

Fisiopatología de la *Diabetes Mellitus* en perros

Pathophysiology of diabetes mellitus in dogs

Dr. MVZ. Alejandro Méndez Jané

Universidad Agraria de La Habana "Fructuoso Rodríguez Pérez".
Autopista Nacional, carretera Tapaste, km 23 ½, San José de Las
Lajas, Mayabeque.
Departamento de Clínica, Facultad de Medicina Veterinaria

Autores para correspondencia: alejandro@unah.edu.cu

Resumen

La *diabetes mellitus* (DM) es una endocrinopatía clasificada dentro de las enfermedades metabólicas caracterizada por una disfunción en la capacidad del organismo para utilizar y almacenar glucosa, como consecuencia se produce un desbalance en su homeostasis tisular y sanguínea. Su etiología base yace en la incapacidad de las células β del páncreas endocrino en producir insulina a causa de una destrucción de dichas células, denominada diabetes mellitus tipo 1 o insulino dependiente (DM1), o mediante el desarrollo de una resistencia a la insulina acompañado de una incapacidad de las células β para secretarla, denominada diabetes mellitus tipo 2 o no insulino dependiente (DM2). Como consecuencia se presentara una disminución del uso de glucosa en los tejidos periféricos, lo que produce desbalances en su disponibilidad mediante un aumento de su concentración en el torrente sanguíneo (hiperglicemia), y la búsqueda de fuentes alternas de energía para la síntesis de cuerpos cetónicos por el hígado, causando un agravamiento crónico del cuadro inicial, denominado cetoacidosis diabética (CAD) y signos clínicos característicos como la poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso.

Palabras claves: *Diabetes mellitus*, glucosa, cetoacidosis, células.

Abstract:

Diabetes mellitus (DM) is an endocrinopathy classified within metabolic diseases characterized by a dysfunction in the body's ability to use and store glucose, as a consequence there is an imbalance in its tissue and blood homeostasis. Its base etiology lies in the inability of the β cells of the endocrine pancreas to produce insulin due to a destruction of these cells, called type 1 or insulin-dependent diabetes mellitus (DM1), or through the development of insulin resistance accompanied by a inability of β cells to secrete it, called type 2 or non-insulin-dependent diabetes mellitus (DM2). As a consequence, there will be a decrease

in the use of glucose in peripheral tissues, which produces imbalances in its availability through an increase in its concentration in the bloodstream (hyperglycemia), and the search for alternative sources of energy for the synthesis of bodies ketones by the liver, causing a chronic worsening of the initial picture, called diabetic ketoacidosis (DKA) and characteristic clinical signs such as polyuria, polydipsia, polyphagia and weight loss.

Keywords: Diabetes mellitus, glucose, ketoacidosis, cells

Recibido: 1 de febrero de 2021

Aprobado: 28 de febrero de 2021

Introducción

Las enfermedades endocrinas se pueden observar en muchas especies de animales y constituyen un desafío en su diagnóstico; éstas se caracterizan por presentar trastornos funcionales dramáticos y alteraciones clínico-patológicas características, que afectan a uno o varios sistemas corporales (Sánchez, 2013).

Uno de los problemas más corrientes del sistema endócrino en animales pequeños, que involucra al páncreas de una manera directa es la diabetes mellitus. Según Feldman y Nelson (2007) es el proceso patológico más importante, aunque no el único, asociado a hiperglicemia y, a su vez, la hiperglicemia es sólo uno de los múltiples cambios metabólicos y fisiopatológicos que pueden tener lugar en el desarrollo de esta enfermedad endocrino metabólica (Alfonso, 2007).

El término diabetes proviene del griego diabeinen que quiere decir "pasar a través" y Mellitus de la raíz griega que significa "miel". Este concepto en general se entiende como la eliminación de grandes cantidades de orina dulce, ya que la orina de los pacientes afectados por esta enfermedad presentar un olor dulce "tipo miel", debido a que una de las características más importantes de este cuadro sintomatológico es la presencia de glucosa en la orina que le imprime dicho olor (Jones *et al.*, 1997).

La diabetes mellitus es conocida también como diabetes sacarina o diabetes azucarada, es una enfermedad que fue descubierta en seres humanos hace miles de años, sin embargo, a lo largo de la historia ha sido olvidada, pero en los últimos tiempos ha vuelto a tomar importancia (Figuerola, 1997).

Introduction

Endocrine diseases can be seen in many species of animals and are challenging to diagnose; these are characterized by presenting dramatic functional disorders and characteristic clinic-pathological alterations that affect one or more body systems (Sánchez, 2013).

One of the most common problems of the endocrine system in small animals, which involves the pancreas in a direct way, is diabetes mellitus. According to Feldman and Nelson (2007), it is the most important pathological process, although not the only one, associated with hyperglycemia and, in turn, hyperglycemia is only one of the multiple metabolic and pathophysiological changes that can take place in the development of this disease metabolic endocrine (Alfonso, 2007).

The term diabetes comes from the Greek diabeinen which means "to pass through" and Mellitus from the Greek root which means "honey". This concept is generally understood as the elimination of large amounts of sweet urine, since the urine of patients affected by this disease has a sweet "honey-like" odor, because one of the most important characteristics of this symptomatological picture is the presence of glucose in the urine that gives it this odor (Jones *et al.*, 1997).

Diabetes mellitus is also known as saccharin diabetes or sugar diabetes, it is a disease that was discovered in humans thousands of years ago, however, throughout history it has been forgotten, but in recent

Definición de Diabetes Mellitus (DM)

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

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

En estos islotes se han podido identificar cuatro diferentes tipos de células, los cuales se basan en variaciones morfológicas y de pigmentación, al ser sometidos a la coloración de hematoxilina eosina Samuelson (2007); las células son: alfa (α), que secretan glucagón, células β que secretan insulina, células delta secretoras de somatostatina y células F que secretan polipéptido pancreático. Al presentarse alguna alteración en este grupo de células afectara por ende la secreción de sus productos en el organismo. En el páncreas endocrino una de las alteraciones más frecuentemente encontrada es la DM, la cual es causada por la deficiencia parcial o completa de las células β para sintetizar insulina (Ettinger y Feldman, 2007; Vala *et al.*, 2013).

Etiología

La clasificación de la diabetes canina también se cataloga según el ordenamiento de diabetes humana, sus semejanzas son: la diabetes insulino-dependiente conocida como diabetes tipo 1, y como diabetes no insulino-dependiente conocida como diabetes tipo 2 (Melián y Pérez, 2008).

times it has taken on importance again (Figuerola, 1997).

