



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Diabetes felina

Feline diabetes

Autor/es

Paula Juan Ribas

Director/es

Fco. Javier Miana Mena

Facultad de Veterinaria

2023

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. ABSTRACT	1
3. INTRODUCCIÓN	2
4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	3
5. METODOLOGÍA	3
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	4
6.1. Fisiología del páncreas	4
6.2. Diabetes felina: Clasificación y etiología	6
6.2.1. Diabetes mellitus tipo 1/Insulinodependiente	7
6.2.2. Diabetes mellitus tipo 2/No insulinodependiente	7
6.2.3. Diabetes secundaria a otras enfermedades	8
6.2.3.1. Causas endocrinas	8
6.2.3.2 Causas no endocrinas	9
6.3. Cuadro clínico	10
6.4. Diagnóstico	15
6.4.1. General/ clásico	15
6.4.2. Últimos estudios/ marcadores precoces	17
6.5. Tratamiento	19
6.5.1. Terapia dietética	19
6.5.1.1. Características d la alimentación en gatos	20
6.5.2. Terapia con insulina y tipos de insulina más usados	22
6.5.3. Agentes terapéuticos no insulínicos para gatos/ Hipoglucemiantes orales	24
6.6. Monitorización de la diabetes	25
6.6.1. Historia clínica y examen físico:	25
6.6.2. Determinación de la glucosa:	26
6.6.3. Fructosamina sérica:	26
6.6.4. Monitorización de glucosa en orina:	26
6.6.5. Curva de glucosa	27
6.6.6. Sistemas de monitorización continua de la glucosa- Freestyle libre	30
6.7. Pronóstico	31
7. CONCLUSIONES	32
8. CONCLUSIONS	33
9. VALORACIÓN PERSONAL	33
10. BILIOGRAFÍA	35

1. RESUMEN

En este trabajo de fin de grado se ha realizado una actualización bibliográfica de una de las enfermedades metabólicas más comunes en gatos, la diabetes felina. Esta patología se caracteriza por la presencia de niveles elevados de glucosa en sangre y puede ser originada por distintas etiologías, que dan un defecto en la producción de insulina o resistencia a su acción en los tejidos diana. Alrededor del 80-90 % de los gatos con diabetes, tienen diabetes mellitus tipo II. Es una combinación de secreción pobre de insulina y resistencia periférica a la acción de ésta. Se trata de una de las endocrinopatías con mayor incidencia en la clínica de pequeños animales y se estima que afecta a 1 de cada 200 gatos aproximadamente.

Los síntomas más característicos son la poliuria, polidipsia y polifagia con pérdida de peso. Los principales factores de riesgo son factores genéticos, obesidad, inactividad, castración, edad avanzada, sexo, tratamientos con corticosteroides y progestágenos y las enfermedades predisponentes como patologías pancreáticas y otras enfermedades endocrinas.

En relación con el diagnóstico de esta patología es de gran importancia detectarla de forma temprana y determinar el origen. De esta manera, es posible aplicar un tratamiento adecuado y con la mayor rapidez posible para evitar complicaciones y conseguir la remisión de la patología. Algunos autores resaltan la existencia de marcadores precoces como podrían ser las adipocinas.

El objetivo principal del tratamiento consiste en controlar la glucemia para la desaparición o minimización de los signos clínicos y con ello garantizar una buena calidad de vida. Al tratarse de una enfermedad que en la mayoría de los casos requiere tratamiento de por vida, es necesaria la colaboración entre el veterinario y el propietario del paciente. Por este motivo, su formación y los sistemas de monitorización en casa cobran relevancia.

2. ABSTRACT

In this final degree thesis, a bibliographic update has been carried out on one of the most common metabolic diseases in cats, "feline diabetes". This pathology is characterised by elevated blood glucose levels and can be caused by different aetiologies that result in a defect in insulin production or resistance to its action in target tissues. About 80-90 % of cats with diabetes have type II diabetes mellitus (non-insulin dependent). It is a combination of poor insulin secretion and peripheral resistance to insulin action. It is one of the most common endocrinopathies in the small animal clinic and is estimated to affect approximately 1 in 200 cats. The most characteristic symptoms are

polyuria, polydipsia and polyphagia with weight loss. The main risk factors are genetic factors, obesity, inactivity, castration, advanced age, sex, treatment with corticosteroids and progestogens and predisposing diseases such as pancreatic pathologies and other endocrine diseases.

In relation to the diagnosis of this pathology it is of great importance to detect it early and find out the origin. In this way, it is possible to apply an appropriate treatment as quickly as possible to avoid complications and achieve the pathology remission. Some authors highlight the importance of early markers such as adipokines.

The main point of treatment is to control blood glucose levels so that clinical signs disappear or are minimised, thereby ensuring a good quality of life. As this is a disease that in most cases requires lifelong treatment, collaboration between the veterinarian and the patient's owner is necessary. For this reason, their training and home monitoring systems become relevant.

3. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno metabólico con diferentes posibles etiologías caracterizado por hiperglucemia crónica con alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, y que resulta de defectos en la secreción de insulina o en la sensibilidad a la insulina en los tejidos diana, o ambos (Miceli *et al.*, 2020-2022). En los gatos, el tipo 2 es el más común entre los diversos tipos de diabetes. Se caracteriza por resistencia a la insulina y disminución de la secreción de insulina por el fallo de las células β del páncreas. Es muy similar a la DM2 humana, aunque a diferencia de los humanos, el tratamiento puede incluir terapia con insulina (Sierawska y Niedźwiedzka-Rystwej, 2022). La DM tipo 1 (inmunomediada) es rara en gatos (Sparkles *et al.*, 2015).

La diabetes mellitus junto con el hipertiroidismo, es la enfermedad endocrina más frecuente en el gato y su frecuencia está aumentando en los últimos años. Ha pasado de una prevalencia de 8 enfermos de cada 10.000 gatos en 1970 a 124 enfermos de cada 10.000 en 1999, y aunque varía según el país, la prevalencia de la enfermedad en los últimos años es de 1 de cada 100 gatos (Pérez Alenza, 2013). Dependiendo de la población estudiada se reporta una prevalencia de 1:100 a 1:500 (Knies, Teske y Kooistra, 2022), y en la población general de gatos en el Reino Unido es de alrededor del 0,4 % al 0,58 %. (Forcada *et al.*, 2021). Algunos de los factores de riesgo asociados con la aparición de esta enfermedad incluyen la obesidad, avanzada edad, inactividad física, el sexo, tratamientos farmacológicos con glucocorticoides... (Sparkles *et al.*, 2015). El incremento de estos factores de riesgo, sobre todo la inactividad (cambio de hábitat) y la obesidad, son los responsables de este aumento en la frecuencia de la enfermedad (Pérez Alenza, 2013). Independientemente de la

etiología, los signos clínicos clásicos de poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso son el resultado de hiperglucemia y glucosuria prolongadas (Behrend *et al.*, 2018; Sierawska y Niedźwiedzka-Rystwej, 2022). El pronóstico de esta enfermedad es variable. Supone una pérdida de calidad de vida del paciente y puede causar la muerte, con unas tasas de mortalidad mayores durante los 6 primeros meses tras el diagnóstico (Nelson y Couto, 2020).

4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La diabetes mellitus es una enfermedad muy prevalente en los gatos que acuden a la clínica veterinaria en la actualidad. El incremento en el número de los gatos como mascota en espacios interiores supone un aumento de los factores de riesgo para padecer esta enfermedad. Estos pueden ser una baja actividad física, cambios en la dieta y sobrepeso entre otros. Además, el incremento esperanza de vida gracias a la medicina veterinaria, implica una presentación de enfermedades que aparecen con mayor frecuencia en animales de avanzada edad. Por todo lo mencionado, se ha considerado de gran interés realizar una recopilación bibliográfica sobre esta patología. Los objetivos principales son:

- 1) Analizar los diferentes factores de riesgo y orígenes de la diabetes en gatos.
- 2) Estudiar los síntomas más frecuentes y comprender la fisiopatología de la enfermedad, así como las complicaciones que se pueden derivar.
- 3) Profundizar en el diagnóstico que se aplica habitualmente e investigar marcadores tempranos de esta endocrinopatía para un diagnóstico precoz.
- 4) Conocer los tratamientos posibles según la etiología de la enfermedad.

5. METODOLOGÍA

Para este trabajo de fin de grado se ha llevado a cabo una recopilación bibliográfica actualizada acerca del síndrome de la diabetes felina. Para cumplir los objetivos mencionados anteriormente, se ha realizado una búsqueda de información en distintas bases de datos científicas como Pubmed, Google Académico, Zaguán, libros de medicina veterinaria, revistas y artículos veterinarios.

“Zaguán” es un repositorio de documentos digitales de la Universidad de Zaragoza cuya finalidad es mejorar la visibilidad de los fondos bibliográficos y trabajos de investigación realizados por la Universidad de Zaragoza. Durante la búsqueda inicial se hizo uso de esta plataforma para orientar el trabajo y acceder a distintos artículos del tema. Posteriormente se usaron las demás bases de

información, principalmente “Google académico”. Este es uno de los servidores con mayor número de resultados de artículos científicos de la actualidad. Permite localizar documentos de carácter académico, como libros, tesis, artículos o revistas especializadas y son emitidos por entidades de gran relevancia como bibliotecas universitarias, congresos y editoriales. También se usó “Pubmed”, una base de datos producida por la “U.S. National Library of Medicine” que ofrece un gran contenido de artículos y revistas de libre acceso y de carácter confiable para la comunidad científica.

La recopilación en los buscadores científicos se hizo en varios idiomas (inglés, castellano, portugués...) con tal de acceder al mayor número posible de información. Entre las palabras clave destacamos, “diabetes felina”, “hiperglucemia en el gato”, “resistencia a la insulina”, “fisiología del páncreas”, “enfermedades felinas metabólicas” y “endocrinología veterinaria”. El único filtro usado para la obtención de documentos fue la fecha de publicación, priorizando los artículos más recientes entre el año 2018 y 2023. Con las palabras clave “diabetes felina” conseguimos 8.290 resultados, que quedaron en 3.680 cuando acotamos las fechas entre 2018 y 2023. Con este mismo filtro, pero en inglés, obtuvimos 14.800 resultados, 17.400 con “hyperglycemia in the cat”, 229.000 con “insulin resistance”, 17.000 con “pancreas pathophysiology”, 17.100 con “feline metabolic diseases” y finalmente 17.100 con “veterinary endocrinology”. También se hizo uso de información anterior a esa fecha para la comprensión y aspectos generales de la patología.

Se ha intentado conseguir la información más actualizada y las formas de diagnóstico y tratamiento más avanzados contrastando muchos de los artículos para contar con una información fiable y de calidad.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. Fisiología del páncreas

El páncreas es un órgano que consta de su parte exocrina (la mayor proporción) y endocrina (1 %). La porción endocrina está formada por los denominados “islotos de Langerhans” (**Figura 1**), unos grupos de células secretoras de distintas hormonas con distintas funciones. Las células más abundantes con un 60 % de su proporción son las células β , encargadas de producir la insulina. Las células α son el 25 % y son las productoras de glucagón. En menor proporción, las células δ , que son las productoras de somatostatina y las células PP, que secretan el polipéptido pancreático (Silvestri, 2019)

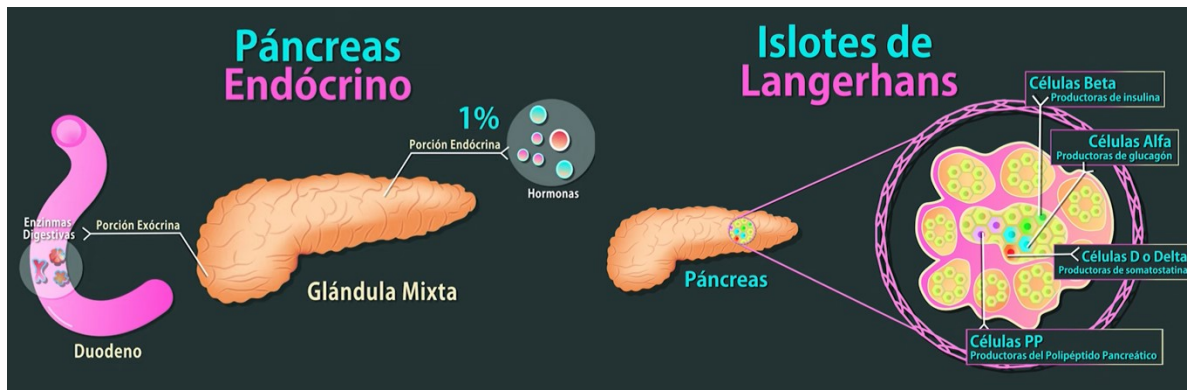


Figura 1: Estructura páncreas endocrino (Silvestri, 2019)

-Insulina: Es una hormona peptídica con un papel anabólico. Su función principal es disminuir la glucemia (cantidad de glucosa en sangre) para mantenerla dentro de un rango de normalidad (Silvestri, 2019). En los gatos este rango es 80-120 mg/dL, y a partir de 125 mg/dL, se considera hiperglucemia (Nelson y Couto, 2020). El estímulo principal para que las células β actúen es la entrada de glucosa. Al introducirse la glucosa en las células se producen una serie de reacciones que resultan en la liberación de las vesículas de insulina hacia la sangre.

La insulina se reparte de forma sistémica hasta llegar a sus receptores (tirosin quinasa), que se encuentran en mayor proporción en las células del músculo esquelético, hígado y tejido adiposo. Se localizan en la membrana plasmática y al unirse a ellos, comienzan las cascadas de señalización dependientes de interacciones proteicas. En concreto la vía de la PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa), es el principal mecanismo por el que la insulina ejerce sus funciones en el metabolismo de la glucosa y de lípidos (Reyes y Plancarte, 2008). La Insulina actúa en los tejidos promoviendo la translocación del transportador de glucosa GLUT4 de compartimentos intracelulares a la membrana plasmática (Reyes y Plancarte, 2008; González-Mujica, 2017), es decir, que hace que aparezcan los canales de glucosa en la célula (Silvestri, 2019). De esta manera se facilita la transferencia de las hexosas (glucosa) desde el líquido extracelular al interior de la célula (González-Mujica, 2017). La entrada de glucosa en las células hepáticas y musculares se traduce en el almacenamiento de la glucosa en forma de glucógeno y, además, se inhibe o frena la síntesis de más glucosa (gluconeogénesis). En el tejido adiposo se favorece el almacenamiento de triglicéridos. Por último, a nivel de metabolismo proteico, sobre todo a nivel muscular, se estimula la síntesis proteica e inhibe el catabolismo proteico (Silvestri, 2019).

