $\mu\text{mol /L}$ , mientras que la desviación estándar fue de 324.30  $\mu\text{mol /L}$  y el rango 208 – 1402  $\mu\text{mol /L}$ . (Cuadro No. 6).

## **DISCUSIÓN:**

La raza más afectada en el presente estudio fue la Rottweiler, en otros estudios se señala como una raza de bajo riesgo, mientras que las razas de alto riesgo se incluyen: Keeshond, Pulik, Cairn terrier, Pinscher miniatura, Poodle, Dachshund, Beagle y Schnauzer miniatura (31). Para otros (32), las razas más afectadas son el Keeshond, Malamute, Spitz finlandés, Schnauzer miniatura, Poodle miniatura y Springer spaniel inglés. En este trabajo solamente se encontró un Schnauzer y un Springer spaniel inglés. Le ha considerado al Poodle miniatura como raza predispuesta a esta enfermedad (33), en este trabajo representaron el 10%.

Las hembras son mayormente afectadas que los machos (31, 33, 34), en los casos evaluados, se observó un ligero predominio de hembras.

Los perros de este estudio tuvieron un rango de edad de 4 a 15 años y coincide con lo mencionado (31). La edad más frecuente fue de 10 años, pues aparece con más frecuencia en perros de edad avanzada (32, 33).

Los valores de referencia de fructosamina sérica en perros sanos y otras especies han sido determinados por diferentes autores en diferentes países, (29) (cuadro no. 8), quien determinó fructosamina sérica en nuestro país 30 perros clínicamente sanos.

Con respecto a la hipótesis del presente trabajo, ésta se cumplió en 27 casos (90%). Esto podría atribuirse a que la duración de la hiperglucemia no ha sido suficientemente larga para producir incremento significativo en la concentración de las proteínas glicadas, de acuerdo a lo referido por Loste *et al* (35) o bien, podría tratarse de perros no diabéticos, hiperglucémicos por una selección equivocada de perros diabéticos (36).

La hipoalbuminemia ha sido señalada como causa de valores supuestamente bajos de fructosamina en perros diabéticos (8, 36), por tal motivo, se realizó la evaluación de albúmina en los casos de este trabajo, encontrándose hipoalbuminemia en algunos, por lo que se efectuó corrección de fructosamina sérica de acuerdo a lo propuesto por (8) para posteriormente obtener la correlación entre glucosa y fructosamina séricas.

En un estudio, la correlación entre glucosa y fructosamina alcanzó valores de 0.80 con una muestra de 51 perros diabéticos (13) y de 0.72 (29), en el presente estudio, la correlación fue positiva pero inferior ya que sólo alcanzó el 0.35.

La diferencia de correlaciones se asocia, por un lado, al tamaño de la muestra, por otro lado, la albúmina no es la única proteína a la cual se une la glucosa, ésta también se une a las globulinas, y tal vez a hiperglobulinemias que son comunes en perros diabéticos asociadas a infecciones de vías urinarias secundarias (32), también influyeron en el incremento de fructosaminas en algunos casos, por último, se menciona sin aclarar el mecanismo, que también la hipertrigliceridemia influye el valor de la fructosamina (31).

Nelson RW (31) y Feldman EC (cuadro no. 9) proponen una clasificación para evaluar el control clínico de los perros diabéticos, se emplea la concentración de la fructosamina sérica (36). En este estudio se detectó que aún cumpliendo los criterios de inclusión y de acuerdo a la clasificación empleada (36) se observó que 3 muestras correspondían al grupo clasificado como de perros no diabéticos; 17 al grupo de perros diabéticos recién diagnosticados y 10 no corresponden a la clasificación debido a que sus valores son muy altos.

Las posibles causas del grupo clasificado como perros no diabéticos son:

- Desarrollo reciente de la enfermedad de menos de una semana (31)
- Hiperglucemia posprandial (37)
- Estrés agudo (36, 37)
- Tratamiento con suero glucosado sin hacer mención (37)
- Error de laboratorio (38)

De las posibilidades mencionadas, la primera parece ser la más factible, debido a las altas concentraciones de glucosa, esto concuerda con que los valores de fructosamina pueden ser normales en algunos casos, indicando que la enfermedad lleva poco tiempo de evolución. Por ello, los valores normales no descartan Diabetes mellitus.