Definition of Diabetes Mellitus (DM)

DM is an endocrinopathy classified within metabolic diseases whose organic origin occurs in the canine patient due to the dysfunction in the body's ability to maintain blood glucose concentrations (also defined as glycemia) and tissue in homeostasis, product of an absolute or relative loss of the body's ability to synthesize insulin or resistance to exert its function, due to deficiency in the activity of GLUT receptors, to allow the entry of glucose into the cell (Ettinger and Feldman, 2007; Cervantes- Villagrana and Presno-Bernal, 2013; Kumar *et al.*, 2014).

The decrease in insulin synthesis is caused by a dysfunction in the pancreas, the organ responsible for producing insulin in its endocrine portion, said portion is composed of the islets of Langerhans, which are defined as small accumulations of cells, located between a large number of exocrine acinar secretory cells, these cells correspond to between 1 and 2% of the pancreatic mass (Longnecker, 2014).

In these islets, four different types of cells have been identified, which are based on morphological and pigmentation variations, when subjected to hematoxylin eosin staining Samuelson (2007); The cells are: alpha (α), which secrete glucagon, β cells that secrete insulin, somatostatin-secreting delta cells, and F cells that secrete pancreatic polypeptide. When any alteration occurs in this group of cells, it will therefore affect the secretion of their products in the body. In the endocrine pancreas, one of the most frequently found alterations is DM, which is caused by the partial or complete deficiency of β cells to synthesize insulin (Ettinger and Feldman, 2007; Vala *et al.*, 2013).

Etiology

The classification of canine diabetes is also cataloged according to the human diabetes classification, its similarities are: insulin-dependent diabetes known as type 1 diabetes, and as non-insulin-dependent

Diabetes mellitus insulino-dependiente (tipo I)

La pérdida de la funcionalidad de las células beta es irreversible en los perros con diabetes insulino-dependiente, siendo necesario un tratamiento con insulina de por vida para mantener el control de glucemia (Nelson y Couto, 2010).

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

Es la clase de diabetes más común en el paciente canino, la cual se caracteriza por la presencia de una hipoinsulinemia y dependencia total de administración exógena de insulina, para evadir la cetoacidosis y sobrevivir. No está clara la etiología, pero es indudable que es multifactorial (Ciobotaru, 2013).

Se caracteriza por una destrucción de las células beta - pancreáticas que conducen a una deficiencia absoluta de insulina, la mayoría de los perros con diabetes tienen deficiencia absoluta de insulina, pero aún no se conoce bien cómo se desarrolla este proceso, un gran número de perros son adultos y, en el momento de su diagnóstico, llevan varias semanas o meses con sintomatología de la enfermedad por lo que se sospecha que la diabetes del perro puede ser similar a la diabetes autoinmune latente en el hombre, en la mayoría de pacientes diabéticos caninos (Melián y Pérez, 2008).

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

diabetes known as type 2 diabetes (Melián and Pérez, 2008).

Insulin-dependent diabetes mellitus (type I)

The loss of beta cell functionality is irreversible in dogs with insulin-dependent diabetes, requiring lifelong insulin treatment to maintain glycemic control (Nelson and Couto, 2010).

Type I diabetes mellitus (DM1), also called insulin-dependent diabetes (IDDM), is caused by genetic and immunological susceptibility that will generate the lysis of β cells, as a consequence an etiologically caused hyperglycemia is generated by antibodies that act against insulin, β cells or glutamic acid decarboxylase of the organism (auto-antibody). This is considered the most common form of diabetes in canines (Fleeman and Rand, 2013; ALPCO, 2015).

It is the most common type of diabetes in the canine patient, which is characterized by the presence of hypoinsulinemia and total dependence on exogenous administration of insulin, to avoid ketoacidosis and survive. The etiology is not clear, but it is undoubtedly multifactorial (Ciobotaru, 2013).

It is characterized by a destruction of pancreatic beta cells leading to absolute insulin deficiency, most dogs with diabetes have absolute insulin deficiency, but how this process develops is not yet well understood, a large number of dogs are adults and, at the time of their diagnosis, have had symptoms of the disease for several weeks or months, so it is suspected that dog diabetes may be similar to latent autoimmune diabetes in man, in most canine diabetic patients (Melián and Pérez, 2008).

Although it is assumed that patients with this pathology have a genetic factor that makes them predisposed to acquiring this disease, it is also described that it can be caused by a congenital form. It is well known that some canines are predisposed thanks to the constant noxa generated by some external factor of the patient, which consequently triggers the development of this disease; Concomitant diseases, insulin antagonist drugs, obesity, pancreatitis, genetic predisposition, immune-mediated insulinitis, concurrent endocrine diseases,

obesidad, pancreatitis, predisposición genética, insulinitis inmunomediada, enfermedades endocrinas concurrentes, medicamentos como glucocorticoides y progestágenos, infecciones enfermedades cardíacas, renales e hiperlipidemia (Aguilar, 2017).

Diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo II)

La diabetes mellitus tipo II (DM2) es causada por desarrollo de la resistencia a la insulina o por incapacidad intrínseca de las células β para ejercer su función de sintetizar insulina Miller (2014). Se puede atribuir a factores genéticos, medioambientales como fisiopatológicos adyacentes (obesidad). Resulta un tipo de diabetes complicado debido a que, a diferencia de la DM1, en la DM2 no es posible ser controlada por medio de insulina (Thomassian, 2015). Por esta razón también pueden ser clasificadas como diabetes mellitus insulino dependiente (DM1D) y diabetes mellitus no insulino dependiente (DM2D), para poder tratar esta última se recomiendan dietas especiales, rutinas de ejercicio y medicamentos hipoglucemiantes orales, como meformina, gliclazida, ascarbosa, glibenclamida y glimeperidina (Baynes, 2015; Molina, 2016).

Es una patología que tiende a ser más frecuente en el gato (el 80 %) y se diferencia del tipo I por una resistencia de los tejidos por acción de la insulina. Esto hace que se produzca a una hiperinsulinemia la cual si no es corregida inducirá una destrucción de las células β pancreáticas (Panciera, 2010; Arenza, 2014).

La causa más común es la obesidad, puesto que la grasa interfiere con la capacidad del organismo para responder a la acción de la insulina Feldman y Nelson (2007).

Esta disfunción tiende a ser más infrecuente en caninos, se han hecho reportes de resistencia a la insulina inducida por la obesidad y sobre nutrición acompañado de una predisposición genética a la resistencia a la insulina y la presencia de una deficiencia relativa de insulina de causa no autoinmune, pero en algunos casos progresa a tal punto de convertirse en DM tipo II (Nelson y Reusch, 2014).