- Glucagón: Es una hormona peptídica cuya producción y liberación está a cargo del páncreas. Se conoce como la hormona contrarreguladora de la insulina ya que ambas hormonas están inversamente relacionadas y cuando la secreción de una aumenta la otra disminuye. Una de las funciones principales del glucagón es aumentar la liberación de glucosa hepática (Costa, 2016).

Cuando el organismo necesita glucosa, pero no se ha ingerido recientemente, tiene la capacidad de degradar todos los depósitos del hígado y del músculo en forma de glucógeno (que se han generado cuando había insulina). La glucosa generada de este modo en el hígado será capaz de pasar a sangre, aumentando la glucemia. Además, el glucagón favorece la gluconeogénesis tanto en el hígado como en el músculo, favorece la movilización de ácidos grasos desde el tejido adiposo y, además, estimula el catabolismo proteico, principalmente, por parte del músculo (Silvestri, 2019).

- **Somatostatina:** La somatostatina es una hormona que regula de forma paracrina las células α y β y regula las liberaciones de sus hormonas (glucagón e insulina) en respuesta a la ingesta de alimentos (Silvestri, 2019).

6.2. Diabetes felina: Clasificación y etiología

La diabetes mellitus es una patología que puede tener orígenes variables. Se caracteriza por una hiperglucemia crónica secundaria a la pérdida o disfunción de la secreción de insulina por parte de las células β , una disminución de la sensibilidad insulínica en los tejidos, o ambas (Behrend *et al.*, 2018). Esta falta de insulina o disminución de la sensibilidad en los tejidos provoca que la glucosa, ácidos grasos y aminoácidos no puedan ser utilizados por los tejidos, acelerando así la glucogenólisis y gluconeogénesis a nivel hepático, a la vez que se presenta acumulación de glucosa a nivel sanguíneo, causando hiperglucemia (Nelson, 2015).

En el caso de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) lo que ocurre es que al actuar anticuerpos sobre los islotes de Langerhans los dañan, incluyendo las células β productoras de insulina. Esto causa una falta total o parcial de la hormona (Silvestri, 2019). En gatos este tipo de diabetes con etiología inmunomediada es poco frecuente (Nelson y Couto, 2020) y el tipo más común es la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (Sierawska y Niedźwiedzka-Rystwej, 2022). Este tipo se da en animales adultos y habitualmente obesos (Silvestri, 2019). Si el organismo es obeso, los macrófagos M1 proinflamatorios constituyen la mayoría de la población de macrófagos en el tejido adiposo (con más M2 antiinflamatorios en individuos delgados). Estos secretan citocinas proinflamatorias, que además de promover la resistencia a la insulina, reclutan otras células inmunitarias en el sitio de la inflamación (Sierawska y Niedźwiedzka-Rystwej, 2022). Además, los triglicéridos aumentados en sangre empiezan a ocupar lugares (receptores tirosin quinasa de la insulina). Compiten con la insulina y no dejan que esta actúe, impidiendo que entre la glucosa a las células. El islote de Langerhans al inicio aún funciona y puede que al principio no se requiera insulina. Lo que sucede a la larga, es que el páncreas empieza a producir más cantidad de esta hormona para compensar que no está siendo suficiente (Silvestri, 2019).

Aparte de DM1 y DM2 encontramos otras enfermedades secundarias endocrinas o no endocrinas que pueden causar diabetes mellitus, y es de gran interés conocer su etiología ya que el tratamiento y el pronóstico pueden diferir bastante dependiendo de ésta (Pérez Alenza, 2013) (**Tabla 1**).

6.2.1. Diabetes mellitus tipo 1/Insulinodependiente

La diabetes mellitus tipo 1 también llamada diabetes insulinodependiente (DMID) es la clase de diabetes más común en el paciente canino (Jané, 2021). Se caracteriza por una ausencia de secreción endógena de insulina y dependencia total de su administración exógena para controlar la glucemia ya que en este caso no se puede controlar mediante la dieta y/o tratamiento con hipoglucemiantes orales (Nelson y Couto, 2020). Presenta una etiología multifactorial, causada por una predisposición genética e inmunológica que generará la lisis de células β . Se genera una hiperglucemia causada por anticuerpos (autoanticuerpos) (Jané, 2021). En gatos la diabetes tipo 1 con etiología inmunomediada es poco frecuente y aunque se ha descrito la infiltración linfocítica de los islotes, este hallazgo histológico no es común y los anticuerpos frente a las células β e insulina no se han identificado en gatos recientemente diagnosticados (Nelson y Couto, 2020).

6.2.2. Diabetes mellitus tipo 2/No insulinodependiente

La diabetes mellitus tipo 2, conocida como no insulinodependiente (DMNID) es el tipo más frecuente en el gato (el 80 %). Está causada por el desarrollo de la resistencia a la insulina o por la incapacidad intrínseca de las células β para ejercer su función. Se puede atribuir tanto a factores genéticos, medioambientales como fisiopatológicos adyacentes (Jané, 2021). La obesidad y la inactividad física son los principales factores de riesgo de la diabetes mellitus en los gatos y estos suelen ser de avanzada edad (Gilor et al., 2016). Es muy similar a la DM2 humana, aunque a diferencia de los humanos, el tratamiento puede incluir terapia con insulina (Sierawska y Niedźwiedzka-Rystwej, 2022). De todos modos, resulta un tipo de diabetes complicado y no siempre es posible el control por medio de insulina. Para poder tratarla se recomiendan dietas especiales, rutinas de ejercicio y en ocasiones medicamentos hipoglucemiantes orales (Jané, 2021).

Los hallazgos histológicos comunes en los islotes pancreáticos de gatos con DM2 incluyen amiloidosis específica de los islotes, degeneración vacuolar de las células β y una reducción de número de islotes, de células β en el islote o ambos (Nelson y Couto, 2020). Cuando hay resistencia a la insulina y el páncreas produce más insulina de forma compensatoria, paralelamente se produce más amilina (Hormona neuroendocrina que complementa las acciones de la insulina para regular el control de la glucemia). Su secreción crónica y excesiva provoca la formación de depósitos de sustancia amiloide en los islotes pancreáticos (**Figura 2**), que ejercen un poder citotóxico y pueden

provocar su destrucción (Pérez Alenza, 2013; Jané 2021). La gravedad de la amiloidosis en los islotes y de la destrucción de células β , determinan si el gato es insulino dependiente o no y si es posible la remisión (Nelson y Couto, 2020). Cuando existe una destrucción parcial de los islotes, el tratamiento con insulina puede ser necesario o no (el control de la glucemia puede ser controlado con la corrección de la resistencia a la insulina y dieta). Si hay destrucción total de los islotes, se genera una DMID que requiere insulina durante el resto de vida del gato (Nelson y Couto, 2020).

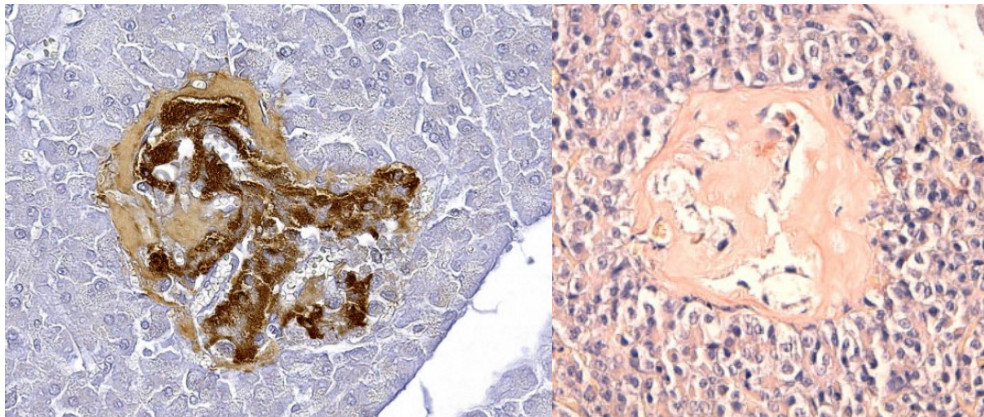


Figura 2 (Izquierda A, Derecha B): Páncreas de gato diabético. **A:** Inmunohistoquímica para amilina. Islote con depósito amiloide y células de los islotes inmunoteñidas para amilina (marrón) **B:** Tinción con Rojo Congo. Depósito de material extracelular amorfo, eosinofílico (amiloide) dentro del islote (Zini *et al.*, 2016).

6.2.3. Diabetes secundaria a otras enfermedades

La DM2 podría ser una categoría apropiada para la mayoría de los gatos diabéticos. Sin embargo, cuando se asocia a una enfermedad como por ejemplo el hipersomatotropismo, por definición se excluye la DM2, y la DM debe clasificarse como “secundaria a una endocrinopatía” (Gilor *et al.*, 2016). La diabetes en gatos también puede ser secundaria a numerosos trastornos que causan resistencia a la insulina grave o media o destrucción de las células β (Pérez López, 2020). Entre ellos encontramos las causas endocrinas y las no endocrinas y es importante el reconocimiento de estos “tipos específicos de DM” para elegir las mejores opciones de tratamiento y poder emitir un pronóstico más preciso (Miceli *et al.*, 2020-2022).

6.2.3.1. Causas endocrinas

Según algunos estudios en Argentina, dentro de los “tipos específicos” de diabetes mellitus en el gato doméstico, se han reportado varias endocrinopatías. Entre ellas, el hipersomatotropismo es la causa endocrina más común de diabetes mellitus secundaria (14,9 %) (Miceli *et al.*, 2022-2022).

El hipersomatotropismo (HST), o acromegalia, es una enfermedad emergente en gatos diabéticos. Estudios realizados en Europa indican que entre el 17,8 % (Países Bajos y Suiza) y el 24,8 % (Reino Unido) de los gatos diabéticos tienen exceso de hormona de crecimiento (GH). La mayoría de los

gatos con DM secundaria a HST se vuelven menos sensibles a la insulina y por ellos son más difíciles de controlar (Feldman, Fracassi y Peterson, 2020). A veces reciben altas dosis de insulina, que se informa que llegan a 35 U cada 12 horas y aparte de los síntomas característicos de la diabetes pueden presentar una cabeza grande con prognatia inferior, organomegalia craneal o respiración estertorosa. La concentración del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) es usado con frecuencia para la detección de acromegalia en los Estados Unidos (Behrend *et al.*, 2018). Este tipo de diabetes es común, y el tratamiento con el análogo de la somatostatina, radioterapia o hipofisectomía, ha demostrado que cuando el exceso de GH subyacente se maneja adecuadamente, el control glucémico puede mejorar drásticamente, logrando tasas de remisión diabética de hasta el 85 % en gatos diabéticos con hipersomatotropismo tratados con hipofisectomía (Gilor *et al.*, 2016).

Entre las demás causas endocrinas destaca el hipercortisolismo como segunda causa más común (6,4 %) seguida del hipertiroidismo (2,5 %). Por último, el hiperaldosteronismo con hiperprogesteronismo también puede causar DM secundaria en gatos, aunque es la causa que menos aparece (0,6 %) (Miceli *et al.*, 2020-2022).

6.2.3.2 Causas no endocrinas

Otras etiologías de la DM secundaria o enfermedades implicadas en la resistencia a la insulina pueden ser las infecciones (del tracto urinario), la inflamación crónica, pancreatitis crónica, enfermedad intestinal inflamatoria crónica, enfermedades de la cavidad oral (enfermedad dental), enfermedad renal crónica (ERC), insuficiencia hepatobiliar, insuficiencia cardiaca, hipo/hipertiroidismo, insuficiencia pancreática exocrina, hiperlipidemia, neoplasias (carcinoma adrenocortical secretor de progesterona, glucagonoma, feocromocitoma, adenocarcinoma pancreático), fármacos diabetogénicos... (Nelson y Couto, 2020). También se incluyen los defectos monogénicos de la función de las células β , defectos genéticos en la acción de la insulina, diabetes gestacional... (Gilor *et al.*, 2016.; Behrend *et al.*, 2018).

Tabla 1. Tipos de diabetes mellitus en el gato (Pérez Alenza, 2013)

TIPOS DE DIABETES	ALTERACIÓN HISTOLÓGICA	NECESIDAD DE ADMINISTRAR INSULINA	TRANSITORIA/ PERMANENTE
Tipo 1	<i>Destrucción autoinmune de células β.</i>	<i>Sí</i>	<i>Permanente.</i>
Tipo 2	<i>Depósito amiloide. Destrucción parcial o total de células β.</i>	<i>No inicialmente Sí</i>	<i>Transitoria inicialmente. Permanente si se hace crónica.</i>
Hiperadrenocorticismos/ acromegalia	<i>Destrucción / atrofia de células β.</i>	<i>Sí Requiere altas dosis (resistencia)</i>	<i>Permanente.</i>
Pancreatitis/ adenocarcinoma pancreático	<i>Destrucción de células β.</i>	<i>Sí</i>	<i>Permanente. Transitoria en algunas pancreatitis.</i>

6.3. Cuadro clínico

Los perros y gatos en las primeras etapas de la DM no clínica parecen saludables, tienen un peso estable y generalmente se identifican como resultado de una evaluación de laboratorio de rutina (Behrend *et al.*, 2018). Cuando no hay insulina o el organismo no es capaz de usarla, la glucosa no puede entrar a las células y se acumula en la sangre. El exceso de glucosa a nivel plasmático se filtra por vía renal y se reabsorbe gracias a la función tubular, sin embargo, cuando se supera la capacidad de reabsorción, la glucosa restante se elimina por la orina (Fernández *et al.*, 2022). En este momento es cuando empiezan a aparecer los signos clínicos, como pueden ser la glucosuria, poliuria, polidipsia, polifagia... (Behrend *et al.*, 2018). Debido a la falta de insulina y al consecuente incremento de glucagón, el organismo no puede usar la glucosa, y recurre al gasto de los depósitos de glucógeno del hígado y del músculo. También favorece la gluconeogénesis en ambos, el catabolismo proteico (sobre todo en el músculo) y la movilización de ácidos grasos desde el tejido adiposo. Todos estos cambios elevan la cantidad de glucosa y de ácidos grasos libres en la sangre, causando otros síntomas como adelgazamiento, debilidad y síntomas avanzados de enfermedad en etapas posteriores (Silvestri, 2019; Fernández *et al.*, 2022).