Las posibles causas del grupo clasificado como perros recién diagnosticados son:

Perros

- Que tienen dos semanas o más con la enfermedad (31, 36)
- Que no han recibido ningún tratamiento (31)

Sin duda alguna involucra a perros que presentan la enfermedad activa. (36)

Las posibles causas del grupo que se encuentra fuera de la clasificación son:

- Perros que no han recibido ningún tipo de control
- Perros en que la enfermedad se encuentra en un proceso crónico

La elevada concentración de glucosa y fructosamina se asocian a que no se ha aplicado ningún tipo de tratamiento, por lo que no se descarta que además de diabetes mellitus que padecen, esté involucrado otro tipo de endocrinopatía, por ejemplo, hiperadrenocortisismo, acromegalia, etc. (1, 39)

De los tres grupos clasificados es importante mencionar que el más numeroso fue el de perros diabéticos recién diagnosticados (56.66%), ya que se comportan de acuerdo con lo que la literatura señala de concentraciones altas de glucosa y fructosamina.

## **CONCLUSIONES**

1. La raza Rottweiler debe considerarse como una raza predispuesta a padecer Diabetes mellitus.
2. Las hembras tienen más probabilidades de desarrollar Diabetes mellitus.
3. La edad más frecuente de inicio del padecimiento son 7 años.
4. Valores menores a 300  $\mu\text{mol/L}$  de fructosamina no excluyen la posibilidad de diagnosticar Diabetes mellitus.

5. La mayoría de los perros diabéticos sin tratamiento se comportan como los recién diagnosticados de acuerdo con lo que la literatura señala de concentraciones altas de glucosa y fructosamina.
6. Se necesita una muestra de mayor número para obtener una correlación más alta.
7. Con respecto a la hipótesis número uno, la fructosamina en el 93.4% de los casos se comportó de acuerdo a lo esperado. Y en el caso de la hipótesis dos, encontramos una correlación positiva aunque baja (0.35). No fue posible establecer un punto crítico de fructosamina debido a la variabilidad de resultados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Birchard / Sherding. Manual clínico de pequeñas especies. Volumen 1. McGraw – Hill Interamericana. México. 1996.
2. Fenner WR. Medicina Veterinaria, Manual de diagnóstico rápido. Uthea Noriega Editores, México, 1996
3. Deborah S. Greco, DVM, PhD. Clinical Techniques in Small Animal Practice. Diabetes Mellitus: monitoring and management in small animals. Guest Editor. Vol. 17, No. 2 (May), Colorado State University. 2002.
4. Gugliucci A. Glucosilación de proteínas: rol protagónico de la hiperglucemia en las complicaciones crónicas de la Diabetes mellitus. Rev Med Uruguay 2000.
5. N Eng J. The diabetes control and complications trial research group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long – term complications in insulin – dependent diabetes mellitus. Med.1993.
6. Grande AC. Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Farmacia. Glicación no enzimática de proteínas: Importancia en el diagnóstico y control de la gestante diabética. Madrid. Febrero 1992.
7. Jensen A. L. Serum fructosamine in canine diabetes mellitus an initial study. Vet. Res. 1992 16:1 – 9.
8. Mansilla MA, Caro M, Matamoros R, Veuthey C, Andaur TM. Determinación de fructosamina en perros (canis familiares). De las ciudades Temuco y Valdivia. 2004.