Diabetes mellitus asociada a progesterona

medications such as glucocorticoids and progestogens, infections, heart and kidney diseases and hyperlipidemia (Aguilar, 2017).

Non-insulin dependent diabetes mellitus (type II)

Type II diabetes mellitus (DM2) is caused by the development of insulin resistance or by the intrinsic inability of β cells to exert their function of synthesizing insulin Miller (2014). It can be attributed to genetic, environmental and adjacent pathophysiological factors (obesity). It is a complicated type of diabetes because, unlike DM1, in DM2 it is not possible to be controlled by insulin (Thomassian, 2015). For this reason they can also be classified as insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) and non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM), in order to treat the latter, special diets, exercise routines and oral hypoglycemic medications are recommended, such as meformin, gliclazide, ascarbose, glibenclamide and glimeperidine (Baynes, 2015; Molina, 2016).

It is a pathology that tends to be more frequent in cats (80%) and differs from type I due to tissue resistance due to the action of insulin. This causes hyperinsulinemia to occur, which if not corrected will induce a destruction of pancreatic β cells (Panciera, 2010; Arenza, 2014).

The most common cause is obesity, since fat interferes with the body's ability to respond to the action of insulin Feldman and Nelson (2007).

This dysfunction tends to be more infrequent in dogs, there have been reports of insulin resistance induced by obesity and over nutrition accompanied by a genetic predisposition to insulin resistance and the presence of a relative insulin deficiency of non-autoimmune cause, but in some cases it progresses to the point of becoming type II DM (Nelson and Reusch, 2014).

Progesterone-associated diabetes mellitus

Principalmente clasificada en 2 diferentes causas etiológicas como diabetes del diestro y diabetes gestacional. Este cuadro se encuentra patológicamente asociado como un subtipo de DM tipo II, en donde hormonalmente el eje central del desarrollo de este tipo de diabetes es la progesterona, asociada a cortisol, lactógeno placentario. La razón del porque la progesterona puede inducir el desarrollo de DM es porque esta impide que la insulina se pueda ligar a su receptor, además de generar un aumento en la producción de la hormona del crecimiento (GH) por parte de las glándulas mamarias, las cuales en algunos casos pueden conducir a acromegalia (Pöppl *et al.*, 2013).

La GH regula la capacidad de la insulina para actuar en su receptor, a causa de mecanismos intracelulares que interrelacionan el insulin like grow factor-1 (IGF-1), la insulina y la GH. Durante los 2-3 meses de diestro las hembras presentan las mismas concentraciones de estrógenos, andrógenos y progestágenos que una hembra preñada sugiriendo que ambas enfermedades pueden presentar el mismo comportamiento sin importar la etiología base (Pöppl *et al.*, 2013).

El promedio de desarrollo de la enfermedad es entre los días 32-64 post-apareamiento, con un promedio de 8.7-9 años, siendo mayor la proporción diagnosticados con DM 46 días posteriores al estro que en pacientes preñadas (43: 5) (Fall *et al.*, 2008; Wejdmark *et al.*, 2011).

Factores predisponentes

Edad

El diagnóstico de la diabetes mellitus en la mayoría de los perros se ubica entre los 4 y los 14 años, con un pico de prevalencia entre los 7 y 9 años. Las hembras son más predisponentes que los machos. Basada en las asociaciones caninas y el análisis de pedigrí, se ha establecido una predisposición genética de algunas razas para desarrollar diabetes (Nelson y Couto, 2010).

Ciencia Universitaria. Vol 18 No1. (enero-

Ciclo estral

La diabetes canina es más habitual en las hembras que en machos, la patogénesis de la diabetes en hembras enteras se asocia a la fase de diestro, debido a los niveles altos de progesterona propios de esta fase de

Mainly classified into 2 different etiological causes such as right-handed diabetes and gestational diabetes. This condition is pathologically associated as a subtype of type II DM, where hormonally the central axis of the development of this type of diabetes is progesterone, associated with cortisol, a placental lactogen. The reason why progesterone can induce the development of DM is because it prevents insulin from binding to its receptor, in addition to generating an increase in the production of growth hormone (GH) by the mammary glands, the which in some cases can lead to acromegaly (Pöppl *et al.*, 2013).

GH regulates the ability of insulin to act on its receptor, due to intracellular mechanisms that interrelate insulin like grow factor-1 (IGF-1), insulin and GH. During the 2-3 months of right-handedness, females present the same concentrations of estrogens, androgens, and progestogens as a pregnant female, suggesting that both diseases may present the same behavior regardless of the base etiology (Pöppl *et al.*, 2013).

The average development of the disease is between days 32-64 post-mating, with an average of 8.7-9 years, with a higher proportion diagnosed with DM 46 days after estrus than in pregnant patients (Fall *et al.*, 2008; Wejdmark *et al.*, 2011).

Predisposing factors

Age

Diagnosis of diabetes mellitus in most dogs is between 4 and 14 years of age, with a peak prevalence between 7 and 9 years. Females are more predisposing than males. Based on canine associations and pedigree analysis, a genetic predisposition of some breeds to develop diabetes has been established (Nelson and Couto, 2010).

Oestrus

Canine diabetes is more common in females than in males, the pathogenesis of diabetes in whole females is associated with the right-handed phase, due to the high levels of progesterone typical of this phase of the

ciclo estral, la progesterona estimula una fuerte resistencia a la acción de la insulina, principalmente a través de la producción y liberación de la hormona de crecimiento en la glándula mamaria (Melián y Pérez, 2008).

Diabetes asociada a una pancreatitis

Hasta un 40 % de los perros diabéticos tienen algún grado de pancreatitis, el 28 % de los perros diabéticos tienen una pancreatitis severa, que probablemente es la causa de la diabetes. La destrucción de los islotes pancreáticos en una pancreatitis es más lenta que la destrucción inmunomediada y, probablemente, los perros con pancreatitis crónica pasan por fases de pre-diabetes (Melián y Pérez, 2008).

Desde un punto de vista clínico, la pancreatitis es frecuente en perros con diabetes mellitus y se sugirió como etiología luego de la destrucción insular. Sin embargo, la incidencia de pancreatitis identificada por la histopatología en perros diabéticos es de apenas el 30 a 40 % (Feldman y Nelson, 2007).

Diabetes relacionada a la obesidad

La obesidad desempeña un papel importante en el desarrollo de la diabetes clínica, una razón es que la obesidad reduce el número de receptores de insulina en las células diana de la insulina en todo el cuerpo, haciendo que el importe disponible de insulina sea menos eficaz a la hora de promover sus efectos metabólicos habituales (Vcjder *et al.*, 2000).