Los signos clínicos son similares independientemente de la funcionalidad de los islotes pancreáticos y el diagnóstico no proporciona información sobre el estado del islote, la capacidad del gato para secretar insulina o de la reversibilidad de la resistencia a la insulina. Sí podemos saber que todavía existen células β funcionales cuando la concentración de insulina basal mayor es de 15 mU/mL (Rango referencia: 5-20 mU/mL) (Nelson y Couto, 2020). Las manifestaciones clínicas de la DM no son indicativas de la causa o causas de la enfermedad, pero pueden ser indicativas del estadio y la gravedad del proceso patológico (Gilor *et al.*, 2016). Si se evita la hiperglucemia crónica se puede frenar el proceso y conseguir la remisión, pero si esto no sucede, la enfermedad puede evolucionar hacia numerosas complicaciones (Pérez Alenza, 2013). Independientemente de la etiología, los signos clínicos habituales son los mismos e incluyen:

- **Glucosuria:** El exceso de glucosa en sangre se filtra por vía renal y se reabsorbe gracias a la función tubular. Si la cantidad supera la capacidad de reabsorción renal en gatos (200-280 mg/dL), la glucosa restante se elimina por la orina, dando lugar a glucosuria (Nelson y Couto, 2020; Fernández *et al.*, 2022).
- **Poliuria:** Cuando la glucosa se elimina en la orina, actúa como un diurético y arrastra agua con ella mediante osmosis (diuresis osmótica) generando volúmenes de orina más abundantes (Herrera *et al.*, 2012; Fernández *et al.*, 2022). Esta diuresis osmótica también se da cuando los cuerpos cetónicos en sangre superan el rango, dando cetonuria y agravando la

poliuria existente (Pérez Alenza, 2013; Nelson y Couto, 2020). Aparece en un 77 % de los gatos con diabetes no complicada (Pérez Alenza, 2013).

- **Polidipsia:** Al generarse mayores volúmenes de orina se da una disminución de la volemia y un aumento de la osmolaridad plasmática, lo que genera una activación de los osmorreceptores, poniendo en marcha el mecanismo de la sed y causando polidipsia (Fernández *et al.*, 2022). Aparece en un 77 % de los gatos con diabetes no complicada (Pérez Alenza, 2013).
- **Polifagia:** El balance calórico negativo que resulta de la glucosuria y el catabolismo tisular por pérdida del eje insulina/glucagón en estadios más avanzados, conduce a un aumento del apetito y la ingesta de alimentos (Fernández *et al.*, 2022). El organismo no encuentra saciedad por la deficiencia de insulina y de glucosa a nivel tisular. Esto es percibido por el centro de la saciedad en la región ventro-medial del hipotálamo, y el centro del hambre en la región lateral del hipotálamo, quienes se encargan de regular el proceso de alimentación (Jané, 2021). Esta condición ocurre en el 23 % de los gatos diabéticos (Pérez Alenza, 2013).
- **Pérdida de peso:** Al no haber insulina, la glucosa no puede entrar a las células y se acumula en la sangre. Ante la falta de estímulo de insulina, se degradan los depósitos de glucógeno del hígado y músculo. A su vez, y por el mismo motivo, se movilizan las reservas lipídicas del tejido adiposo. En cuanto al metabolismo proteico, como en el resto de nutrientes, se pone en marcha el catabolismo de las proteínas, principalmente a nivel del músculo. Buena parte de los nutrientes movilizados desde los tejidos y que pasan a sangre, se filtran en el glomérulo y se pierden en la orina, por este motivo el paciente pierde peso y se debilita (Silvestri, 2019; Fernández *et al.*, 2022). Ocurre en el 68 % de los pacientes (Pérez Alenza, 2013).
- **Letargia, apatía, disminución de la interacción con los miembros de la familia, falta de acicalamiento y desarrollo de pelaje seco, sin brillo, descuidado y enredado.** A medida que avanza la diabetes mellitus, si el paciente no recibe un adecuado tratamiento, el cuadro clínico puede complicarse. La resistencia a la insulina y el aumento de las concentraciones circulantes de hormonas diabetogénicas, sobre todo el glucagón, acentúa la deficiencia y resistencia de insulina (Fleeman y Gostelow, 2020; Nelson y Couto, 2020). Lo que ocurre es que se suma el incremento en la producción de glucosa a nivel hepático (causado por la gluconeogénesis y glucogenólisis) con la disminución de glucosa en los tejidos periféricos (particularmente del músculo), y a esto se adiciona la insulinopenia, que puede producir la activación de la hormona sensible a lipasa y llevar a una degradación acelerada de triglicéridos a ácidos grasos libres (Elizondo, Morales y Fernández, 2022). Las células

comienzan a tener déficit de glucosa y energía, por lo que se pone en marcha el mecanismo de la lipólisis a partir de los triglicéridos para la obtención de ácidos grasos libres. En el hígado, estos se convierten en acetilcoenzima A y finalmente en cuerpos cetónicos (acetoacetato, β - hidroxibutirato y acetona) que también sirven como fuente de energía (Pérez Alenza, 2013). El aumento en la producción de cuerpos cetónicos incrementa el riesgo de la cetoacidosis diabética (CAD) (Elizondo, Morales y Fernández, 2022). En esta complicación, la relación normal entre los cuerpos cetónicos se modifica, los niveles de β -hidroxibutirato son más elevados que el resto y su producción es excesiva. A medida que avanza su producción, el sistema tampón del organismo se satura y se genera acidosis metabólica, caracterizada por un aumento tisular de iones hidrógeno y una disminución de iones bicarbonato (Pérez Alenza, 2013; Nelson y Couto, 2020). El empeoramiento de la cetonemia, acidosis metabólica, y su gravedad, son los causantes de que el paciente esté letárgico y apático y provoca que dejen de comer (**anorexia**) y beber (deshidratación), complicando el cuadro. Estos signos ocurren en el 47-49 % de los gatos diabéticos (Pérez Alenza, 2013).

- **Dolor abdominal y vómitos:** Aparecen con el desarrollo de la cetonemia y la acidosis metabólica y pueden deberse a una pancreatitis concurrente (Nelson y Couto, 2020). Ocurre en el 23 % de los gatos aproximadamente (Pérez Alenza, 2013).
- **Deshidratación:** La pérdida de agua debida a la poliuria causada por la diuresis osmótica, conlleva la pérdida de electrolitos como potasio, sodio, cloro, calcio y magnesio, y produce esta deshidratación. Esta se agrava cuando el animal está letárgico y deja de beber. La deshidratación puede conllevar **hipovolemia, baja perfusión de los tejidos, desarrollo de azotemia prerrenal** y una disminución de la capacidad de excreción de glucosa y de los iones de hidrógeno, agravando el cuadro clínico (Pérez Alenza, 2013; Nelson y Couto, 2020; Fernández *et al.*, 2022). La deshidratación ocurre en el 50 % de los casos (Pérez Alenza, 2013).
- **Taquipnea:** Es la respuesta del organismo para contrarrestar la acidosis metabólica en caso de que la diabetes se complique con cetoacidosis diabética. Los pacientes con CAD cursan con un aumento de ventilación de forma compensatoria a la disminución del PH. Si evoluciona a acidosis metabólica grave, se observa una respiración lenta y profunda y esto se puede deber a la depresión del estado de conciencia o a una disminución en la actividad de los músculos inspiratorios por las alteraciones electrolíticas (particularmente hipocalcemia e hipofosfatemia) (Rojas *et al.*, 2018; Nelson y Couto, 2020).

- **Taquicardia o arritmias:** Aunque en el desarrollo de la CAD suele existir un déficit de potasio, al inicio de esta complicación, la acidosis favorece el escape de potasio de las células al exterior, y su incremento puede causar alteraciones a nivel cardiaco (Jumbo *et al*, 2020; Nelson y Couto, 2020).
- **Aliento cetónico:** Algunos gatos con cetoacidosis diabética pueden presentar un fuerte olor a acetona en el aliento (Nelson y Couto, 2020).
- **Hepatomegalia:** Se debe al aumento de la movilización de grasas causada por los procesos de catabolismo (lipólisis a partir de los triglicéridos para la obtención de ácidos grasos libres) que se dan cuando el organismo no es capaz de obtener energía de la glucosa (Pérez Alenza, 2013). Esta movilización de grasas también conduce a **lipidosis hepática, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia** (Behrend *et al.*, 2018). Esto ocurre en el 21 % de los pacientes (Pérez Alenza, 2013).
- La **neuropatía diabética** es una de las complicaciones diabéticas más comunes en los gatos y, aunque afecta al 90 % de los individuos, sólo el 10 % de ellos presenta signos neurológicos (Sierawska y Niedźwiedzka-Rystwej, 2022). Resulta del proceso crónico de la hiperglucemia y falta de control de la insulina, que daña las células nerviosas mediante la atrofia axonal de las fibras mielinizadas y amielínicas, la desmielinización y acumulación intraaxonal de glucógeno (Ferri, 2022). El daño en los nervios incluye cambios en las células de Schwann similares a los observados en humanos con diabetes (Sierawska y Niedźwiedzka-Rystwej, 2022). Afecta principalmente a las extremidades pélvicas y a la conducción nerviosa motora (Sierawska y Niedźwiedzka-Rystwej, 2022). Los signos clínicos característicos incluyen la **postura plantígrada** en el 3 % de los casos, donde los tarsos tocan el suelo cuando el gato camina ((Pérez Alenza, 2013; Nelson y Couto 2020). También puede aparecer **debilidad o paresia de los miembros posteriores, atrofia muscular, reducción en la capacidad de salto, respuestas posturales anormales, ataxia, reflejo patelar deficiente...** (Nelson y Couto, 2020; Sierawska y Niedźwiedzka-Rystwej, 2022). Los signos clínicos pueden progresar hasta afectar a las extremidades anteriores dando una postura palmígrada (Nelson y Couto, 2020). Su diagnóstico generalmente se basa en la presencia de signos clínicos, aunque también es posible detectar anomalías electromiográficas, realizar biopsia de nervio y músculo (Jané, 2021). Actualmente no existe un tratamiento específico, pero los signos clínicos suelen revertir mediante el control de la glucemia, aunque cuanto más dura y más agresiva sea la neuropatía, más difícil será este control (Nelson y Couto, 2020).
- La **retinopatía diabética** es una complicación que daña los vasos sanguíneos de la retina. La hiperglucemia mantenida lleva a la formación de AGEs (productos de glicación avanzada)

que pueden acumularse en proteínas del cristalino y en las membranas basales de los capilares retinales. En el cristalino generan opacidad con la consecuente formación de cataratas, y en la membrana basal de los capilares retinianos, aumentan su permeabilidad al ser glicosilada, permitiendo salida de plasma rico en lipoproteínas que forman exudados céreos, y que si están cerca de la mácula pueden disminuir la agudeza visual. En este proceso también se debilita la pared capilar por la pérdida de los pericitos causando microhemorragias, microaneurismas y microtrombos, que pueden ocluir los capilares y generar isquemia retinal. El tejido retinal en respuesta a la isquemia produce VEGF (sustancia que ayuda a fomentar el crecimiento de vasos sanguíneos nuevos). Los vasos de neoformación invaden el cuerpo vítreo y al romperse pueden causar hemorragia vítrea que lleva a la ceguera (Fernández *et al.*, 2022). En los diabéticos felinos, las cataratas diabéticas a menudo se desarrollan junto con la opacificación lineal de la corteza posterior y cataratas corticales o placas subcapsulares posteriores. La ceguera completa debido a cataratas diabéticas es muy rara en gatos adultos, pero los gatitos pueden desarrollar cataratas más graves que provoquen ceguera (Sierawska y Niedźwiedzka-Rystwej, 2022).

- **Infecciones concomitantes:** Las infecciones son otra complicación a la que el paciente diabético es susceptible al estar implicada en la resistencia a la insulina (Behrend *et al.*, 2018). Se han hecho reportes sobre diferentes tipos de infecciones. Las infecciones dentales pueden estar asociadas a signos como aumento de la placa dental, sarro, abrasiones, 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. Las infecciones acompañadas de cetoacidosis diabética pueden ser encontradas en más de la mitad de los pacientes (55,6 % infección con *Escherichia coli* por cultivo de orina) (Jané, 2021).
- La **nefropatía diabética** se define como un síndrome clínico caracterizado por albuminuria persistente y una disminución de la tasa de filtración glomerular en pacientes con diabetes mellitus (Al-Ghazlat *et al.*, 2011). Es una complicación grave de la diabetes en humanos, pero es rara en los gatos. Sin embargo, dado que la enfermedad renal en los gatos mayores puede ser tan común como la diabetes, es difícil determinar si se debe al daño provocado por esta patología. La incidencia de enfermedad renal crónica en gatos oscila entre el 17 y el 63 % y según un estudio, en gatos recién diagnosticados, el 13 % desarrolló la enfermedad durante un seguimiento de 6 meses (Sierawska y Niedźwiedzka-Rystwej, 2022). Los resultados de otras investigaciones muestran que la microalbuminuria es común en gatos con diabetes mellitus y es mayor en los gatos diabéticos que en los no diabéticos con otras enfermedades

y sanos (70 %, 39 % y 18 % respectivamente). También la prevalencia de proteinuria se muestra significativamente mayor en el gato diabético que en los gatos control (70 %, 35 % y 9 % respectivamente) (Al-Ghazlat *et al.*, 2011). En relación a la frecuencia de enfermedad renal crónica (ERC) se ha evidenciado mediante análisis ajustados por edad y raza, que los gatos con diabetes tienen cuatro veces más probabilidades de tener enfermedad renal crónica en comparación con los gatos sin diabetes (44 % frente a 11 % respectivamente) (Pérez López *et al.*, 2019). Por otro lado, los marcadores de enfermedad renal no están asociados con la puntuación de la condición corporal en los gatos, y por tanto la obesidad no parece estar relacionada con la enfermedad renal crónica en gatos adultos (Pérez López, 2020).

La diabetes también puede estar implicada en el aumento del desarrollo de enfermedades cardíacas y cambios ecocardiográficos, pero todavía hay pocos estudios que evalúen el impacto de la diabetes en las enfermedades cardíacas en gatos (Sierawska y Niedźwiedzka-Rystwej, 2022). Eventualmente, si la diabetes no se trata o se controla de manera inadecuada, se desarrollan signos sistémicos de enfermedad que dan un compromiso progresivo de la salud del paciente y que pueden provocar la muerte (Behrend *et al.*, 2018).

6.4. Diagnóstico

6.4.1. General/ clásico

La diabetes mellitus manifiesta en gatos se define como el aumento persistente de la glucosa en sangre en ayunas (más de 126 mg/dL - 7 mmol/L), respaldado por otras pruebas diagnósticas (Gilor *et al.*, 2016). El diagnóstico de la diabetes mellitus está basado en tres hallazgos, que son la presencia de signos clínicos de la enfermedad, la hiperglucemia persistente en ayuno y la glucosuria (Nelson y Couto, 2020) y las metodologías tradicionales para obtener información sobre el control glucémico incluyen la medición puntual de glucosa en sangre, la medición de glucosa en orina, la medición de la concentración de fructosamina en suero y las curvas de glucosa (Knies, Teske y Kooistra, 2022).