9. Muñoz Rodríguez Elena, Bonne Jiménez Ofelia. Abreu Díaz Moraima, Valdés del Sol Carmen. Utilidad de la fructosamina sérica en pacientes diabéticos. Rev Cubana Med Milit 1997; 26 (1): 75 – 79 Instituto Superior de Medicina Militar “Dr. Luís Díaz Soto”.
10. Archivos de medicina veterinaria – Hormonas de utilidad diagnóstica en Medicina Veterinaria. [www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0301-732X2002000200003&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0301-732X2002000200003&script=sci_arttext)
11. Actis DSM y Rebolledo O. La glucosilación y glucoxidación de las lipoproteínas y su importancia en la Diabetes Mellitus. Available from: URL. 2000.
12. Ayra RM y Díaz HO. Productos de la glucosilación avanzada y diabetes mellitus. Rev cubana end 1999.
13. Cheyla Romay Penabad. Fructosaminas: su evaluación y utilidad clínica. Rev Cubana Endocrinol. 1997.
14. Jensen A. L., Aaes H. Reference interval and critical difference for canine serum fructosamine concentration. Vet. Res. 1992 16: 317 – 325.
15. González Flecha, F L; Castello, P R.; Gagliardino, J J; Rossi, J P F C. La Glicación De Las Proteínas Y Su Participación En Enfermedades Humanas Instituto De Química Y Físicoquímica Biológicas, Uba – Conicet Centro De Endocrinología Experimental Y Aplicada, Unip – Conicet. Volumen 10 – N° 58 Agosto/Septiembre 2000.
16. Pérez Alenza Ma. D. Tratamiento dietético en Diabetes mellitus canina. Hospital Clínico Veterinario Facultad de Veterinaria Universidad Complutense. Available from: URL: <http://www.veterinaria.org/asociaciones/apuntesvet/dietetica/diabetes.doc>

17. García Villalón A. L. Productos Avanzados de la Glicosilación. Available from:  
URL: [http://www.uam.es/personal\\_pdi/medicina/alguilla/db/age.html](http://www.uam.es/personal_pdi/medicina/alguilla/db/age.html)
18. Medicina para el siglo XXI. Adherencia al endotelio vascular, precursor de la aterosclerosis. Journal of clinical investigation, sept, 1995. Available from: URL: <http://iladiba.com.co/revista/1995/10/avcar.asp>.
19. Mussart, N B.-Coppo, Diego J. Valores plasmáticos de fructosamina y glucosa según hábitos de vida en ancianos del INEA afectados por trastornos crónicos. Cátedra de fisiología general- Facultad de ciencias exactas, químicas y naturales- UNAM. Available from: URL: <http://www.unne.edu.ar/cyt/2001/3-medicas/m-005.pdf>
- 20.-Olmos Coelho P, Gatica Gattamelati Ma. P, Arriagada Oyarzo P. Proteínas glicosiladas en fisiopatología de la neuropatía diabética. Boletín escuela de medicina pontificia. Universidad católica de Chile. 1998 Vol. 27 (1). Available from:  
URL:<http://escuela.met.puc.cl/paginas/publicaciones/boletin/html/etica/etica10.html>
- 21.-Medicina para el siglo XXI. Productos de la glicosilacion avanzada (AGE Products) complicaciones crónicas. Available from: URL: <http://iladiba.com.co/revista/1995/01/arfon1.asp>.
- 22.-Ciencia al día internacional – Artículo 2 Biología. [www.ciencia.cl/CienciaAlDia/volumen3/numero2/articulos/articulo2.html](http://www.ciencia.cl/CienciaAlDia/volumen3/numero2/articulos/articulo2.html)
- 23.-Mellanby R.J. and Hertage ME. Insulinoma in a normoglycaemic dog with low serum fructosamine. Journal of small animal practice (2002) 43, 506-508. Available from: URL:

<http://saturn.bids.ac.uk/cgi-bin/dsdelivet/1/u/d/isis/18311664.1/bva/jsap/2002/00000043/00000011/art01299/b761c17363f505581116028754855606595b490fa4.pdf?link=http://www.ingentaconnect.com/error/delivery&format=pdf>