Hiperadrenocorticismo

El cortisol es una hormona del estrés que se sintetiza en la glándula adrenal y que tiene varias funciones, entre ellas, favorecer la gluconeogénesis y disminuir la sensibilidad de los tejidos a la insulina. Los perros con niveles crónicamente elevados de glucocorticoides (endógenos o exógenos), tienen una resistencia crónica a la insulina y están predispuestos a desarrollar diabetes (Melián y Pérez, 2008).

La mayoría de los perros con hiperadrenocorticismo presentan hiperglucemia leve, tan solo el 5-10 % desarrolla diabetes con hiperglucemia severa y glucosuria permanentes, en general el hiperadrenocorticismo se considera una causa poco frecuente de diabetes en el perro (Melián y Pérez, 2008).

Razas predisponentes

estrous cycle, progesterone stimulates strong resistance to the action of insulin, mainly through the production and release of growth hormone in the mammary gland (Melián and Pérez, 2008).

Diabetes associated with pancreatitis

Up to 40% of diabetic dogs have some degree of pancreatitis, 28% of diabetic dogs have severe pancreatitis, which is probably the cause of diabetes. The destruction of pancreatic islets in pancreatitis is slower than immune-mediated destruction and, probably, dogs with chronic pancreatitis go through phases of pre-diabetes (Melián and Pérez, 2008).

From a clinical point of view, pancreatitis is common in dogs with diabetes mellitus and has been suggested as an etiology after insular destruction. However, the incidence of pancreatitis identified by histopathology in diabetic dogs is only 30 to 40% (Feldman and Nelson, 2007).

Obesity-related diabetes

Obesity plays an important role in the development of clinical diabetes, one reason being that obesity reduces the number of insulin receptors on insulin target cells throughout the body, making the available amount of insulin less effective at when promoting its usual metabolic effects (Vcjder *et al.*, 2000).

Hyperadrenocorticism

Cortisol is a stress hormone that is synthesized in the adrenal gland and has several functions, including promoting gluconeogenesis and decreasing the sensitivity of tissues to insulin. Dogs with chronically high levels of glucocorticoids (endogenous or exogenous) have chronic insulin resistance and are predisposed to developing diabetes (Melián and Pérez, 2008).

Most dogs with hyperadrenocorticism have mild hyperglycemia, only 5-10% develops diabetes with permanent severe hyperglycemia and glycosuria, in general, hyperadrenocorticism is considered a rare cause of diabetes in dogs (Melián and Pérez, 2008).

Predisposing breeds

Dentro de las razas con mayor riesgo de presentar diabetes mellitus se encuentran: el Terrier australiano, Schnauzer estándar, Schnauzer enano, Bichon frise, Spitz, Fox terrier, Caniche enano, Samoyedo, Cairn terrier, Keeshond y las razas con menos predisposición a presentar esta enfermedad están: el Pastor alemán, Collies, Pastor Shetland, Golden retriever, Cocker spaniel, Pastor australiano, Labrador retriever, Doberman pinscher (Mooney y Peterson, 2012).

Fisiopatología de la DM

La Diabetes Mellitus se da por la deficiencia relativa o absoluta de secreción de insulina por las células Beta Feldman y Nelson (2007). Ésta deficiencia causa una disminución en la utilización por parte del tejido de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos acelerando la glucogenólisis y la gluconeogénesis hepática, y acumula glucosa en la circulación, lo que promueve hiperglucemia (Mooney y Peterson, 2012). Las células pancreáticas sufren alteraciones tales como aumento del depósito amiloidea en las mismas producto de la liberación del polipéptido amiloide inducido por el aumento de producción de insulina Arenza (2014), que finalmente inducen una disfunción del páncreas endocrino para secretar insulina total o parcialmente, por consiguiente y de forma paulatina, finaliza en el cuadro correspondiente a diabetes mellitus (Woldemeske, 2012).

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

La deficiencia de insulina genera una disminución tisular de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos por consiguiente se generan mecanismos compensatorios como gluconeogénesis y glucogenólisis para generar fuentes alternas de energía en forma de glucosa, la

Among the breeds with the highest risk of diabetes mellitus are: the Australian Terrier, Standard Schnauzer, Dwarf Schnauzer, Bichon frize, Spitz, Fox terrier, Dwarf Poodle, Samoyed, Cairn terrier, Keeshond and the breeds with less predisposition to present this disease are: the German Shepherd, Collies, Shetland Sheepdog, Golden Retriever, Cocker Spaniel, Australian Shepherd, Labrador Retriever, Doberman Pinscher (Mooney and Peterson, 2012).

Pathophysiology of DM

Diabetes Mellitus is caused by the relative or absolute deficiency of insulin secretion by Beta cells Feldman and Nelson (2007). This deficiency causes a decrease in the use by the tissue of glucose, amino acids and fatty acids, accelerating glycogenolysis and hepatic gluconeogenesis, and accumulates glucose in the circulation, which promotes hyperglycemia (Mooney and Peterson, 2012).

Pancreatic cells undergo alterations such as increased amyloid deposition in them as a result of the release of amyloid polypeptide induced by increased insulin production Arenza (2014), which finally induce a dysfunction of the endocrine pancreas to secrete insulin totally or partially, by Consequently and gradually, it ends in the table corresponding to diabetes mellitus (Woldemeske, 2012).

In type II diabetes mellitus, insulin resistance develops as a consequence of inflammatory and hormonal factors, endoplasmic reticulum stress, and accumulation of by-products of nutritional overload in insulin-sensitive tissues Kaku (2010). It has been described that it is possible that the overnutrition of the pet causes the load of the endoplasmic reticulum of adipocytes to increase, which leads to a disruption of protein folding, and the activation of unfolded proteins which is known to induce stress response mechanisms (Fall, 2009).

Insulin deficiency generates a tissue decrease in glucose, amino acids and fatty acids, consequently compensatory mechanisms such as gluconeogenesis and glycogenolysis are generated to generate

cual igualmente no es utilizada por la mayoría de tejidos del organismo y queda almacenada en grandes cantidades en el torrente sanguíneo (hiperglicemia), esto también favorecido por la glucosa dietaria. El organismo al estar saturado de glucosa tiende a eliminarla mediante diferentes mecanismos compensatorios como las células de los túbulos renales son incapaces de reabsorberla para retornarla al torrente sanguíneo como resultado el paciente desarrolla glucosuria (Qadri *et al.*, 2015).