Con todo o descrito el diagnóstico de la diabetes se realiza en función de:

- **Sintomatología clínica:** La DM se diagnostica con mayor frecuencia en animales de edad media y geriátrica. Es raro el diagnóstico en gatos jóvenes. La anamnesis típica de un animal con esta patología incluye los signos clínicos clásicos de poliuria, polidipsia y polifagia junto a pérdida de peso. Los dos primeros suelen ser constantes pero la polifagia puede no presentarse o incluso estar disminuida por otras enfermedades subyacentes que producen

una falta de apetito, como puede ser la pancreatitis o una cetosis (Fracassi, 2017). Algunos pueden presentar letargo, debilidad y mala condición corporal y postura plantígrada entre otras (Behrend *et al.*, 2018).

- **Hiper glucemia persistente:** Se considera hiper glucemia cuando esta se encuentra por encima de 125 mg/dL (Nelson y Couto, 2020) y se recomienda realizar la determinación mediante un glucómetro midiendo la sangre entera ya que da resultados más precisos respecto a resultados obtenidos por bioquímica (Suchowersky *et al.*, 2021). Es muy importante descartar una posible hiper glucemia por estrés, ya que es muy común en gatos y puede estar alterando los resultados (Behrend *et al.*, 2018). Puede elevar la glucosa en sangre incluso por encima de 300 mg/dL (Nelson y Couto, 2020).
- **Glucosuria:** Se realiza un análisis general de orina con detección de glucosa y densidad relativa. La glucosa urinaria se da cuando los niveles séricos de glucosa en gatos superan los 200-288 mg/dL (11-16 mmol/L). En cuanto a la densidad relativa de la orina, suele ser 1.026-1.035 g/mL (Sierawska y Niedźwiedzka-Rystwej, 2022). Se debe tener cuidado también con la hiper glucemia transitoria inducida por estrés. La glucosuria normalmente no se desarrolla en gatos con hiper glucemia por estrés, pero si el estrés es prolongado puede aparecer (Nelson y Couto, 2020).
- **Medición de la fructosamina:** Es el total de proteínas plasmáticas que han sufrido el proceso de glicación proteica. Su concentración en sangre puede determinar la concentración de glucosa en sangre hasta 2-3 semanas antes de su determinación. Desafortunadamente, el uso de fructosamina no siempre es eficaz porque se han informado gatos sanos con niveles de fructosamina naturalmente elevados y gatos con DM2 con niveles normales de fructosamina (Sierawska y Niedźwiedzka-Rystwej, 2022). Es posible que no aumente en gatos con DM de inicio reciente y/o leve (Sparkles *et al.*, 2015). Además, los resultados pueden verse reducidos en el caso de anemia, hipertiroidismo y niveles bajos de proteínas plasmáticas... (Sierawska y Niedźwiedzka-Rystwej., 2022).

Por todo lo descrito, el diagnóstico debe ser integrado y no determinar la patología con una sola prueba diagnóstica. Por ello deben estar presentes los signos clínicos, monitorizar en un ambiente sin estrés como el hogar y/o la medición de fructosamina, que indica una hiper glucemia mantenida en el tiempo (Nelson y Couto, 2020). También es recomendable una evaluación de laboratorio completa (hemograma completo), bioquímica con electrolitos, análisis de orina con cultivo, proporción de proteína/creatinina en orina (UPC), triglicéridos, presión arterial (PA) y tiroxina (T4) para confirmar el diagnóstico y descartar otras enfermedades (Behrend *et al.*, 2018).

Los hallazgos típicos incluyen (Nelson y Couto, 2020):

- **Hemograma completo:** Normal a no ser que exista pancreatitis o infección (leucocitosis neutrofílica, neutrófilos tóxicos).
- **Perfil bioquímico sérico:** hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, actividad alanina aminotransferasa y fosfatasa alcalina aumentadas.
- **Concentración sérica de tirotoxina** para descartar hipertiroidismo
- **Urianálisis con cultivo bacteriano:** Densidad urinaria (superior a 1.025 g/mL en general), glucosuria, cetonuria variable, proteinuria, bacteriuria.
- **Pruebas auxiliares:** En caso de pancreatitis valorar la lipasa pancreática felina (fPL) específica en suero (normal o aumentada), lipasa sérica (normal o aumentada o baja en insuficiencia pancreática) y la concentración de insulina sérica de referencia.
- **Ecografía abdominal:** Si es posible hacerla, es muy útil para valorar el hígado, los riñones, las glándulas adrenales y especialmente el páncreas, por la pancreatitis crónica.

6.4.2. Últimos estudios/ marcadores precoces

ADIPOCINAS COMO POSIBLES BIOMARCADORES DE DM2 EN GATOS

En base a las similitudes de la DM2 entre humanos y gatos, los biomarcadores precoces en humana también podrían servir en el diagnóstico de esta enfermedad en gatos (Sierawska y Niedźwiedzka-Rystwej, 2022). Las adipocinas son todas las sustancias secretadas por el tejido adiposo y hay distintos tipos. Entre ellas encontramos hormonas, citosinas y quimiocinas. Algunas dan como resultado una inflamación crónica, que puede desempeñar un papel clave en el desarrollo de enfermedades metabólicas. De este modo, la inflamación inducida por la obesidad es un importante factor causante de resistencia a la insulina y DM2.

Aunque no hay muchos estudios acerca de estas adipocinas en gatos y su uso no está muy extendido, podrían ser utilizadas como marcador precoz de diabetes mellitus felina y las adipocinas que se proponen como marcadores precoces de diabetes mellitus 2 en gatos son las siguientes (**Tabla 2**):

- La **leptina** es una adipocina implicada en la supresión del apetito, el gasto de energía y la modulación de la sensibilidad a la insulina (Nelson y Couto, 2020). Los niveles altos de leptina están estrechamente relacionados con una masa grasa corporal alta, aunque curiosamente, se ha observado que los diabéticos con un índice de masa corporal alto tienen niveles de leptina más bajos un que los no diabéticos con un IMC alto. Se ha indicado que los niveles bajos de leptina tienen un efecto significativo en el aumento del riesgo de desarrollar resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 (Sierawska y Niedźwiedzka-Rystwej, 2022).

- La **adiponectina** es una adipocina que aumenta la sensibilidad de la insulina y tiene propiedades antiinflamatorias (Nelson y Couto, 2020). En humanos con obesidad, resistencia a la insulina y DM2, sus niveles están reducidos y pueden usarse para predecir el desarrollo de estas enfermedades. Ciertos estudios demuestran que los gatos con diabetes tenían niveles de adiponectina un 61 % más bajos que los gatos sanos de peso normal, y un 45 % más bajos en comparación con los gatos obesos sanos (Sierawska y Niedźwiedzka-Rystwej, 2022).
- **Resistina:** Su función es reducir la inflamación en macrófagos, células mononucleares de sangre periférica y células vasculares. Está implicada en el desarrollo de la resistencia a la insulina y sus niveles están elevados en humanos obesos y con DM2, pero no hay datos para gatos con DM2. Si se conoce que sus niveles aumentan con el aumento de condición corporal y la masa de grasa corporal en gatos (Sierawska y Niedźwiedzka-Rystwej, 2022).
- **Omentina:** Tiene funciones reguladoras, modula la secreción y sensibilidad a la insulina. En personas con obesidad y DM2, los niveles de omentina son más bajos que en personas sanas. En gatos hay estudios que afirman que sus niveles no dependen de la condición corporal pero son un 56 % más altas en los machos (Sierawska y Niedźwiedzka-Rystwej, 2022), considerándose el sexo masculino, un factor predisponente de DM2 en gatos. (Sparkles *et al.*, 2015; Sierawska y Niedźwiedzka-Rystwej, 2022).

Dentro de las adipocinas propuestas, encontramos también el **factor de necrosis tumoral- α (TNF- α)**, cuyos niveles aumentan en gatos con aumento de peso, aunque no se muestran cambios muy significativos entre gatos de peso normal y obesos. Finalmente se conoce que la **IL-6** está correlacionada con el desarrollo de complicaciones de la DM2 en gatos y sus niveles se encuentran elevados en gatos obesos (Sierawska y Niedźwiedzka-Rystwej, 2022).

Tabla 2: Cambios en los niveles de adipocinas seleccionadas en gatos y humanos con DM2 y obesidad en comparación con individuos sanos. (Adaptado de Sierawska y Niedźwiedzka-Rystwej, 2022).

Adipocina	DM2 Gato	DM2 Humano	Gato obeso	Humano obeso
LEPTINA	↑	↑	↑	↑
ADIPONECTINA	↓	↓	↓	↓
RESISTINA	ND	↑	↑	↑
OMENTINA	ND	↓	---	↓
TNF- α	ND	↑	↑	↑
IL-6	ND	↑	↑	↑

↑(Niveles incrementados) ↓(Niveles disminuidos) --- (Sin cambio) FI (No hay Datos)

6.5. Tratamiento

El tratamiento exitoso de la diabetes mellitus en gatos consiste en conseguir signos clínicos mínimos o nulos, percepción del propietario de una buena calidad de vida y respuesta favorable al tratamiento, evitación o mejora de las complicaciones (principalmente, cetoacidosis diabética y neuropatía periférica) y evitación de la hipoglucemia. Los predictores de la remisión diabética en gatos incluyen el logro de un control glucémico excelente dentro de los 6 meses posteriores al diagnóstico, esto se debe a que el control glucémico efectivo temprano puede resolver la glucotoxicidad antes de que ocurra (Knies, Teske, y Kooistra, 2022).

La DM2 en gatos se califica como insulinodependiente (IDDM), por ello, tratamiento puede incluir terapia con insulina (Sierawska y Niedźwiedzka-Rystwej, 2022). Por tanto, el pilar del tratamiento de la diabetes mellitus clínica es la insulina junto con la modificación de la dieta. Los objetivos incluyen el control de la glucosa por debajo del umbral renal durante la mayor cantidad posible de un período de 24 horas, lo que mejorará los signos clínicos de DM y evitará la hipoglucemia clínicamente significativa (Behrend *et al.*, 2018). La remisión diabética generalmente se produce durante los 2 o 3 primeros meses de tratamiento, pero se han descrito gatos en los que puede llegar hasta 1 año o más después del inicio del tratamiento con insulina. Los gatos que experimentan dicha remisión tienen una tolerancia a la glucosa disminuida y aproximadamente el 30 % recaen en una diabetes clínica (Nelson y Couto, 2020). El tratamiento de la diabetes mellitus felina varía según el temperamento y las comorbilidades del gato, además del hogar del dueño, su situación y su economía. Se cree que la remisión diabética resulta de la reversión de la glucotoxicidad a través de una combinación de tratamiento efectivo con insulina, dieta baja en carbohidratos y el manejo de enfermedades concurrentes. Se ha informado que las tasas de remisión en gatos recién diagnosticados alcanzan el 84 % (Albuquerque *et al.*, 2020).

6.5.1. Terapia dietética

La alimentación en los felinos tiene mucha relevancia en cuanto al desarrollo de la DM2. Esto se debe a que al ser carnívoros tienen una baja capacidad para degradar los hidratos de carbono. Por otro lado, la obesidad también favorece la resistencia a la insulina y la aparición de esta enfermedad (Nelson y Couto, 2020). Finalmente, estudios recientes evidencian que los cambios en el microbiota intestinal que padecen los gatos con DM2, toman un papel de gran importancia en la inflamación sistémica de bajo grado y por tanto en la resistencia a la insulina (Kieler *et al.*, 2019). El manejo dietético apropiado, depende también de factores individuales como el peso corporal, índice de condición corporal, tendencias de peso, palatabilidad de la comida, aceptación de alimentos, ejercicio y premios (Ettinger, Feldman y Côté, 2021).

6.5.1.1. Características d la alimentación en gatos

- **Baja capacidad para degradar carbohidratos:** Los gatos son carnívoros y por tanto necesitan dietas con cantidades mayores de proteína que los omnívoros como los perros (Nelson y Couto, 2020). En su entorno natural, se alimentan de alimentos ricos en proteínas, moderadamente ricos en grasas y con un mínimo de hidratos de carbono, ya que no tienen muchas adaptaciones para regular su digestión (Sierawska y Niedźwiedzka-Rystwej, 2022). Además, estos contribuyen a la hiperglucemia y pueden contribuir a la toxicidad de la glucosa (Behrend *et al.*, 2018). La actividad de la glucoquinasa hepática y hexoquinasa es más baja en gatos en comparación con otros carnívoros con hábitos alimenticios omnívoros (Nelson y Couto, 2020). También presentan baja actividad de enzimas como la amilasa, disacaridasa, y su hígado carece de fructoquinasa. Por ello pueden tener más predisposición a desarrollar una glucemia posprandial más elevada después de consumir dietas ricas en hidratos de carbono algo que se intenta minimizar (Nelson y Couto, 2020; Sierawska y Niedźwiedzka-Rystwej, 2022). Además, grandes cantidades de carbohidratos en la dieta reducen la digestibilidad de las proteínas. Por todo esto se recomienda una dieta alta en proteínas y baja en carbohidratos (Sierawska y Niedźwiedzka-Rystwej, 2022) de aproximadamente 12 % de energía metabolizable [EM] de los carbohidratos (Albuquerque *et al.*, 2020).
- **Impacto de la microbiota en la DM2:** El microbioma intestinal influye en una serie de funciones fisiológicas e inmunológicas, incluida la homeostasis y el metabolismo energético, la señalización endocrina, la inhibición de la colonización enteropatógena y la regulación de la función inmunitaria. En consecuencia, las alteraciones en la composición del microbioma pueden tener consecuencias perjudiciales para la salud, como enteropatías inflamatorias, obesidad, diabetes... (Wernimont *et al.*, 2020). Algunos estudios recientes sugieren que los cambios en la microbiota intestinal son un factor que contribuye a la DM2 en humana y podría jugar un papel importante en la diabetes mellitus felina. Dado que su composición se ve afectada por la dieta, es posible que los efectos debidos a la terapia dietética en gatos diabéticos se produzcan por las alteraciones en la microbiota intestinal (Kieler *et al.*, 2019). Se ha demostrado que algunos medicamentos utilizados para tratar la diabetes afectan al microbioma y su eficacia esta mediada por este (Ej. arcarbosa y metformina) (Wernimont *et al.*, 2020). Los resultados del estudio de Kieler *et al.* (2019), indican que en la composición de la microbiota intestinal de los gatos diabéticos existe una diversidad reducida en comparación con los gatos sanos delgados y con sobrepeso/obesidad y que varios de los géneros bacterianos que se redujeron son productores de butirato. En la investigación, se