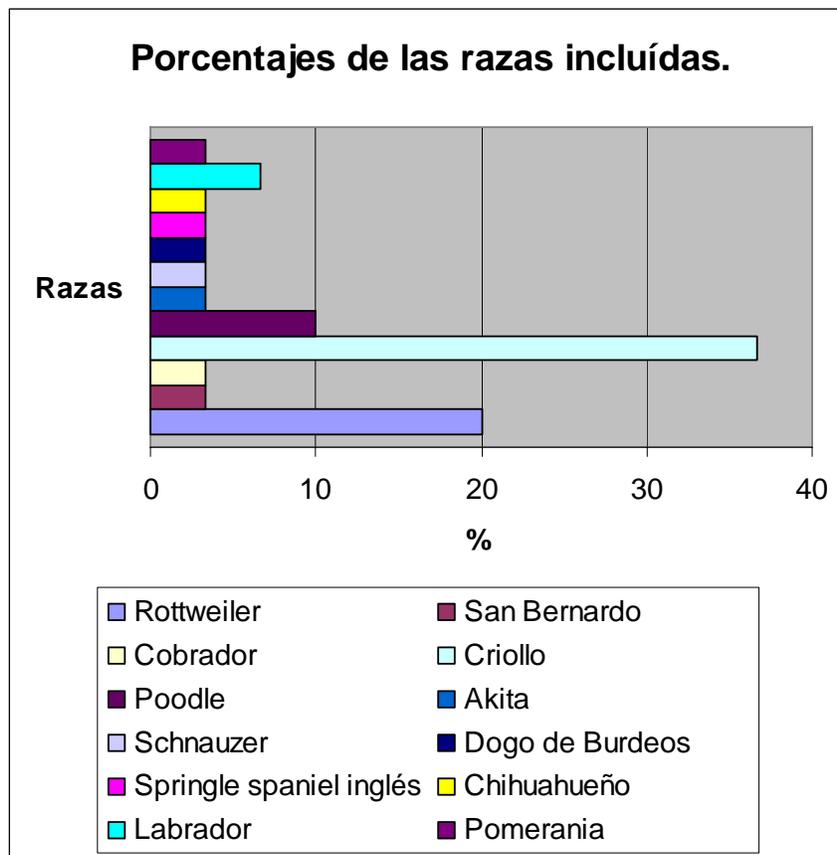
- 24.- Ayra Rivas M, Días Horta y Rendón Herrera A. Aislamiento de productos finales de la glucosilación avanzada por cromatografía de afinidad. Rev Cub Endocrinol 2000; 11(1):18-22. Available from: [URL:http://www.bvs.sld.cu/revistas/end/vol11100/end04100.pdf](http://www.bvs.sld.cu/revistas/end/vol11100/end04100.pdf)
- 25.- Fleitas Estévez A, Simón Carballo R, Almeida G, Quintela Pena A M., Alfonso M A. Modelo experimental de diabetes en conejos. Rev Cubana Angiol y Cir Vasc 2000; 1(1):10-4. Available from: [URL:http://www.bvs.sld.cu/revistas/ang/vol1\\_1\\_00/ang03100.pdf](http://www.bvs.sld.cu/revistas/ang/vol1_1_00/ang03100.pdf)
- 26.- Ayra Rivas M y Díaz Horta O, Instituto Nacional de Endocrinología. Productos de la glucosilación avanzada y diabetes mellitus. Rev Cubana End 1999;10(1):57-64. Available from: [URL:http://www.bvs.sld.cu/revistas/end/vol10\\_1\\_99/end08199.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/end/vol10_1_99/end08199.htm)
- 27.-Hunter E. Bates, Perry J Bain, Paula M Krimer and Kenneth S Latimer. Fructosamine Measurement in diabetic dogs and cats. Class of 2003 (Bates) and departmen of patology, College of veterinary medicine, Tha university of Georgia. Available from: [URL: http://www.vet.uga.edu/vpp/clerk/bates/](http://www.vet.uga.edu/vpp/clerk/bates/)
- 28.-R. Rodríguez Orozco A, Leyva Jiménez R, Álvarez Aguilar C, Cortes Arredondo M, Farias Rodríguez V M. Enfermedad renal en el diabético. Bases inmunológicas de la fibrosis tubulointersticial y la glomeruloesclerosis. Enfoque terapéutico actual. Revista alergía México 2004; 51(4):155-61. Available from: [URL: http://www.nietoeditores.com.mx/enviar.php?type=&id=1115](http://www.nietoeditores.com.mx/enviar.php?type=&id=1115)
- 29.-Ghenno Marchand MB. Determinación de valores de fructosamina sérica en perros sanos. Tesis de licenciatura FMVZ UNAM 2006.