El umbral glicémico alcanzado para presentar glucosuria en caninos es de 180-220 mg/dL Qadri *et al.* (2015), valores por encima de este umbral favorecen los fenómenos de glucosa en orina (glucosuria), la cual favorece en un aumento de su osmolaridad, la cual se traduce en un incremento en la diuresis (producción de orina) y una disminución de absorción de líquidos, este efecto fisiopatológico lleva a la conocida diuresis osmótica que signológicamente es evidenciado como poliuria (Chew *et al.*, 2011), la cual lleva a la compensación con el aumento en la ingesta de agua, que sobrepasa los 60 ml/kg/día, normal para un canino, llevando a este al segundo signo típico, la polidipsia (Feldman y Nelson, 2007).

Otro de los síntomas que acompaña la diabetes en caninos relacionados con la condición corporal esta la pérdida progresiva de peso y polifagia, ya que el organismo no encuentra saciedad por la deficiencia de glucosa a nivel tisular, esta escasez es percibida por el centro de la saciedad en la región ventro-medial del hipotálamo, y el centro de la alimentación en la región lateral del hipotálamo, quienes se encargan de regular el proceso de alimentación (Nirmala *et al.*, 2009).

De forma progresiva y a causa de una comprensión tardía de los propietarios de que su mascota presenta alteraciones manifestadas por los cuatro signos principales de la diabetes (poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso) esta avanza hasta el desarrollo de cetoacidosis diabética (CAD) (Ovalle e Illanes, 2014).

En vista de que el organismo no cuenta con fuentes de energía disponible, este se encarga de buscar otras fuentes de energía mediante la gluconeogénesis y glucogenolisis. Durante ese proceso se producen cuerpos cetónicos (acetona, acetoacetato, β -

alternative sources of energy in the form of glucose, which is also not used by most of the body's tissues and it is stored in large amounts in the bloodstream (hyperglycemia), this also favored by dietary glucose. The body, being saturated with glucose, tends to eliminate it through different compensatory mechanisms such as the cells of the renal tubules are unable to reabsorb it to return it to the bloodstream; as a result the patient develops glucosuria (Qadri *et al.*, 2015).

The glycemic threshold reached to present glycosuria in canines is 180-220 mg / dL Qadri *et al.* (2015), values above this threshold favor the phenomena of glucose in urine (glucosuria), which favors an increase in its osmolarity, which translates into an increase in diuresis (urine production) and a decrease in fluid absorption, this pathophysiological effect leads to the well-known osmotic diuresis that is signologically evidenced as polyuria (Chew *et al.*, 2011), which leads to compensation with the increase in water intake, which exceeds 60 ml / kg / day, normal for a canine, leading to the second typical sign, polydipsia (Feldman and Nelson, 2007).

Another symptom that accompanies diabetes in dogs related to body condition is the progressive loss of weight and polyphagia, since the body does not find satiety due to the deficiency of glucose at the tissue level, this shortage is perceived by the satiety center in the ventro-medial region of the hypothalamus, and the feeding center in the lateral region of the hypothalamus, who are responsible for regulating the feeding process (Nirmala *et al.*, 2009).

Progressively and because of a delayed understanding by owners that their pet has alterations manifested by the four main signs of diabetes (polyuria, polydipsia, polyphagia and weight loss) it progresses to the development of diabetic ketoacidosis (DKA) (Ovalle and Illanes, 2014).

Given that the body does not have available energy sources, it is responsible for looking for other sources of energy through gluconeogenesis and glycogenolysis. During this process, ketone bodies (acetone, acetoacetate, β -hydroxybutyrate) are produced, which are produced by the oxidation of

hidroxibutirato), que son producidos por la oxidación de ácidos grasos no esterificados (NEFA) por el hígado en caso de escasas de glucosa tisular (Mužík *et al.*, 2011).

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

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

Además de esto se da la aparición de una acidosis que satura el sistema tampón, local a largo plazo va a producir el desarrollo de episodios de emesis y diarrea, que por consiguiente favorece la pérdida de líquidos y la continuidad de un círculo vicioso que agravara aún más la acidosis metabólica, agravando más las azotemia pre-renal y conduciendo al paciente a una estado de deshidratación más grave, esto conlleva a que la funcionalidad renal para excretar glucosa y acetonas se vea comprometida agravando aún más la hiperglicemia e hiperacetonemia, lo cual aumenta más la acidosis metabólica (Ettinger y Feldman, 2007).

Finalmente, el agravamiento de la diuresis osmótica genera una deshidratación multiorgánica además de la pérdida de electrolitos importantes como el sodio; esta deshidratación celular produce el desarrollo de un cuadro estuporoso seguido de coma diabético,

non-esterified fatty acids (NEFA) by the liver in case of tissue glucose shortages (Mužík *et al.*, 2011).

An important mechanism by which fat mobilization occurs is insulin, which is responsible for regulating ketogenesis, an increase in insulinemia generates an inhibition of ketogenesis, on the contrary, it happens when there is an absence of this hormone. As a consequence, FFA storage and liver ketogenesis are generated on a large scale. In patients with insulin resistance, the appearance of CAD is a medical problem, because treatments with exogenous insulin will not be enough to prevent the mobilization, oxidation and ketogenesis of fats from occurring (Lovesio, 2006).

In view of the absence of a mechanism that generates negative feedback in ketogenesis, there will be an exacerbated increase in the concentration of ketones in the blood. Defined as hyperketonemia, and like coexisting hyperglycemia, ketones saturate the absorptive capacity of the renal tubules, favoring the osmotic diuresis produced by glycosuria. In addition, insulin deficiency favors the loss of water, electrolytes. What finally generates a water and electrolyte imbalance that concludes in organic perfusion deficiency and in a pre-renal azotemia (Criveleni *et al.*, 2010).

In addition to this, there is the appearance of an acidosis that saturates the buffer system, local in the long term will produce the development of episodes of emesis and diarrhea, which consequently favors the loss of fluids and the continuity of a vicious circle that will further aggravate plus metabolic acidosis, further aggravating pre-renal azotemia and leading the patient to a more severe state of dehydration, this leads to impaired renal function to excrete glucose and ketones, further aggravating hyperglycemia and hyperacetonemia, which increases plus metabolic acidosis (Ettinger & Feldman, 2007).

Finally, the worsening of osmotic diuresis generates multiorgan dehydration in addition to the loss of important electrolytes such as sodium; this cellular dehydration produces the development of a stuporous

finalmente causar la muerte (Ettinger y Feldman, 2007).