estudiaron y secuenciaron las muestras fecales de 82 gatos de Dinamarca y Suiza. Los gatos con DM tenían una menor riqueza bacteriana intestinal observada de en comparación con los gatos delgados. La familia *Prevotellaceae*, donde ciertas especies se han asociado previamente con una mejor tolerancia a la glucosa, se correlacionó negativamente con los niveles séricos de fructosamina (Kieler *et al.*, 2019). Por el contrario, los niveles séricos de fructosamina se correlacionaron positivamente con la familia *Enterobacteriaceae*, conocida por estar asociada con inflamación sistémica de bajo grado. El aumento de los niveles de *E. coli* en el microbioma intestinal, se asociaron con la DM2 y enfermedades inflamatorias agudas. Por tanto, esta inflamación de bajo grado es uno de los mecanismos propuestos a través de los cuales la microbiota intestinal puede causar resistencia a la insulina y DM2 (Kieler *et al.*, 2019). Además, la microbiota de los gatos con DM puede ser menos capaz de producir vitamina K, una vitamina liposoluble esencial para los gatos convertida en menaquinona (una de las 2 formas naturales de la vitamina) por las bacterias intestinales. Es necesaria para la hemostasia y en humana su suplementación en pacientes con DM2 aumenta la sensibilidad a la insulina. Es posible que los gatos diabéticos se beneficien de la suplementación, aunque debe investigarse más a fondo para identificar posibles futuras opciones de tratamiento o prevención de la DM felina (Kieler *et al.*, 2019). Por este impacto de la microbiota en gatos con DM, se respalda el uso de probióticos en el tratamiento y se sugiere que estos pueden actuar para reducir las respuestas inflamatorias y el estrés oxidativo y aumentar la expresión de proteínas de adhesión dentro del epitelio gastrointestinal para reducir la permeabilidad intestinal. Se ha sugerido que estos mecanismos dan como resultado una mayor sensibilidad a la insulina y una reducción de las respuestas autoinmunes (Wernimont *et al.*, 2020).

- **Obesidad y DM2:** En los gatos, la obesidad causa resistencia a la insulina reversible, que se resuelve cuando la obesidad se corrige (Nelson y Couto, 2020). Existe un fuerte vínculo entre la obesidad y la diabetes, tanto que el riesgo aumenta de 3 a 5 veces en los gatos obesos. Algunos estudios afirman que cada kilogramo de aumento de peso en gatos resulta en una pérdida de la sensibilidad a la insulina y la efectividad de la glucosa en aproximadamente un 30 %. También influye la distribución de la grasa corporal (Sierawska y Niedźwiedzka-Rystwej, 2022). Por tanto, su dieta requiere la restricción de la ingesta calórica diaria. Generalmente las dietas que se recomiendan en gatos obesos tienen niveles elevados de proteína y muy reducidos de hidratos de carbono y, por otro lado, dietas bajas en calorías, bajas en grasa y gran contenido en fibra (Nelson y Couto, 2020). Esta dieta rica en fibra sólo

es se da en algunos casos, ya que en general no suelen recomendarse en gatos con DM (Behrend *et al.*, 2018).

Como consecuencia a todo lo comentado en este apartado, los objetivos de la terapia dietética son optimizar el peso corporal con niveles apropiados de proteínas y carbohidratos, restricción de grasas y control de calorías y porciones (Behrend *et al.*, 2018). Alimentar con comidas en porciones tiene varias ventajas para el manejo dietético, es más fácil controlar la ingesta y el apetito. Además, los alimentos enlatados son preferibles a los alimentos secos ya que proporcionan niveles más bajos de carbohidratos, facilidad de control de porciones y menor densidad calórica. Los gatos pueden comer un mayor volumen de comida enlatada y obtener el mismo aporte calórico que con cantidades más pequeñas de comida seca, además de la toma de agua adicional (Behrend *et al.*, 2018). Existen dietas comerciales con estas características para gatos diabéticos, como pueden ser “Purina DM” o “Royal Canin Diabético” (Nelson y Couto, 2020). La mitad de la ingesta total calórica debe ofrecerse en el momento de cada inyección de insulina en caso de administrarla cada 12 horas, y en el momento de la inyección y 6 -10 horas más tarde en caso de administrar la insulina cada 24 horas (Nelson y Couto, 2020). Finalmente se recomienda el uso de probióticos para controlar una adecuada microbiota intestinal (Wernimont *et al.*, 2020)

6.5.2. Terapia con insulina y tipos de insulina más usados

El objetivo básico de la terapia con insulina es eliminar los signos clínicos mientras se evita o retrasa la aparición de las complicaciones más comunes asociadas a la enfermedad (Nelson y Couto, 2020). Los gatos diabéticos son impredecibles en cuanto a su respuesta a la insulina exógena, y ningún tipo comercial es efectivo completa y permanentemente en el mantenimiento del control de la glucemia, incluso con 2 administraciones al día. Los preparados de insulina utilizados para el manejo a largo plazo de los gatos diabéticos incluyen la insulina lenta, la recombinante humana PZI, la insulina glargina y la detemir (Nelson y Couto, 2020).

- **Glargina** (recombinante humano U-100) es una insulina de acción prolongada comúnmente utilizada para gatos porque tiene una duración de acción adecuada en la mayoría de los pacientes. Varios estudios han demostrado que es eficaz para controlar los niveles de glucosa en sangre en gatos diabéticos y lograr altas tasas de remisión. La glargina es soluble a un pH de 4,0 (el pH al que se suministra y almacena), pero en el pH neutro de la sangre o los tejidos subcutáneos del cuerpo forma microprecipitados, lo que facilita la absorción lenta después de la inyección, dando como resultado un inicio rápido y una acción de larga duración (Behrend *et al.*, 2018).

- **PZI** (insulina de zinc protamina recombinante humana U-40) es considerada una insulina de acción prolongada y está aprobada para su uso en perros y gatos. En estudios de campo en gatos, el tiempo medio del nadir de la glucosa (punto más bajo de glucosa en sangre) fue de 5 a 7 horas y la duración de su acción de 8 a 24 horas. Se sugiere la administración dos veces al día en la mayoría de los gatos diabéticos para mantener el control de la glucemia (Behrend *et al.*, 2018).

La glargina y la insulina protamina zinc (PZI) se han propuesto como las insulinas más apropiadas para gatos (Albuquerque *et al.*, 2020), cuyas dosis deben basarse en el peso corporal ideal estimado del paciente y en los niveles de glucosa en sangre. En la mayoría de los casos de diabetes felina, se recomienda una dosis inicial de 0,5 U/kg q 12 h si la glucosa es superior a 360 mg/dL, y 0,25 U/kg/12 h si la glucosa es inferior a 360 mg/dL (Behrend *et al.*, 2018). Se debe tener cuidado en la dosificación inicial ya que el cambio en la dieta puede alterar la ingesta de alimentos y afectar la respuesta terapéutica a la insulina. Las dosis de insulina no deben aumentarse con más frecuencia de 1–2 semanas (Behrend *et al.*, 2018). Para el mantenimiento, la dosis que se suele requerir es de aproximadamente 0,5 U/kg/inyección, con un rango de 0,2-0,8 U/Kg (Nelson y Couto, 2020).

- **Detemir** (recombinante humano U-100) es una insulina de acción prolongada que se puede utilizar tanto en perros como en gatos. Es una insulina análoga humana que es capaz de unirse a la albúmina con alta afinidad en los espacios subcutáneo e intravascular, prolongando la absorción de la insulina. Esta absorción prolongada le da una duración de acción larga, constante y con menos variabilidad en la actividad biológica. Es similar a la glargina, sin embargo, los gatos que reciben detemir requieren una dosis máxima media más baja (1,75 U por gato de detemir frente a 2,5 U por gato de glargina) (Behrend *et al.*, 2018).
- **Lenta** (suspensión de insulina de zinc porcina U-40). Es una insulina de acción intermedia aprobada para perros y gatos, aunque en los segundos se usa menos (Behrend *et al.*, 2018).

La duración y el efecto de estos tipos de insulina son inversamente proporcionales, siendo las de mayor duración y menor efecto la Insulina glargina y detemir, seguidas de la insulina protamina zinc y lenta. La elección se hace en base a las necesidades de cada paciente ya que la respuesta en gatos es muy impredecible. Generalmente se inicia el tratamiento con glargina o recombinante humana PZI ya que en gatos es habitual que la duración de la insulina sea corta en todas las preparaciones. En la práctica se usa la curva de glucemia para valorar los efectos de la insulina y así poder elegir el tipo adecuado (Nelson y Couto, 2020):

- El efecto de la insulina dura **menos de 10 horas**: Cambiar a una **insulina de más larga acción cada 12 horas**.

- El **efecto** de la insulina dura **entre 10 y 14 horas**: Determinar la **fructosamina** sérica y en caso de que sea **mayor a 500 $\mu\text{mol/L}$** , **considerar el efecto de SomogyiSomogyi*** (explicado en la pag. 30) y la **subdosificación de insulina**. En caso de que sea menor a 450 $\mu\text{mol/L}$ dejar la misma pauta.
- El **efecto** dura **más de 14 horas**: Cambiar a una **insulina de más corta acción cada 12 horas** o a una insulina de más **larga acción cada 24 horas** o **disminuir la segunda dosis** de insulina administrada.

En cualquier caso, es muy importante evitar la hipoglucemia sintomática que se puede dar por el solapamiento en los rangos de dosis de insulina. Es común con insulinas de duración prolongada que se administran dos veces al día y se puede minimizar utilizando dosis en los rangos inferiores cuando se comienza el tratamiento (Nelson y Couto, 2020).

La insulina por tanto, tiene un efecto hipoglucemiante (Nelson y Couto 2020) que, al disminuir la glucemia por debajo del umbral renal de reabsorción, hace que desaparezca la glucosuria. Como no se excreta la glucosa en la orina desaparece la diuresis osmótica y la consecuente pérdida excesiva de agua por orina (poliuria) y los pacientes dejan de tener polidipsia compensatoria. Al tener disponibilidad de energía en forma de glucosa, los pacientes dejan de perder peso y se previenen las complicaciones como la neuropatía diabética cetoacidosis diabética y los síntomas que provoca, como letargo, apatía, deshidratación... (Silvestri, 2019; Fernández *et al.*, 2022).

6.5.3. Agentes terapéuticos no insulínicos para gatos/ Hipoglucemiantes orales

Los hipoglucemiantes son hormonas gastrointestinales que se liberan en respuesta a la ingestión de alimento y aumentan la secreción de insulina dependiente de glucosa al incrementar la secreción pancreática. Además, mejoran la sensibilidad de los tejidos a la insulina, o disminuyen la absorción intestinal de la glucosa postprandial (Nelson y Couto, 2020). Inhiben la secreción de glucagón, ralentizan el vaciamiento gástrico, inducen saciedad y promueven la pérdida de peso (Nelson y Couto, 2020).

- **Sulfonilureas**: Promueven la secreción de insulina por el páncreas. Un ejemplo sería la glipizida. La glipizida oral se ha utilizado con éxito en gatos con DM informando beneficios en aproximadamente el 40 % ellos. Por otro lado, existe la preocupación de que pueda contribuir a la progresión de la DM y la amiloidosis pancreática, además de los efectos adversos que se pueden derivar (colestasis, hipoglucemia y vómitos) (Behrend *et al.*, 2018). Por este motivo solo se suele recomendar en gatos como tratamiento alternativo para los propietarios que rechazan el uso de insulina (Couto, 2020), y solo con terapia dietética

concurrente. La dosis inicial es de 2,5 mg/gato por vía oral cada 12 horas y no se usan como coterapia con insulina (Behrend *et al.*, 2018).

- **Inhibidores de la alfa-glucosidasa:** Un ejemplo sería la acarbosa. Se utilizan para inhibir la absorción intestinal de glucosa y reducir la hiperglucemia posprandial. Han demostrado ser efectivos en gatos junto al tratamiento con insulina y una dieta baja en carbohidratos (Behrend *et al.*, 2018). La dosis recomendada es de 12,5 a 25 mg por gato junto con la comida cada 12 horas (Vademécum Veterinario, 2013).
- **Incretinas como el GLP-1 (péptido similar al glucagón 1):** Son hormonas metabólicas o gastrointestinales que se pueden utilizar en perros y gatos (Behrend *et al.*, 2018). Usándolas en gatos diabéticos recién diagnosticados junto con insulina glargina y dieta baja en carbohidratos, se obtiene una remisión diabética o buen control de la enfermedad en el 49-85 %. (Nelson y Couto, 2020). En animales sanos y gatos potencialmente diabéticos, aumenta la secreción de insulina. También protege a las células β del daño oxidativo y tóxico y promueve la expansión de la población de células β y funciona para ayudar a retrasar el vaciado gástrico y aumentar la saciedad. La mejora del control de la diabetes se produce a través de la supresión del glucagón (Behrend *et al.*, 2018). No hay una dosis establecida para gatos ya que no está comercializado para la especie felina, pero algunos estudios donde se usan análogos de la GLP-1 (exenatida de acción prolongada), demuestran que no solo son efectivos para la remisión diabética, sino que también son seguros, no provocan aumento de peso ni estimulan la secreción de insulina (Nelson y Couto, 2020).

6.6. Monitorización de la diabetes

Las opciones de monitoreo incluyen el rendimiento de las curvas de glucosa en sangre, el monitoreo de la glucosa en la orina, la medición de la fructosamina y la evaluación de los signos clínicos y el peso. En los gatos, ningún parámetro de monitorización único se correlaciona mejor con el nivel de control clínico identificado (Behrend *et al.*, 2018). Según un estudio mediante encuestas a los propietarios, los métodos preferidos para monitorear el control de la diabetes en el hogar fueron evaluar el comportamiento general, el apetito y la sed de su gato (más del 89 % de los encuestados), seguido del peso corporal (75 %) y medición de glucosa en casa (71 %) (Albuquerque *et al.*, 2020).

Las técnicas para monitorizar el control de la diabetes son:

6.6.1. Historia clínica y examen físico:

Los parámetros iniciales más importantes para valorar el control de la glucemia son las opiniones subjetivas del propietario sobre la gravedad de los síntomas clínicos y del estado general de salud de su mascota, hallazgos del examen físico y la estabilidad del peso (Nelson y Couto, 2020). Es de gran

interés que los propietarios lleven un registro diario del apetito, la dosis de insulina administrada y la observación de la sed. La cantidad de agua consumida en 24 h es uno de los parámetros considerados como el indicador más útil y práctico del control clínico. En la monitorización, los signos clínicos se antepone a todo lo demás ya que cuando hay ausencia de estos y el peso corporal es estable o aumentando, es probable que la DM esté bien controlada. De todos modos, el control no debe basarse únicamente en las observaciones del propietario (Behrend *et al.*, 2018).