- 30.-Jardón Herrera SG, Mondragón Vargas RL, Bouda J. Alteraciones en el hemograma y analitos bioquímicos selectos en perros diabéticos: estudio retrospectivo en 40 perros. Vet Méx. 38 (1) 2007. Pág. 55 – 62.
- 31.-Nelson R W y Couto C G. Medicina interna de animales pequeños. Segunda edición. Ed. Intermédica. Argentina. 2000.
- 32.-Hoening M. Mascotas con diabetes. Diabetes voice 48(1) 2003. disponible en [http://www.diabetesvoice.org/issues/2003-03/es/Mascotas\\_con\\_diabetes.pdf](http://www.diabetesvoice.org/issues/2003-03/es/Mascotas_con_diabetes.pdf)
- 33.-Appel MJ. Canine Medicine. Fourth edition – volume II. Modern Veterinary Textbook Series. USA 1979. Pág. 1185.
- 34.-Morgan RV. Clínica de Pequeños Animales. Tercera edición. Ed. Harcourt Brace. España 1999. Pág. 463.
- 35.-Loste A, Marca MC, Unzueta A y Pérez M. Utilidad clínica de la fructosamina y hemoglobina glicosilada en el diagnóstico de diabetes mellitus e insulinoma en el perro. Med Vet 18(9): 522-526. 2001.
- 36.-Feldman EC, Nelson RW. Diabetes Mellitus canina en endocrinología y reproducción felina y canina. Tercera edición. Saunders USA. (2004) [www.caninsulin.es/fructosamine-glycoslated-haemoglobin.asp](http://www.caninsulin.es/fructosamine-glycoslated-haemoglobin.asp).
- 37.-Meyer DJ, Harvey JW. Veterinary Laboratory Medicine. Second edition. USA. WB Saunders Company. 1998.
- 38.-Fenner WR. Medicina Veterinaria de Perros y Gatos. Ed. Limusa. USA 1989.
- 39.-Morrison KT. Laboratorio clínico y pruebas de diagnóstico. Ed. El manual Moderno. México 1999.

Cuadro 1. Número y porcentaje de las razas de los perros diabéticos.

RAZA	No.	%
Rottweiler	6	20
San Bernardo	1	3.33
Cobrador	1	3.33
Criollo	11	36.66
Poodle	3	10
Akita	1	3.33
Schnauzer	1	3.33
Dogo de Burdeos	1	3.33
Springle spaniel inglés	1	3.33
Chihuahueño	1	3.33
Labrador	2	6.66
Pomerania	1	3.33

Figura 1. Gráfica de los porcentajes de las razas de los perros diabéticos.

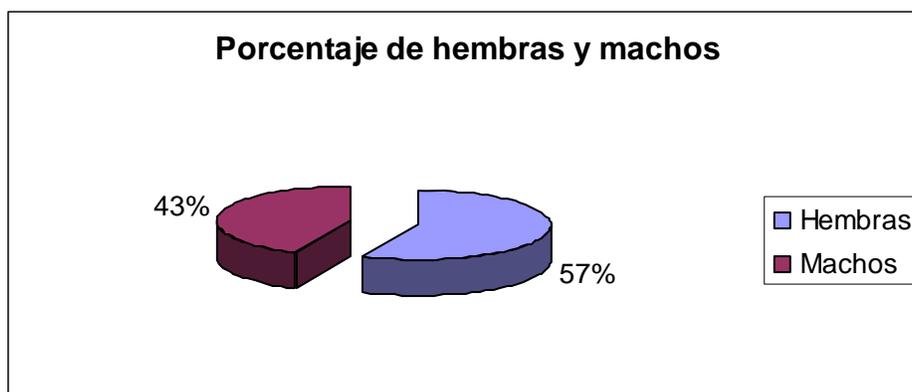


Cuadro 2. Género, número y porcentaje de los perros diabéticos.