Pacientes con CAD además de los signos clásicos de la DM, del más común a menos común está la presentación de poliuria, polidipsia, anorexia, letargia, emesis, pérdida de peso, diarrea, sobrepeso, síntomas de shock (mucosa pálidas, taquicardia, pulso débil), disnea, taquipnea, abdomen distendido, debilidad, melena, vómito fecaloide y secreción nasal, oliguria, tos, problemas de deglución, polifagia, ganancia de peso, constipación, hematuria, otros signos menos frecuentes (halitosis, ceguera, ataxia, heces sólidas, fiebre y piel delgada) (Hume *et al.*, 2006).

En estados avanzados de diabetes esta da por manifestó signos clínicos relacionados a CAD, que principalmente son los signos presentados por la acidosis metabólica causada por la acetonuria. Esto conduce a la presentación de depresión, anorexia, vomito, deshidratación rápida, y aumento de la diuresis osmótica manifestado en un agravamiento de la poliuria o polaquiuria, finalmente la manifestación de coma y

muerte son resultado de una marcada hipovolemia la deficiencia de fuentes energéticas a nivel cerebral debido a que es la única fuente energética que puede ser usada por este órgano y colapso circulatorio severo (Díaz, 2001; Herrtage, 2009).

Consecuencias de DM

Cataratas

Las cataratas son definidas como el desarrollo de opacidad ubicada en el cristalino y/o en su capsula. Su clasificación principal es dada por el grado de madurez que esta posea. Pueden ser insipiente, inmadura, madura e hipermadura (Acevedo *et al.*, 2011).

En DM los componentes etiológicos desde los que esta emerge son la glucosa y la galactosa, ya que la primera resulta ser la principal fuente de energía del cristalino, por medio de la vía de síntesis de sorbitol (aldosa reductasa) que es oxidado a fructosa. En pacientes normoglicémicos solo equivale a un 5 % del metabolismo energético (Salinas, 2012). En el paciente hiperglicémico la vía anaeróbica de la hexoquinasa (que produce ácido láctico) se satura, lo cual hace que la vía de la aldosa reductasa aumente su actividad. El sorbitol atrapado en la cápsula del

picture followed by a diabetic coma, finally causing death (Ettinger and Feldman, 2007).

Patients with CAD in addition to the classic signs of DM, from the most common to the least common is the presentation of polyuria, polydipsia, anorexia, lethargy, emesis, weight loss, diarrhea, overweight, shock symptoms (pale mucosa, tachycardia, pulse weak), dyspnea, tachypnea, distended abdomen, weakness, melena, fecaloid vomiting and runny nose, oliguria, cough, swallowing problems, polyphagia, weight gain, constipation, haematuria, other less frequent signs (halitosis, blindness, ataxia, stool solid, fever and thin skin) (Hume *et al.*, 2006).

In advanced states of diabetes, it manifested clinical signs related to CAD, which are mainly the signs presented by metabolic acidosis caused by acetonuria. This leads to the presentation of depression, anorexia, vomiting, rapid dehydration, and increased osmotic diuresis manifested in an worsening of polyuria or frequency, finally the manifestation of coma and death are the result of a marked hypovolemia the deficiency of energy sources to brain level because it is the only energy source that can be used by this organ and severe circulatory collapse (Díaz, 2001; Herrtage, 2009).

Consequences of DM

Waterfalls

Cataracts are defined as the development of opacity located in the lens and / or in its capsule. Its main classification is given by the degree of maturity that it possesses. They can be insipient, immature, mature and hypermature (Acevedo *et al.*, 2011).

In DM, the etiological components from which it emerges are glucose and galactose, since the former turns out to be the main source of energy for the lens, through the synthesis pathway of sorbitol (aldose reductase), which is oxidized to fructose. In normoglycemic patients it is only equivalent to 5% of energy metabolism (Salinas, 2012). In the hyperglycemic patient, the anaerobic hexokinase pathway (which produces lactic acid) becomes saturated; this causes the aldose reductase pathway to increase its activity. The sorbitol trapped in the lens

cristalino, genera un desbalance en los gradientes osmóticos, arrastrando agua dentro, hinchando las fibras del cristalino y rompiéndolas. Posteriormente se produce vacuolización y cataratogénesis (Wilkie *et al.*, 2006).

La catarata generada por diabetes puede agravarse a tal punto en que el acúmulo de líquido induzca una ruptura de la capsula del cristalino con el desarrollo subsecuente de una uveítis, lo cual posteriormente puede evolucionar a desprendimiento de retina y/o glaucoma por lo cual se recomienda que las cataratas sean tratadas en especial si la opacidad ocular evoluciona de forma rápida, incluso si diabetes mellitus no ha sido diagnosticada en su totalidad (Buse, 2011). Al menos el 8 % de los perros desarrollan cataratas 470 días posteriores al diagnóstico de DM, casi la mayoría desarrollan esta complicación posterior mente (Oliver *et al.*, 2010).

Es importante tener presente todos los datos anamnésticos y un examen detallado del paciente antes de concluir equívocamente que este pueda padecer de un cuadro crónico de DM o peor aún presumir un diagnóstico de la enfermedad; la predisposición racial (53,9 %), envejecimiento (23,2 %), atrofia retinal progresiva (7,6 %), son primordialmente factores etiológicos determinantes del desarrollo de cataratas antes que DM (6,7 %) (Park, 2009).

Neuropatía diabética

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

Infecciones concomitantes

Las infecciones son otra complicación a la que el paciente diabético es susceptible. Se han hecho reportes sobre diferentes tipos de infecciones.

capsule, generates an imbalance in the osmotic gradients, dragging water inside, swelling the lens fibers and breaking them. Later, vacuolisation and cataratogenesis occur (Wilkie *et al.*, 2006).

The cataract generated by diabetes can be aggravated to the point that the accumulation of fluid induces a rupture of the lens capsule with the subsequent development of uveitis, which can later evolve to retinal detachment and / or glaucoma, for which it is recommended that cataracts are treated especially if ocular opacity evolves rapidly, even if diabetes mellitus has not been fully diagnosed (Buse, 2011). At least 8% of dogs develop cataracts 470 days after diagnosis of DM; almost the majority develop this complication later (Oliver *et al.*, 2010).

It is important to keep in mind all the anamnestic data and a detailed examination of the patient before mistakenly concluding that he may have a chronic picture of DM or worse still presume a diagnosis of the disease; racial predisposition (53.9%), aging (23.2%), progressive retinal atrophy (7.6%), are primarily determining etiological factors in the development of cataracts before DM (6.7%) (Park, 2009).