6.6.2. Determinación de la glucemia:

Medición puntual para detectar hipoglucemias (sobredosis de insulina). Si se detecta un aumento en las concentraciones de glucosa no confirma un mal control de la glucemia. Puede darse por otras causas como estrés o excitación y por ello deberían medirse los niveles de fructosamina (Nelson y Couto, 2020).

6.6.3. Fructosamina sérica:

Su velocidad de formación es proporcional al nivel promedio de glucosa en sangre, por lo que cuanto mayor sea la concentración promedio de glucosa en sangre a lo largo del tiempo, mayor debería ser la concentración de fructosamina. Se ve afectada por la vida media de la albúmina y refleja el control glucémico durante las 1 a 2 semanas anteriores (Behrend *et al.*, 2018). No está afectada por cambios agudos de glucosa en sangre como en la inducida por estrés, pero sí puede verse afectada por enfermedades concurrentes (hipoalbuminemia, hipoproteinemia, hipertrigliceridemia, hipertiroidismo, hipotiroidismo, azotemia...). Se puede usar para el control rutinario, para descartar hiperglucemia por estrés y cuando existan discrepancias entre el examen clínico y las concentraciones de glucosa seriadas. El rango normal es de 190-365 $\mu\text{mol/L}$. Si después del tratamiento la fructosamina no varía o está aumentada, es que el tratamiento no mejora el control de la glucemia y hay que llevar a cabo otros cambios y volver a medirla 2-3 semanas posteriores (Nelson y Couto, 2020).

6.6.4. Monitorización de glucosa en orina:

Las mediciones de glucosa en orina pueden ser útiles de manera semanal para ayudar en el control de la DM, aunque no se recomienda confiar únicamente en las mediciones de glucosa en orina (Behrend *et al.*, 2018). Cuando los resultados dan glucosuria persistente noche y día, sugieren que el control diabético no es adecuado (Nelson y Couto, 2020). Por otro lado, cuando las lecturas de glucosa en orina son constantemente negativas pueden indicar que las dosis de insulina son excesivas. Sin embargo, que sea negativa sólo significa que la glucosa está por debajo del umbral

renal, por eso no se puede usar como única monitorización. Para saberlo es necesaria la medición de la glucemia (Behrend *et al.*, 2018).

6.6.5. Curva de glucosa

La curva de la glucosa es una herramienta de monitorización que consiste en la determinación de la glucemia cada 2 horas, durante 12 horas, manteniendo en régimen habitual de alimentación y de inyecciones de insulina (Pérez Alenza, 2013). Se usa para realizar los ajustes oportunos a la terapia con insulina (Nelson y Couto, 2020) y según un estudio realizado por Suchowersky y colaboradores (2021), se recomienda la determinación de la glucosa en sangre entera mediante glucómetro, al ser más precisa respecto a resultados obtenidos por bioquímica en plasma o suero. Los sitios de recolección de sangre comúnmente utilizados son la oreja, las encías, las almohadillas de los pies que no soportan peso o las almohadillas accesorias, o el callo del codo (Behrend *et al.*, 2018).

En el tratamiento con insulina, las complicaciones más frecuentes en el gato diabético son la hipoglucemia recurrente y la remisión diabética; la valoración incorrecta del control de la glucemia debida a la hiperglucemia de estrés, sobredosis de insulina, corta duración de los efectos de las insulinas y la resistencia a la insulina por enfermedades concurrentes. Para evaluar los problemas subyacentes es necesario realizar una curva de glucosa completa (Nelson y Couto, 2020) y gracias a esta se puede determinar:

- **La cantidad de glucosa preinsulina y la efectividad de la insulina en la reducción de la glucosa:** Esto siempre debe interpretarse junto con la dosis administrada y si la insulina no es efectiva, se debe considerar la posibilidad de una mala técnica de manejo o de la administración, una dosis insuficiente, una mala absorción y resistencia a la insulina (si se emplean altas dosis de insulina) (Pérez Alenza, 2013; Knies, Teske y Kooistra, 2022).
- **La duración del efecto/acción de la insulina:** Es el tiempo que transcurre desde la administración de insulina hasta que la glucemia vuelve a elevarse por encima de 250 mg/dL. Los niveles de glucemia deben permanecer entre 100 y 280 mg/dL al menos 80-90 % (**Figura 3A**) del intervalo entre 2 inyecciones de insulina. Si la acción de insulina no dura más de 11-12 horas (**Figura 3B**), se debe cambiar a una insulina de acción más prolongada, o administrarla cada 8 horas (Pérez Alenza, 2013; Knies, Teske y Kooistra, 2022).
- **Hipoglucemia clínicamente indetectable (Knies, Teske y Kooistra, 2022).** Esta complicación se puede dar después de un incremento brusco de la dosis de insulina, después de una mejora brusca de la resistencia a la insulina, cuando se produce una duración excesiva de la acción de la insulina en gatos tratados con dos dosis al día con insulinas de larga acción, después de un período prolongado de inapetencia y en gatos tratados con insulina que

entran en remisión de la diabetes (Nelson y Couto, 2020). Si en algún momento se detectan niveles de glucosa inferiores a 100 mg/dL, se debe determinar la glucemia cada hora, con el fin de detectar una hipoglucemia (Pérez Alenza, 2013) y en ese caso disminuir la dosis de insulina antes de que se desarrollen signos clínicos (Behrend *et al*, 2018).

- **La presencia del efecto de Somogyi:** Este fenómeno se refiere a la hipoglucemia seguida de hiperglucemia marcada. Se da como resultado de una respuesta fisiológica cuando una dosis de insulina hace que la glucosa sea inferior a 60 mg/dL o cuando la concentración de glucosa disminuye rápidamente. En estos casos, se liberan hormonas contrarreguladoras, que actúan para aumentar la glucosa generando hiperglucemia de forma rápida. Esta además puede ser seguida por un período de resistencia a la insulina. Si se observa este fenómeno se debe disminuir la dosis de insulina (Behrend *et al.*, 2018).
- **El nadir de glucosa y el grado de fluctuación de esta:** El nadir es el punto en que la glucosa en sangre es más baja. El rango ideal en gatos se encuentra entre 80 y 150 mg/dL y a glucosa más alta debe estar cerca 300 mg/dL (Behrend *et al*, 2018). Si el nadir de glucosa está por debajo de 100 mg/dL (**Figura 4A**), se corre el riesgo de provocar el efecto Somogyi y para evitarlo, la dosis de insulina debe reducirse, comenzando nuevamente la regulación a una dosis conservadora. Si el nadir de glucosa permanece por encima de 150 mg/ dL (**Figura 4B**), debemos incrementar la dosis de insulina (Pérez Alenza, 2013).

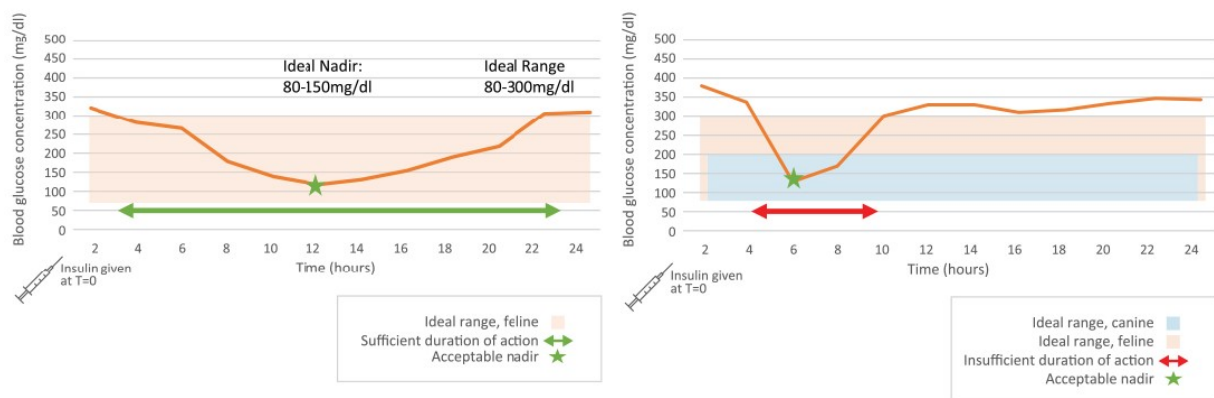


Figura 3 (Izquierda A, Derecha B): A: Curva de glucosa óptima en la especie felina. B: Curva de glucosa con nadir dentro del rango y glucemias dentro de rango solo durante 6 horas (duración del efecto de la insulina insuficiente) (American Animal Hospital Association, 2018).

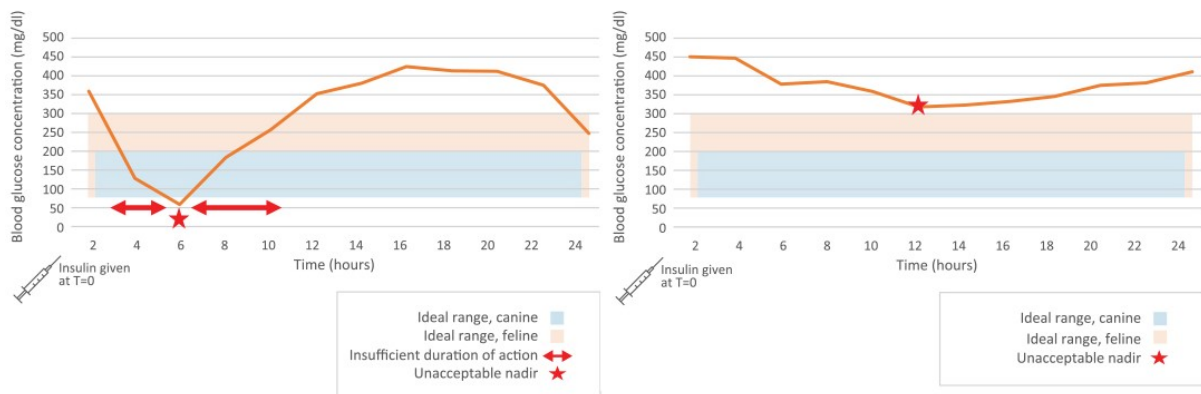


Figura 4 (Izquierda A, Derecha B). A: Hiperglucemia inducida por hipoglucemia (Efecto de Somogyi) con nadir por debajo del rango óptimo (<80 mg/dL). B: Curva de glucosa con nadir por encima del rango óptimo (>150 mg/dL) por hiperglucemia persistente (American Animal Hospital Association, 2018).

Con todo lo descrito se recomienda realizar las curvas de glucosa en las siguientes situaciones:

- 1) **Durante el control inicial:** En un gato recién diagnosticado inicialmente se recomienda realizar una curva de glucemia abreviada, midiendo la glucemia en el momento de inyección de la insulina y 3 o 4 veces más durante el día para asegurarnos de que no hay hipoglucemia y que el animal puede irse a casa tratado por el propietario. A la semana se revisa al paciente basándonos en la percepción del propietario sobre la respuesta al tratamiento (Nelson y Couto, 2020).
- 2) **Después de la primera dosis de un nuevo tipo de insulina** (Behrend *et al.*, 2018)
- 3) **Entre 7 y 14 días después de un cambio de dosis de insulina** (Behrend *et al.*, 2018)
- 4) **Al menos cada 3 meses incluso en diabéticos bien controlados** (Behrend *et al.*, 2018)
- 5) **Cada vez que recurran los signos clínicos en un paciente controlado** (Behrend *et al.*, 2018)
- 6) **Cuando se sospecha hipoglucemia** (Behrend *et al.*, 2018)

Las curvas de glucosa no son perfectas y siempre deben interpretarse teniendo en cuenta los signos clínicos ya que pueden variar de un día a otro y verse afectadas por la desviación de la rutina normal del paciente (Behrend *et al.*, 2018). Además, antes de interpretar una curva debemos asegurarnos de que el gato ha ingerido su ración de alimento, se le ha administrado correctamente la insulina y el estrés no ha sido muy elevado. Las hormonas del estrés provocan un efecto antagonista a la acción de la insulina y pueden dar lugar a una falsa impresión de resistencia a la insulina, y la pérdida de apetito puede dar lugar a una infravaloración de las necesidades de insulina del paciente (Pérez Alenza, 2013). Por todo esto, la realización de curvas de glucosa en casa es muy recomendable y sobre todo en gatos por la posibilidad de hiperglucemia por estrés que pueden presentar en el entorno hospitalario (Behrend *et al.*, 2018). En casa los animales están menos estresados, comen mejor y son más fiables, por lo que son más recomendables que las realizadas en el hospital (Pérez

Alenza, 2013). En la actualidad, también existen dispositivos de monitorización subcutánea que eliminan el factor estresante asociado a la extracción de sangre para el análisis (Del Baldo *et al.*, 2020).

6.6.6. Sistemas de monitorización continua de la glucosa- Freestyle libre

El Freestyle libre es un sistema de monitorización continua de glucosa (CGMS) que consta de un lector y un sensor que se coloca en contacto con la piel. Es un sistema capaz de evaluar las concentraciones de glucosa con alta frecuencia, incluso en tiempo real y sin necesidad de tomar muestras de sangre capilar (Knies, M., Teske, y Kooistra, 2022). El sensor utiliza un pequeño filamento que se inserta debajo de la piel y que mide la glucosa intersticial, proporcionando información casi continua sobre las concentraciones de glucosa, y se puede configurar para que emita una alarma durante los períodos de hipoglucemia (Shoelson, Mahony, y Pavlick, 2021). Se ha informado un uso exitoso tanto en perros como en gatos y parecen ser precisos. Los sensores se colocan fácilmente en la pared torácica dorsolateral o entre los hombros en el dorso (**Figura 5**), y generalmente no es necesaria la sedación (Behrend *et al.*, 2018; Knies, Teske y Kooistra, 2022).

Los inconvenientes según algunos estudios son el desprendimiento temprano del dispositivo (el más frecuente con aproximadamente 26 % de los casos), la presencia de irritación en la piel al extraer el dispositivo y el fallo del sensor antes del final del período de monitoreo, aunque la mayoría de las complicaciones reportadas son leves y no requieren tratamiento adicional (Shoelson, Mahony, y Pavlick, 2021; Knies, M., Teske, y Kooistra, 2022). Aun así, se considera de gran facilidad y utilidad para los propietarios para evaluar la terapia de DM, identificar hipoglucemia clínicamente indetectable y para determinar la glucosa preinsulina, el nadir de glucosa, la duración del efecto de la insulina, el grado de fluctuación de la glucosa y la presencia del fenómeno de Somogyi (Knies, Teske y Kooistra, 2022).