GÉNERO	No.	%
Hembras	17	58.6*
Machos	14	43.4

\*3 eran castradas

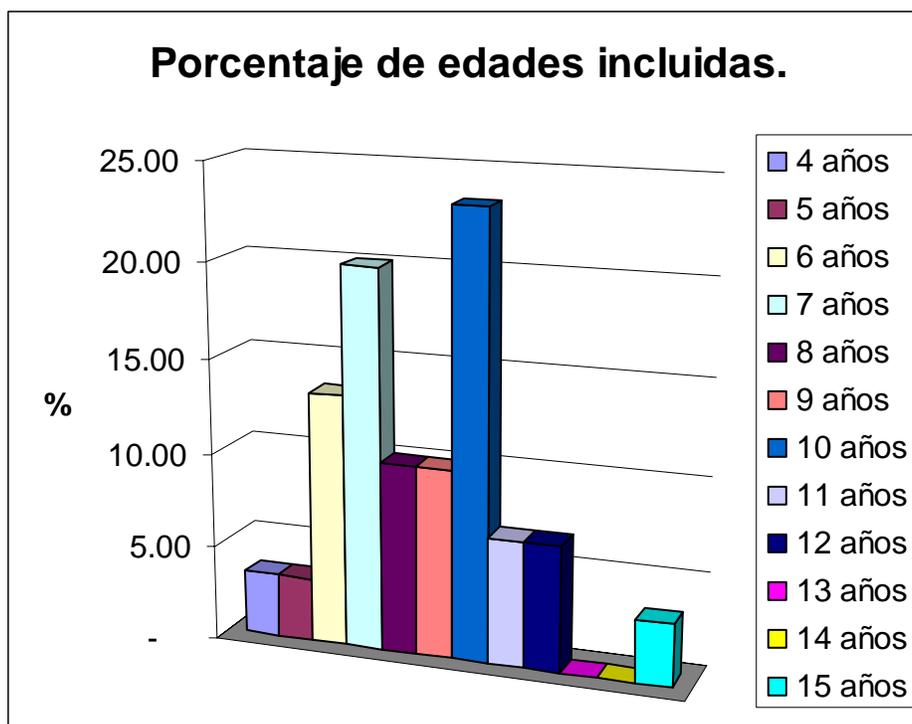
Figura 2. Representación gráfica del porcentaje de hembras y machos.



Cuadro 3. Edad, número y porcentaje de los perros diabéticos.

EDAD (años)	No.	%
4	1	3.33
5	1	3.33
6	4	13.33
7	6	20
8	3	10
9	3	10
10	7	23.33
11	2	6.66
12	2	6.66
13	0	-
14	0	-
15	1	3.33

Figura 3. Porcentaje de las edades de los perros diabéticos.



Cuadro 4. Niveles de glucosa obtenidos por individuo.

<b>RAZA</b>	<b>GLUCOSA(mmol/L)</b>
Rottweiler	26.47
San Bernardo	28.49
Cobrador de Labrador	25.00
Criollo	28.55
Criollo	26.00
Poodle	14.08
Poodle	20.80
Akita	21.52
Schnauzer	24.45
Criollo	27.89
Poodle	22.23
Dogo de Burdeos	28.07
Rottweiler	22.82
Springle spaniel inglés	20.45
Rottweiler	22.95
Rottweiler	16.98
Criollo	15.83
Chihuahueño	17.18
Criollo	18.08
Labrador	21.63
Criollo	29.79
Criollo	15.98
Rottweiler	21.95
Criollo	15.82
Rottweiler	16.01
Labrador	15.5
Criollo	15.97
Pomerania	15.48
Criollo	15.81
Criollo	17.72

Cuadro 5. Valores de Fructosamina sérica obtenidos por individuo.