Diabetic neuropathy

The manifestation of this complication occurs with the appearance of signs associated with symmetric polyneuropathy, in which the patient can get in a palmigrade or plantigrade position, accompanied by hyporeflexia and paresis, muscular atrophy of the thoracic and pelvic limbs, difficulty jumping, problems sensory factors that lead to the development of paresthesia (Cuddon, 2008). Its diagnosis is based on the presence of clinical signs, electromyographic abnormalities, nerve biopsy, and muscle biopsy. Among the histopathological findings is axonal degeneration, with segmental demyelination and remyelination (Morgan *et al.*, 2008).

Concomitant infections

Infections are another complication to which the diabetic patient is susceptible. Reports have been made of different types of infections. Dental

Infecciones dentales en caso de diabetes mellitus puede estar asociado a signos como aumento de la placa dental, sarro, abrasiones y/o fracturas dentales generalizadas y gingivitis. Cuando no se logra controlar de forma adecuada la DM. Se desarrolla una disrupción en la resistencia a infecciones por deficiencia en la función granulocítica y retraso en la reparación de heridas. Infecciones acompañadas de CAD también pueden ser encontradas en más de la mitad de los pacientes (55,6 % infección con *Escherichia coli* por cultivo de orina) (Morgan *et al.*, 2008).

infections in diabetes mellitus can be associated with signs such as increased dental plaque, tartar, abrasions and / or generalized dental fractures, and gingivitis. When DM cannot be adequately controlled. A disruption in resistance to infections develops due to deficiency in granulocyte function and delay in wound repair. Infections accompanied by CAD can also be found in more than half of the patients (55.6% infection with *Escherichia coli* by urine culture) (Morgan *et al.*, 2008).

Bibliografía / References

- Alfonso, O. 2007. Trastornos del metabolismo de los glúcidos. Fisiopatología Veterinaria. Nosopatogénesis general y alteraciones metabólicas y digestivas. Ed. Félix Varela. La Habana, Cuba. 85-111 pp.
- Acevedo, S., Ramírez, S., y Restrepo, M. 2011. Cirugía extracapsular de cataratas con lente intraocular en un canino: Reporte de caso. Revista de la Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia. 58(3), 166-175. Recuperado de <http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/remevez/article/view/28906/29575.pdf>.
- Aguilar, L. C. 2017. Trabajo de grado para optar por el título de Médico veterinario. Práctica Empresarial Hospital Veterinario de la Universidad Austral de Chile (UACH). Diabetes mellitus canina: caso clínico. Facultad De Ciencias Administrativas Y Agropecuarias. Medicina Veterinaria de Medellín – Antioquia.
- ALPCO. 2015. Glutamic Acid Decarboxylase (GAD) ELISA. Recuperado de <https://www.alpco.com/pdfs/21/21-GADHU-E01.pdf>.
- Arenza, Dolores. 2014. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes felina. [Edición Especial]. Argos, (50), 4-9. Recuperado de <http://www.caninsulin.es/documents/Monografia-de-diabetes.pdf>.
- Baynes, H.W. 2015. Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. J Diabetes Metab, 6, (5), 1-9. doi:10.4172/2155-6156.1000541.
- Busse, C. 2011. The canine lens–cataract and lens luxation. Veterinary Nursing Journal, 26(1), 12-14. doi: 10.1111/j.2045-0648.2010.00003.
- Cervantes-Villagrana, R. D., y Presno-Bernal, J. M. 2013. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas. Rev Endocrinol y Nutr, 21(3), 98-106. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2013/er133a.pdf>.
- Chew, D., Dibartola, S., y Schenck, P. 2011. Chapter 15: Approach to Polyuria and Polydipsia (PU/PD). En Chew, D., Dibartola S., Schenck P. Canine and feline nephrology and urology. 2da Ed. (pp.465-486). St Louis: Elsevier Saunders.

- Ciobotaru, Emilia. 2013. Spontaneous Diabetes Mellitus in Animals: Diabetes Mellitus Insights and Perspectives. Recuperado de <http://www.intechopen.com/books/diabetes-mellitus-insights-and-perspectives/spontaneous-diabetes-mellitus-in-animals>.
- Crivelenti, L. Z., Borin, S., Brum, A. M. D., y Tinucci-Costa, M. 2010. Canine ketoacidosis. *Ciência Rural*, 40(1), 231-237. Doi: 10.1590/S0103-84782009005000245.
- Cuddon, P. A. 2008. Chronic neuropathy. En: 59° Congresso Internazionale Multisala SCIVAC, Italia, 2008, Recuperado de: http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2008/cuddon2_en.pdf?LA=1.
- Díaz, C. 2001. Prueba de la intolerancia a la glucosa e perros clínicamente sanos. Tesis de título de médico veterinario, Universidad Santo Tomas, Santiago, Chile.
- Ettinger, S. J. y Feldman, E. C. 2007. Tratado de Medicina Interna Veterinaria. Madrid: Elsevier España SA.
- Fall, T. 2009. Characterization of diabetes mellitus in dogs. (Doctoral thesis). Swedish University of agricultural sciences. Uppsala. Recuperado de http://pub.epsilon.slu.se/2137/2/fall_t_091021.pdf.
- Fall, T., Johansson Kreuger, S., Juberget, Å., Bergström, A., y Hedhammar, Å. 2008. Gestational diabetes mellitus in 13 dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 22(6), 1296-1300. Doi: 10.1111/j.1939-1676.
- Feldman, E. y Nelson, R. 2007. Endocrinología y reproducción canina y felina. Buenos Aires: Intermédica.
- Figuerola, D. 1997. Diabetes. Barcelona: Masson S.A.
- Fleeman, L. y Rand, J. 2013. Canine Diabetes Mellitus. En: *Clinical Endocrinology of Companion Animals* (Ed J. Rand) (pp. 143-168). Ames: John Wiley & Sons, Ltd.
- Herrtage, M. 2009. New strategies in the management of canine diabetes mellitus. Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Congress WSAVA, São Paulo, Brazil, 1-5. Recuperado de <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2009/lecture12/7.pdf?LA=1.pdf>.
- Hume, D. Z., Drobatz, K. J., y Hess, R. S. 2006. Outcome of dogs with diabetic ketoacidosis: 127 dogs (1993–2003). *Journal of veterinary internal medicine*, 20(3), 547-555. Doi: 10.1111/j.1939-1676.2006.tb02895.
- Jones, T., Hunt, R., y King, N. 1997. *Veterinary Pathology*. Baltimore USA: Lippincott William.
- Kaku, Kouhei. 2010. Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy. *JMAJ* 53(1): 41–46. Doi: http://www.med.or.jp/english/journal/pdf/2010_01/041_046.pdf.
- Kumar, P., Kumari, R. R., Jumar, M., Kumar, S., y Chakravarti, A. (2014). Current practices and research updates on diabetes mellitus in canine. *Veterinary World*, 7(11), 952-959.
- Longnecker, D. 2014. Anatomy and histology of the pancreas. Recuperado de <https://www.pancreapedia.org/sites/www.pancreapedia.org/files/V2.%20Mounted%209-27%20updated.pdf.pdf>.