Como conclusiones, FreeStyle Libre proporciona estimaciones clínicamente precisas de las concentraciones de glucosa en sangre. Como el sensor también es fácil y casi indoloro de colocar, se tolera bien, tiene buena compatibilidad con la piel y es fácil de usar y por ello es un dispositivo útil para evaluar el control glucémico en gatos diabéticos (Knies, Teske, y Kooistra, 2022)



Figura 5: Colocación del sistema de monitorización de glucosa flash sobre a cara dorsolateral izquierda del tórax de un gato doméstico (Shoelson, Mahony, y Pavlick, 2021).

6.7. Pronóstico

El pronóstico de los gatos afectados puede ser bueno cuando la enfermedad se maneja bien, pero el manejo clínico presenta desafíos, tanto para el equipo veterinario como para el propietario (Sparkles *et al.*, 2015), de quien depende en gran medida, al ser el responsable de administrar el tratamiento al animal, por lo que la educación al dueño es una parte muy importante en esta patología (Fracassi, 2017). Los estudios han demostrado tiempos medios de supervivencia de entre 13 y 29 meses, con tiempos de supervivencia más largos en gatos mejor estabilizados, y con muchos gatos muriendo de enfermedades distintas a la DM (Sparkles *et al.*, 2015). Las variables que influyen en el pronóstico también incluyen la respuesta del animal al tratamiento, el grado de regulación de la glucemia, las posibles complicaciones asociadas y las enfermedades concurrentes que puedan agravar la patología, tanto por el aumento de resistencia como por una menor disposición de los propietarios para continuar el tratamiento (Callegari *et al.*, 2013; Fracassi, 2017; Nelson y Couto, 2020).

Según los estudios realizados a 114 gatos con diabetes mellitus recién diagnosticada por Callegari *et al.* (2013), el tiempo medio de supervivencia global fue de 516 días, con un 59 % viviendo más de 1 año y un 46 % más de 2 años. La mayor concentración de creatinina sérica en el momento del diagnóstico se asoció con una disminución del tiempo de supervivencia, con un riesgo de muerte aproximadamente un 5 % mayor por cada aumento de 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ en la concentración sérica, ya que una mayor azotemia se asocia con una progresión más rápida de la disfunción renal. La cetoacidosis diabética, presente en el 34,2 % de los gatos en el momento del diagnóstico, no representó un factor pronóstico ya que el 32 % de los gatos con esta complicación sobrevivieron más de 3 años, por lo que siempre se recomienda continuar su tratamiento. También se informa que la remisión clínica de la diabetes es posible en el 50 % de los casos independientemente de la complicación, y que estos

gatos en remisión tuvieron mayor tiempo de supervivencia en comparación con los gatos en los que no se logró la remisión, asociado a su mejor calidad de vida y menor incidencia de complicaciones (lipidosis hepática, infección del tracto urinario o neuropatía (Callegari *et al.*, 2013).

El tiempo de supervivencia media según los estudios de Nelson y Couto (2020), se encuentra en torno a los 3 años desde que se diagnostica la enfermedad, aunque se considera sesgado ya que los gatos tienen normalmente de 8 a 15 años cuando se diagnostica. También afirman que la mayor tasa de mortalidad se produce en los primeros 6 meses debido a enfermedades concurrentes, pero en gatos jóvenes que sobreviven los primeros 6 meses, pueden vivir fácilmente más de 5 años con el tratamiento adecuado (Nelson y Couto, 2020).

7.CONCLUSIONES

- La diabetes mellitus es una patología con una prevalencia creciente en los últimos años debido a los cambios de hábitos experimentados en la especie, como el hábitat en interiores, los cambios hacia dietas con mayor porcentaje de carbohidratos, menor actividad física, mayor incidencia de obesidad y mayor esperanza de vida.
- El manejo de la DM requiere del compromiso y esfuerzo coordinado del equipo de atención veterinaria y del propietario y por ello, la educación del cliente en cuanto al manejo del gato diabético y la caracterización de los signos clínicos es un componente esencial del plan de tratamiento de la DM.
- El diagnóstico precoz y acertado de otras enfermedades secundarias es muy importante en el caso de los gatos ya que si la resistencia a la insulina se debe por otras enfermedades la sintomatología podría remitir sin el uso de insulina y/o con tratamientos alternativos.
- La fisiopatología de la diabetes mellitus felina es muy similar a la humana por lo que es de gran interés la investigación de marcadores precoces que se usan en personas para el diagnóstico precoz, como las adipocinas.
- La terapia debe ser combinada, incluyendo el control dietético, las mismas rutinas de actividad física y el uso de medicamentos como insulina e hipoglucemiantes en caso de ser necesarios, además de ser individualizado para cada paciente.
- Para la monitorización es importante la combinación de distintas técnicas para eliminar el sesgo de las pruebas únicas y los dispositivos de monitorización continua subcutánea como el sistema “Free Style libre” pueden ser de gran utilidad en el control en casa y para eliminar el factor estresante asociado a las extracciones, que puede afectar a los resultados.

8. CONCLUSIONS

- Diabetes mellitus is a pathology with a growing prevalence in recent years due to the changes in habits experienced in the species, such as the indoor habitat, changes towards diets with a higher percentage of carbohydrates, less physical activity, higher incidence of obesity and longer life expectancy.
- The management of DM requires the commitment and coordinated effort of the veterinary team and the owner, and therefore, client education regarding the management of the diabetic cat and the characterization of clinical signs is an essential component of the treatment plan of DM.
- The early and accurate diagnosis of other secondary diseases is very important in the case of cats, since if insulin resistance is due to other diseases, the symptoms could subside without the use of insulin and/or with alternative treatments.
- The pathophysiology of feline diabetes mellitus is very similar to that of humans, so the investigation of early markers that are used in people for early diagnosis, such as adipokines, is of great interest.
- The therapy must be combined, including dietary control, the same physical activity routines and the use of medications such as insulin and hypoglycemic agents if necessary, in addition to being individualized for each patient.
- For monitoring, the combination of different techniques is important to eliminate the bias of single tests and continuous subcutaneous monitoring devices such as the “Free Style libre” system can be very useful in home control and to eliminate the stressful factor associated with extractions, which may affect the results.

9. VALORACIÓN PERSONAL

La elaboración de este trabajo de fin de grado me ha sido de gran utilidad para aprender y profundizar en una enfermedad muy común en la clínica de pequeños animales en la actualidad como es la diabetes mellitus. Me ha servido para formarme en un tema de gran interés para mí que es la endocrinología felina, y creo que los conocimientos que he adquirido podrán ser útiles de cara mi futuro laboral. Además, me ha ayudado a repasar ciertos temas de fisiología y a investigar sobre las diferentes técnicas novedosas de diagnóstico, monitorización y tratamiento de esta enfermedad, tomando conciencia de que son muy similares a las prácticas que se realizan en medicina humana y a ver esta como una gran herramienta en la investigación de enfermedades en otras especies. Por

otro lado, he podido coger destreza a la hora de usar bases de datos de información, recopilar información de calidad, estructurarla, redactarla y a sintetizar aquello importante para los objetivos del trabajo, además de coger práctica con la gestión de la bibliografía.

Por último, quiero agradecer a mi tutor Javier Miana Mena por la gran dedicación y ayuda que me ha aportado en este trabajo, a la gente que me ha apoyado y que he tenido la suerte de conocer en esta facultad y a los profesores que no se han limitado a enseñarnos la materia y nos han acompañado y dado ilusión por la profesión veterinaria.

10. BILIOGRAFÍA

- ❖ Albuquerque, C. S., Bauman, B. L., Rzeznitzeck, J., Caney, S. M., y Gunn-Moore, D. A. (2020). "Priorities on treatment and monitoring of diabetic cats from the owners' points of view". *Journal of feline medicine and surgery*, 22(6), pp. 506-513. DOI: [10.1177/1098612X19858154](https://doi.org/10.1177/1098612X19858154)
- ❖ Al-Ghazlat, S. A., Langston, C. E., Greco, D. S., Reine, N. J., May, S. N., y Shofer, F. S. (2011). "The prevalence of microalbuminuria and proteinuria in cats with diabetes mellitus". *Topics in companion animal medicine*, 26(3), pp. 154-157. DOI: [10.1053/j.tcam.2011.04.005](https://doi.org/10.1053/j.tcam.2011.04.005)
- ❖ American Animal Hospital Association. (2018). Interpreting glucose curves. American Animal Hospital Association. Disponible en: [Interpreting glucose curves \(aaha.org\)](https://www.aaha.org/interpreting-glucose-curves) [Consultado 22-06-2023]
- ❖ Behrend, E., Holford, A., Lathan, P., Rucinsky, R., y Schulman, R. (2018). "2018 AAHA diabetes management guidelines for dogs and cats". *Journal of the American Animal Hospital Association*, 54(1), pp. 1-21. DOI: [10.5326/JAAHA-MS-6822](https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6822)
- ❖ Callegari, C., Mercuriali, E., Hafner, M., Coppola, L. M., Guazzetti, S., Lutz, T. A., ... y Zini, E. (2013). "Survival time and prognostic factors in cats with newly diagnosed diabetes mellitus: 114 cases (2000–2009)". *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243(1), pp.91-95. DOI: [10.2460/javma.243.1.91](https://doi.org/10.2460/javma.243.1.91)
- ❖ Costa, R.P. (2016). *El papel central del glucagón en la fisiopatología de la diabetes mellitus y sus posibles implicaciones para el desarrollo de nuevas terapias*. Trabajo Fin de Máster. Universidad de Oporto.
- ❖ Del Baldo, F., Canton, C., Testa, S., Swales, H., Drudi, I., Golinelli, S., y Fracassi, F. (2020). "Comparison between a flash glucose monitoring system and a portable blood glucose meter for monitoring dogs with diabetes mellitus". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(6), pp. 2296-2305. DOI: [10.1111/jvim.15930](https://doi.org/10.1111/jvim.15930)
- ❖ Elizondo, D. S. P., Morales, K. P. C., y Fernández, R. V. (2022). "Manejo de la cetoacidosis diabética". *Revista Médica Sinergia*, 7(07). DOI: [10.31434/rms.v7i7.864](https://doi.org/10.31434/rms.v7i7.864)
- ❖ Ettinger S. J., Feldman E. C., Côté E. (2021). *Tratado de medicina interna veterinaria*. (8ª ed., sección XI). Edra.
- ❖ Feldman, E. C., Fracassi, F., y Peterson, M. (2020). *Endocrinología felina*. Grupo Asís Biomedica SL.7
- ❖ Fernández, C. I. J., Pereira, Y. A. M., Chang, A. S. O., Olmedo, S. I. G., y Gaete, M. C. A. (2022). "Fisiopatología y alteraciones clínicas de la diabetes mellitus tipo 2: revisión de literatura". *Nova*, 20(38), pp. 65-103. DOI: [10.22490/24629448.6184](https://doi.org/10.22490/24629448.6184)
- ❖ Ferri, A. C. (2022). *Diabetes felina: relato de caso*. Trabajo Fin de Grado. Universidad Federal de Santa Catarina.
- ❖ Fleeman, L., y Gostelow, R. (2020). "Updates in Feline Diabetes Mellitus and Hypersomatotropism". *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 50(5), pp. 1085–1105. DOI: [10.1016/j.cvsm.2020.06.005](https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.06.005)

- ❖ Forcada, Y., Bournnell, M., Catchpole, B., y Church, D. B. (2021). "A genome-wide association study identifies novel candidate genes for susceptibility to diabetes mellitus in non-obese cats". *Plos one*, 16(12), p.e0259939. DOI:[10.1371/journal.pone.0259939](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259939)
- ❖ Fracassi, F. (2017). "Canine Diabetes Mellitus". En S.J Ettinger et al. (Ed.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Reino Unido: Elsevier, pp. 4280–4305.
- ❖ Gilor C, Niessen SJ, Furrow E, DiBartola SP. (2016) "What's in a Name? Classification of Diabetes Mellitus in Veterinary Medicine and Why It Matters". *J Vet Intern Med.* Jul;30(4), pp. 927-40. DOI: [10.1111/jvim.14357](https://doi.org/10.1111/jvim.14357)
- ❖ González-Mujica, F. (2017). "Mecanismo de acción de la insulina". *Vitae. Academia Biomédica Digital*, 72. Disponible en: https://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_5653.pdf [Consultado 28-06-2023]
- ❖ Herrera, A. A., Soca, P. E. M., Será, C. R., Soler, A. L. M., y Guerra, R. C. O. (2012). "Actualización sobre diabetes mellitus". *Correo Científico Médico*, 16(2). DOI:[10.22490/24629448.6184](https://doi.org/10.22490/24629448.6184)
- ❖ Jané, A. M. (2021). *Fisiopatología de la Diabetes Mellitus en perros*. Anuario Ciencia. Universidad Nacional Autónoma de Honduras.
- ❖ Jumbo, R. F. T., Navia, M. K. A., Avilés, D. A. R., y Rivera, M. K. B. (2020). "Complicaciones agudas de diabetes tipo 2". *Recimundo*, 4(1), pp. 46-57. DOI: [10.26820/recimundo/4](https://doi.org/10.26820/recimundo/4).
- ❖ Kieler, I. N., Osto, M., Hugentobler, L., Puetz, L., Gilbert, M. T. P., Hansen, T., ... y Bjørnvad, C. R. (2019). "Diabetic cats have decreased gut microbial diversity and a lack of butyrate producing bacteria". *Scientific reports*, 9(1), pp.4822. DOI: [10.1038/s41598-019-41195-0](https://doi.org/10.1038/s41598-019-41195-0)
- ❖ Knies, M., Teske, E., y Kooistra, H. (2022). "Evaluation of the FreeStyle Libre, a flash glucose monitoring system, in client-owned cats with diabetes mellitus". *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 24(8), pp. 223-231. DOI:[10.1177/1098612X221104051](https://doi.org/10.1177/1098612X221104051)
- ❖ Miceli, D. D., García, J. D., Amunategui, J. P. R., Pompili, L. A., Más, J., Molina, E. M., y Pignataro, O. P. (2020-2022) "Prevalencia de causas endócrinas de diabetes mellitus secundaria en gatos de Argentina". *RESOLUCION EN TRES PASOS.*, 30. Disponible en: <https://aamefe.org/wp/wp-content/uploads/2022/11/ANUARIO%2022b.pdf#page=30> [Consultado 22-06-2023].
- ❖ Nelson, R. W. (2015). "Canine diabetes mellitus". En: Feldman, E. C., Nelson, R. W., Reusch, C., y Scott-Moncrieff, J. C. *Canine and feline endocrinology*, pp. 213-257. Elsevier health sciences DOI:[10.1016/b978-1-4557-4456-5.00006-7](https://doi.org/10.1016/b978-1-4557-4456-5.00006-7)
- ❖ Nelson, R. W. y Couto, C. G. (2020). *Medicina interna de pequeños animales* (6ª ed.) Edra.
- ❖ Pérez-López, L., Boronat, M., Melián, C., Saavedra, P., Brito-Casillas, Y., y Wägner, A. M. (2019). "Assessment of the association between diabetes mellitus and chronic kidney disease in adult cats". *Journal of veterinary internal medicine*, 33(5), pp. 1921-1925. DOI: [10.1111/jvim.15559](https://doi.org/10.1111/jvim.15559)
- ❖ Pérez López, L. D. C. (2020). *The role of obesity and diabetes in feline chronic kidney disease*. Tesis doctoral internacional. Universidad de las Palmas de Gran Canaria.
- ❖ Reyes, J. A. O., y Plancarte, A. A. (2008). "Bases moleculares de las acciones de la insulina". *Revista de educación bioquímica*, 27(1), pp.9-18. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDREVISTA=yIDARTICULO=37171yIDPUBLICACION=3949> [Consultado 28-06-2023]