<b>RAZA</b>	<b>FRUCTOSAMINA (μmol/L)</b>
Rottweiler	806
San Bernardo	1086
Cobrador de Labrador	775
Criollo	609
Criollo	1402
Poodle	361
Poodle	501.76
Akita	900
Schnauzer	643
Criollo	509.21
Poodle	787
Dogo de Burdeos	509
Rottweiler	1097
Springle spaniel inglés	464
Rottweiler	685.71
Rottweiler	1341
Criollo	366
Chihuahueño	221
Criollo	36
Labrador	208
Criollo	701.6
Criollo	1276
Rottweiler	738.60
Criollo	415.1
Rottweiler	913.16
Labrador	962.56
Criollo	778.8
Pomerania	571.2
Criollo	367.6
Criollo	534.2

Cuadro 6. Promedio y desviación estándar de la Fructosamina sérica obtenida en los perros diabéticos.

Promedio	723.48
Desv. Estándar	324.30

Cuadro 7. Niveles de glucosa y fructosamina sérica obtenidos en los perros diabéticos.

<b>GLUCOSA (mmol/L)</b>	<b>FRUCTOSAMINA (<math>\mu</math>mol/L)</b>
26.47	806
28.49	1086
25.00	775
28.55	609
26.00	1402
14.08	361
28.07	1174
20.80	501.76
21.52	900
24.45	643
27.89	509.21
22.23	787
28.07	509
22.82	1097
20.45	464
22.95	685.71
16.98	1341
15.83	366
17.18	221
21.63	208
29.79	701.6
15.98	1276
21.95	738.60
15.82	415.1
16.01	913.16
15.5	962.56
15.97	778.8
15.48	571.2
15.81	367.6
17.72	534.2

Cuadro 8. Valores de referencia de fructosamina sérica en perros sanos y otras especies determinados por diferentes autores en diferentes países (Ghenno Marchand 2006).

<b>Autor (es)</b>	<b>n =</b>	<b>Especie</b>	<b>Fructosamina (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>
Loste, A, Marca M: C Depto de Patología Universidad de Zaragoza, 2001	20	Perro	282.60 $\pm$ 34.72
Hunter E. Bates Perry J Bain, 2003	-----	Perro	258 – 343
Loste A. Marca M. C, 2001	125	Perro	276.0 $\pm$ 52.2
Mansilla, M. A, Matamoros R; 2000	-----	Perro	210 – 380
J. A. COPPO AND N. B. COPPO Department of Physiology, School of Veterinary Sciences, National University of North-East, Cabral 2139, Corrientes (3400), Argentina, 1997	11	Perro	270.0
Prof. Zhaoxin Tang College of Veterinary Medicine, South China Agricultural University, Guangzhou, China, 2005	-----	Perro	250 – 350
Prof. Zhaoxin Tang College of Veterinary Medicine, South China Agricultural University, Guangzhou, China, 2005	-----	Gato	150 – 270
Dr. Andrés S. Fleitas Estévez, 1 Lic. Rafael Simón Carballo, Dra. Gisela Almeida, Lic. Ana M. Quintela Pena y Dra. María Antonia Alfonso, 2000	10	Conejo	2.74

Continuación del cuadro No. 8...

<b>Autor (es)</b>	<b>n =</b>	<b>Especie</b>	<b>Fructosamina (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>
Johnson 1982	83	Humano	$169 \pm 0.23$
Baker 1985	38	Humano	$237 \pm 0.25$
Mosca 1987	38	Humano	$240 \pm 0.24$
Kaiser 1987	100	Humano	$211 \pm 0.16$
Krantz 1987	184	Humano	$185 \pm 0.26$
Gottschling 1990	52	Humano	$217 \pm 0.22$
Dra. Elena Muñoz Rodríguez, Lic. Moraima Abreu Díaz y Tec. Carmen Valdés del Sol	200	Humano	$200 \pm 0.16$
Cátedra de Fisiología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Noroeste. Sargento Cabral 2139, Corrientes (3400), Argentina.	60	Becerro	$297 \pm 35$

Cuadro 9. Oscilaciones de referencia de la fructosamina según Feldman y Nelson. (36)

<b>Perros</b>	<b>Valores de fructosamina (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>
Perro no diabético normal	225 – 365
Perro diabético recién diagnosticado	320 – 850
Perros diabéticos tratados:	
Control excelente	350 – 400
Control bueno	400 – 450
Control normal	450 – 500
Control escaso	> 500