- Lovesio, C. 2006. Medicina intensiva: cetoacidosis diabética. Recuperado de <https://enfermeriaintensiva.files.wordpress.com/2011/04/cetoacidosis-diabetica-lovesio.pdf>.
- Melián, C., y Pérez, M. 2008. Manual de endocrinología de pequeños animales. Barcelona: Multimedia ediciones veterinarias.
- Miller, D. 2014. *Diabetes mellitus in dogs. KZN branch meeting*.1-6. Recuperado de [http://www.savetcon.co.za/downloads/Diabetes Mellitus Dogs.pdf](http://www.savetcon.co.za/downloads/Diabetes_Mellitus_Dogs.pdf).
- Molina, V. M. 2016. Farmacología veterinaria. Caldas: Editorial Lasallista.
- Mooney, C. y Peterson, M. 2012. Manual de endocrinología en pequeños animales. Barcelona: Lexus.
- Morgan, M. J., Vite, C. H., Radhakrishnan, A., y Hess, R. S. 2008. Clinical peripheral neuropathy associated with diabetes mellitus in 3 dogs. *The Canadian Veterinary Journal*, 49(6), 583-586. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2387263/pdf/cvj49pg583.pdf>.
- Mužík, P., Mainz, J., Huml, O., Sindberg, C. D., y Moesgaard, S. 2011. Diabetes mellitus in dogs and cats—clinical experience with bioactive chromium supplementation in dogs treated with insulin. *EJCAP*, 21(1), 62-67. Recuperado de https://www.researchgate.net/profile/Anne_Fawcett/publication/51848686_BSAVA_Guide_to_Procedures_in_Small_Animal_Practice/links/5534b8d10cf20ea0a076c615.pdf#page=56.pdf.
- Nelson, R. W., y Reusch, C. E. 2014. Animal models of disease: classification and etiology of diabetes in dogs and cats. *Journal of Endocrinology*, 222(3), 1-9. Doi: 10.1530/JOE-14-0202
- Nelson, R., y Couto, C. 2010. Medicina Interna de pequeños animales. Barcelona: Elsevier.
- Nirmala, G. C., Suchitra, B. R., y Pavankumar, N. K. 2009. Appetite Regulating Hormones. *Veterinary World*, 2(6): 242-246. Recuperado de <http://www.veterinaryworld.org/Vol.2/June/Appetite%20Regulating%20Hormones.pdf>.
- Oliver, J. A., Clark, L., Corletto, F., y Gould, D. J. 2010. A comparison of anesthetic complications between diabetic and nondiabetic dogs undergoing phacoemulsification cataract surgery: a retrospective study. *Veterinary ophthalmology*, 13(4), 244-250. Doi: 10.1111/j.1463-5224.2010.00793.
- Ovalle, Rosario., e Illanes, J. 2014. Caso Clínico: Cetaacidosis diabetogénica y remisión de Diabetes Mellitus en una perra. *Hospitales Veterinarios*, 6(1), 16-23 Recuperado
Ciencia Universitaria. Vol 18 No1. (enero-diciembre).2020

Revisión corta

de http://www.rhv.cl/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=85&Itemid=.pdf.

- Panciera, D. 2010. Fluid therapy in endocrine and metabolic disorders. Londres: DiBartola SP.
- Park, S. 2009. Clinical manifestations of cataracts in small breed dogs. *Veterinary ophthalmology*, 12(4), 205-210. 10.1111/j.1463-5224.2009.00697.

- Pöpl, A. G., Mottin, T. S., y González, F. H. D. 2013. Diabetes mellitus remission after resolution of inflammatory and progesterone-related conditions in bitches. *Research in veterinary science*, 94(3), 471-473. Doi:10.1016/j.
- Qadri, K., Ganguly, S., Kumar, P., y Wakchaure, R. 2015. Diabetes Mellitus in Dogs and its Associated Complications: A Review. *Int. J. Rec. Biotech.* 3 (4). 18-22. Recuperado de <http://www.ijrbp.com/file/2015%20Volume%203,%20issue%204/IJRB-2015-3-4-18-22.pdf>.
- Salinas, T. E. K. 2012. Tratamiento quirúrgico de cataratas en caninos. Revisión bibliográfica. (Memoria de Título). Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile. Recuperado de <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2012/fvk.94t/doc/fvk.94t.pdf>.
- Samuelson, D. A. 2007. *Textbook of Veterinary Histology*. St Louis: Saunders-Elsevier.
- Sánchez, J. 2013. *Educación para la salud*. México D.F: El Manual Moderno.
- Thomassian, B. 2015. *Diabetes Mellitus: Pathophysiology and Clinical Guidelines*. Recuperado de <https://www.dentallearning.org/course/DiabetesMellitus/Diabetes.pdf>.
- Vala, H., João, R. M., Fernando, E., Carla, S., Rita, C., Cristina, M., y Carmen, N. 2013. The endocrine glands in the dog: From the cell to hormone. *INTECH*. 175-178. Doi: 10.5772/53577.
- Vejder, Z., Hirg, M., y Kepsik, D. 2000. *Nutrición clínica en pequeños animales*. Colombia: Mark Morris.
- Wejdmark, A. K., Bonnett, B., Hedhammar, Å., y Fall, T. 2011. Lifestyle risk factors for progesterone-related diabetes mellitus in elkhounds a case control study. *Journal of Small Animal Practice*, 52(5), 240-245. Doi: 10.1111/j.1748-5827.
- Wilkie, D. A., Gemensky-Metzler, A. J., Colitz, C. M. H., Bras, I. D., Kuonen, V. J., Norris, K. N., y Basham, C. R. 2006. Canine cataracts, diabetes mellitus and spontaneous lens capsule rupture: a retrospective study of 18 dogs. *Veterinary ophthalmology*, 9(5), 328-334. Doi: 10.1111/j.1463-5224.2006.00490.
- Woldemeskel, Moges. 2012. *A Concise Review of Amyloidosis in Animals*. Hindawi Publishing Corporation *Veterinary Medicine International*, 2012, 1-11. Doi: 10.1155/2012/427296.