- ❖ Rojas, F. R., Arias, A. C., Umaña, D. R., Loría, A. R., y Urhan, A. S. (2018). "Cetoacidosis diabética: Fisiopatología y alteraciones del medio interno". *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*, 12(1). DOI:[10.15517/rmucr.v12i1.34611](https://doi.org/10.15517/rmucr.v12i1.34611)
- ❖ Shoelson, A. M., Mahony, O. M., y Pavlick, M. (2021). "Complications associated with a flash glucose monitoring system in diabetic cats". *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(6), pp. 557-562. DOI:[10.1177/1098612X20965012](https://doi.org/10.1177/1098612X20965012)
- ❖ Sierawska, O., y Niedźwiedzka-Rystwej, P. (2022). "Adipokines as potential biomarkers for type 2 diabetes mellitus in cats". *Frontiers in Immunology*, 13. DOI: [10.3389/fimmu.2022.950049](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.950049)
- ❖ Silvestri, M. A. (2019). *Fisiología del páncreas endócrino*. Disponible en: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/128649> [Consultado 19-06-2023]
- ❖ Sparkes, A. H., Cannon, M., Church, D., Fleeman, L., Harvey, A., Hoenig, M., ... y Rosenberg, D. (2015). "ISFM consensus guidelines on the practical management of diabetes mellitus in cats". *Journal of feline medicine and surgery*, 17(3), pp. 235-250. DOI: [10.1177/1098612X15571880](https://doi.org/10.1177/1098612X15571880)
- ❖ Suchowersky, N. D., Carlson, E. A., Lee, H. P., y Behrend, E. N. (2021). "Comparison of glucose concentrations in canine whole blood, plasma, and serum measured with a veterinary point-of-care glucometer". *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 33(4), pp. 695-702. DOI: [10.1177/10406387211019755](https://doi.org/10.1177/10406387211019755)
- ❖ Vademécum Veterinario online (2013). *Ascarbosa principio activo*.
- ❖ Wernimont, S. M., Radosevich, J., Jackson, M. I., Ephraim, E., Badri, D. V., MacLeay, J. M., ... y Suchodolski, J. S. (2020). "The effects of nutrition on the gastrointestinal microbiome of cats and dogs: impact on health and disease". *Frontiers in Microbiology*, 11, 1266. DOI: [10.3389/fmicb.2020.01266](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01266)
- ❖ Zini, E., Lunardi, F., Zanetti, R., Heller, R. S., Coppola, L. M., Ferro, S., ... y Cavicchioli, L. (2016). "Endocrine pancreas in cats with diabetes mellitus". *Veterinary pathology*, 53(1), pp.136-144. DOI: [10.1177/0300985815591078](https://doi.org/10.1177/0300985815591078)

ANEXO

Tabla 3: Cuadro recopilatorio de las pruebas que se usan en el diagnóstico de diabetes mellitus y de las pruebas necesarias para descartar las enfermedades secundarias causantes de DM. Fuentes: Behrend *et al* 2018; Nelson y Couto 2020; Sierawska y Niedźwiedzka-Rystwej, 2022)

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	RESULTADOS EN DM NO COMPLICADA	RESULTADOS EN DM COMPLICADA CON OTRAS ENFERMEDADES
MEDICIÓN DE LA GLUCOSA	> 125 mg/dL	
URIANÁLISIS	Glucosa +, posible cetonuria, proteinuria y bacteriuria Densidad urinaria > 1025g/mL	
MEDICIÓN FRUCTOSAMINA (Descartar hiperglucemia por estrés)	> 365 μmol/L	
HEMOGRAMA COMPLETO	Normal	Infección: Leucocitosis neutrofílica, neutrófilos tóxicos
PERFIL BIOQUÍMICO SÉRICO	Hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, actividad alanina aminotransferasa (ALT) y fosfatasa alcalina (FA) aumentadas (< 500 UI /L normalmente)	Hiperlipidemia: Concentraciones séricas de triglicéridos en ayuno
ECOGRAFÍA ABDOMINAL	Posible hepatomegalia	Pancreatitis: Se puede observar la pancreatitis o una masa pancreática Hiperadrenocorticismo: Posible adrenomegalia o masa adrenal
TC y RESONANCIA MAGNÉTICA		Hipersomatotropismo/acromegalia: Masa hipofisaria
PRUEBAS AUXILIARES		<p>Pancreatitis:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Lipasa pancreática felina específica en suero(fPL) normal o ↑ ○ Lipasa sérica normal o ↑ ○ Inmunoreacción a sustancias similares a la tripsina en suero normal o ↑ <p>Insuficiencia pancreática exocrina: Inmunoreacción a sustancias similares a la tripsina en suero baja</p> <p>Hipertiroidismo: T4 total por encima del rango normal > (0,6-2,6 ng/dL)</p> <p>Hipersomatotropismo/acromegalia</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ↑ Concentración plasmática de Somatotropina (Hormona del crecimiento) ○ ↑ Concentración plasmática del Factor de crecimiento similar a la insulina tipo I <p>Hiperadrenocorticismo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ ↑ Cociente Cortisol/ Creatinina en orina ○ Prueba de la supresión con dexametasona positiva ○ Prueba de estimulación con corticotropina positiva

Tabla 4: Cuadro resumen de las pautas de tratamiento. Fuente: Vademécum veterinario, 2013; Behrend *et al.*, 2018; Albuquerque *et al.*, 2020; Nelson y Couto, 2020; Wernimont *et al.*, 2020)

TERAPIA DIETÉTICA	
CORRECCIÓN DE LA OBESIDAD	<ul style="list-style-type: none"> → Controlar a diario la ingesta calórica manteniendo los mismos horarios → Aumentar el ejercicio diario (Rutinas siempre iguales)
DIETA RICA EN PROTEÍNAS Y CON BAJO CONTENIDO ENHIDRATOS DE CARBONO (< 12 % EM)	Dietas comerciales: <ul style="list-style-type: none"> ○ Purina DM ○ Dieta de prescripción Hill's MD ○ Royal Canin Diabético
SUMINISTRO DE RACIONES	<ul style="list-style-type: none"> → Administración insulina q 12 h: Suministrar la mitad de la ración diaria (½ calorías) en el momento de cada inyección → Administración de insulina q 24 h: Suministrar media ración en el momento de la inyección y la otra media después de 6-10 h <p><i>*Es preferible ofrecer la comida antes de administrar la insulina para asegurar que el animal se come la ración para evitar posibles hipoglucemias.</i></p>
SUPLEMENTACIÓN DE LA DIETA CON PROBIÓTICOS	
TERAPIA INSULÍNICA	
INICIO DEL TRATAMIENTO	Insulina de larga duración (Glargina o PZI) <ul style="list-style-type: none"> ○ Dosis si la glucosa es > 360 mg/dL: 0,5 U/Kg q 12 h (basado en el peso ideal) ○ Dosis si la glucosa es < 360 mg/d: 0,25 U/Kg q 12 h (basado en el peso ideal)
AJUSTE DE LA TERAPIA	INSULINA INICIAL NO EFECTIVA PARA DISMINUIR LA GLUCEMIA <ul style="list-style-type: none"> → Si la Fructosamina > 500 µmol/L ○ Se está administrando < 1U/Kg de insulina: Aumentar dosis de insulina y reevaluar en 7-14 días ○ Se está administrando > 1U/Kg de insulina: Considerar subdosificación de insulina, Efecto de Somogyi y otras causas de ineficiencia → Si la Fructosamina < 450 µmol/L: Considerar hiperglucemia por estrés o efecto de Somogyi
	INSULINA INICIAL EFECTIVA PARA DISMINUIR LA GLUCEMIA <ul style="list-style-type: none"> → Si el Nadir de la Glucosa <80mg/dL: Disminuir la dosis de insulina y reevaluar en 7-14 días → Si el nadir de la Glucosa es 80-130 mg/dL: Miramos la duración del efecto de la insulina <ul style="list-style-type: none"> ○ < de 10 horas: Cambiar a una insulina de más larga acción cada 12 horas. ○ 10 - 14 horas: Determinar la fructosamina sérica y en caso de que sea mayor a 500 µmol/L, considerar el efecto de Somogy* y la subdosificación de insulina. En caso de que sea menor a 450 µmol/L dejar la misma pauta ○ > de 14 horas: Cambiar a una insulina de más corta acción cada 12 horas o a una insulina de más larga acción cada 24 horas o disminuir la dosis de insulina de la tarde → Si el nadir de la Glucosa es >130 mg/dL: Aumentar dosis de insulina y reevaluar en 7-14 días
TERAPIA CON HIPOGLUCEMIANTES ORALES	
<i>Solo se recomiendan en gatos cuyos propietarios descartan el tratamiento insulínico</i>	
SULFONILUREAS (Gilpizida)	Dosis: 0,25-0,5 mg/kg/12h VO con la comida La dosis inicial suele ser de 2,5mg/gato/12h SIEMPRE CON LA COMIDA Y NO SE USAN COMO COTERAPIA CON LA INSULINA
INHOBODORES DE LA α-GLUCOSIDASA (Ascarbosa)	Dosis recomendada: 12,5-25 mg/gato/12 horas
INCRETINAS (GLP-1)	Algunos estudios demuestran su efectividad en gatos, pero falta investigación y no hay dosis establecida para ellos

Tabla 5. Cuadro resumen de la monitorización del paciente y actuación según los resultados de las pruebas. Fuente: (Pérez Alenza, 2013, Sparkles *et al*, 2015; Behrend *et al.*, 2018; Nelson y Couto, 2020)

MONITORIZACIÓN EN CASA POR EL PROPIETARIO	
<ul style="list-style-type: none"> → Valorar el bienestar general del gato: Comportamiento y nivel de actividad. Si ↑ o ↓ reevaluar el control glucémico (RCG)* → Medir la ingesta diaria de agua: Si ↑ o es >a 100 mL/Kg RCG → Evaluar la producción diaria de orina: Pesar la bandeja antes y después de orinar o de forma subjetiva valorando la cantidad de orina en la arena. Si ↑ RCG → Evaluar la cantidad de alimentos ingeridos: Si ↑ o ↓ RCG → Correcta administración de insulina: Misma hora y dosis → Puntuación semanal del peso corporal y de la condición corporal: Si varía siguiendo las mismas pautas de alimentación y ejercicio físico RCG → Medición de la glucosa en orina: Se recomienda 1 vez a la semana. Si hay glucosuria persistente o falta de glucosa en orina persistente RCG → Medición de cetonas en orina: Si hay presencia RCG → Medición de glucosa en sangre: Al principio del tratamiento se hace semanalmente y cuando se estabiliza cada 3-4 semanas. Si es > a 125 mg/dL de forma persistente RCG <p><i>* Para realizar un buen seguimiento en casa es de gran utilidad una tabla con estos parámetros para rellenar diariamente</i></p>	
SEGUIMIENTO EN CLÍNICA	
EN CASO DE QUE NO HAYA SIGNOS CLÍNICOS Y LOS RESULTADOS INDIQUEN UN BUEN CONTROL GLUCÉMICO	EN CASO DE SIGNOS CLÍNICOS O RESULTADOS INDIQUEN UN MAL CONTROL RCG*
<p><i>*Inicialmente evaluaciones frecuentes dependiendo de la respuesta al tratamiento. Aproximadamente cada mes, llegando a evaluar cada 1-4 meses</i></p> <ul style="list-style-type: none"> → Interpretación de la tabla diario del propietario → Valoración peso y condición corporal. → Exploración física general → Medición de la glucosa → Medición de fructosamina sérica ○ <350 μmol/l: Excelente control glucémico/sobredosis de insulina/remisión ○ 350–450 μmol/l: Buen control glucémico ○ 450–550 μmol/l: Control glucémico moderado ○ >550 μmol/l: Mal control glucémico → Curva de glucosa si esta no se mide recurrentemente en casa <p><i>Si existe alguna alteración RCG *</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> → Curva de glucosa (GS) y ajuste terapéutico ○ Si la GS preinsulina es < 80 mg/dl: Suspender la insulina; si la glucosa aumenta apreciablemente más tarde, administrar aproximadamente 30-50 % de la dosis anterior ○ Si la GS preinsulina es 80 – 142 mg/dl: Reducir la insulina en al menos 0,5 U/gato cada 12 h ○ Nadir de GS en sangre < 80 mg/dl: Reducir la insulina en 0,5–1,0 U/gato cada 12 h si recibe 0,5–3,0 U/gato cada 12 h o reducir en un 25– 50 % si recibe una dosis de insulina más alta ○ Nadir de GS en sangre >144 mg/dl: Aumentar la insulina en 0,5–1,0 U/gato cada 12 h ○ Nadir de GS 80-130mg/dl: Valorar la duración de la insulina y cambiar si es necesario (Si dura < de 10h cambio a insulina de más larga acción cada 12 h, Si dura > de 14h cambio a insulina de más corta acción cada 12h o de más larga acción cada 24 h) <p><i>*Se considera de gran utilidad el uso de sistemas de monitoreo continuo de la glucosa para evitar el factor estresante de las mediciones puntuales de glucosa y en gatos de difícil manejo</i></p>