

# Actualización en el manejo de la diabetes mellitus

MSC, M.V. Katia Barão Corgozinho en LIBRO DE MEDICINA FELINA PRACTICA, MINOVICH,F, PALUDI,A: 3º EDICION, MULTIMEDICA 2011

## Introducción

La diabetes mellitus es una endocrinopatía común en gatos, afectando frecuentemente animales de media edad y gerontes, machos y obesos. Aproximadamente 80 a 90 % de los gatos diabéticos tienen diabetes no dependiente de la insulina, caracterizada por la disminución de la secreción de insulina combinada con la reducción de su acción por pérdida del número de receptores o por pérdida de afinidad de los receptores. Una pequeña incidencia de gatos tienen otros tipos de diabetes caracterizadas por enfermedades que destruyen las células  $\beta$ -pancreáticas como pancreatitis y neoplasia o por enfermedades que causan resistencia a la insulina como la acromegalia. La aplicación de medicamentos como los corticoides y progestágenos pueden llevar a diabetes no dependiente de insulina o causar hiperglicemia en gatos que poseen producción de insulina disminuida.

## Etiología

La diabetes no dependiente de insulina ocurre cuando hay falta en la producción de insulina por las células  $\beta$ -pancreáticas resultando en producción insuficiente para mantener la normoglicemia. El estímulo crónico para la producción de insulina es causado por la resistencia a la insulina y lleva a agotamiento y pérdida de la función de las células B por daño oxidativo. La resistencia a la insulina lleva a mayor producción de insulina plasmática por el páncreas y puede ocurrir en consecuencia de la obesidad, del genotipo, de la inactividad física, de la presencia de enfermedades, del uso de dietas ricas en carbohidratos y de la administración de drogas como corticoides y progestágenos.

## Glucotoxicidad

La hiperglicemia prolongada lleva a resistencia a la insulina en los tejidos periféricos y suprime la secreción de insulina por las células B pancreáticas, fenómenos denominados glucotoxicidad. En gatos, la supresión de la secreción ocurre dentro de 3 a 7 días después de la hiperglicemia. En el inicio, la supresión de la producción de insulina es reversible, pero después causa pérdida irreversible de las células B pancreáticas, por eso el tratamiento debe ser iniciado rápidamente. Muchos gatos diabéticos no responden a hipoglucemiantes orales y necesitan de insulina para el adecuado control glucémico. El control de la hiperglicemia es importante, pues minimiza la glucotoxicidad, preserva la función de las células B y permite la remisión diabética. La remisión diabética puede ocurrir generalmente dentro de uno a cuatro meses después del inicio de la insulino terapia, aunque hay reportes de hasta un año y dos meses después del inicio del tratamiento.

## Signos clínicos

Los signos observados son poliuria, polidipsia, pérdida de peso y polifagia y son inespecíficos para animales diabéticos, pues otras enfermedades como hipertiroidismo, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad renal pueden llevar a esos mismos signos clínicos. Gatos que presentan neuropatía diabética pueden presentar posición plantígrada o palmígrada y dolor a la palpación de las extremidades. En casos de diabetes descompensada o cetoacidosis diabética, se observa presencia de letargia, anorexia y postración.

## Diagnóstico

La historia y anamnesis revelan pérdida de peso, polifagia, polidipsia y poliuria, pero no son signos específicos para la diabetes mellitus. La ingesta de agua de un gato normal varía entre 60 a 100 ml/kg en el período de 24 horas, pero si el gato consume dieta húmeda el valor disminuye a 20 ml/kg/día. El aumento de la ingesta de esa cantidad de agua sugiere la presencia de diabetes.

El examen clínico no puede confirmar la diabetes. Puede observarse deshidratación, pelaje mal cuidado y pérdida de masa muscular que son específicos.

La glucemia en gatos normales generalmente está por debajo de 171 mg/dl, pero la contención del gato para la recolección de sangre lleva a estrés pudiendo la glucemia alcanzar valores superiores a 288 mg/dL. Por eso, es importante recolectar una nueva muestra de sangre algunas horas después de la primera medición para evaluar si la hiperglicemia es persistente o transitoria. Gatos enfermos no diabéticos pueden tener la glucemia excediendo 360 mg/dL y/o presentar glucosuria. No hay necesidad de la realización de ayuno para evaluar la glucemia del gato que se alimenta de ración debido a la falta de hiperglicemia postprandial y porque la glucemia del gato por la mañana se mantiene en niveles semejantes con o sin ayuno nocturno. Evaluando la glucemia de diez gatos saludables sin estar en ayuno, se observó que la glucemia varió de 58 a 97 mg/dL, no pasando los 100 mg/dL.

La glucosuria estará presente cuando la glucemia pase el límite de excreción renal (> 288 mg/dL). Pero, lesiones en los túbulos renales proximales y hemorragia del tracto urinario inferior pueden llevar a glucosuria. La presencia de piuria, hematuria, bacteriuria y proteinuria indican infección bacteriana urinaria, que puede ocurrir en pacientes diabéticos debido a la menor resistencia a la infección y la presencia de glucosa en la orina para el metabolismo bacteriano.

La fructosamina es el resultado de la reacción no enzimática, irreversible e independiente de la insulina entre la glucosa y las proteínas plasmáticas. La glicosilación es directamente afectada por la concentración de glucosa sanguínea y las proteínas plasmáticas. La glicosilación es directamente afectada por la concentración de glucosa sanguínea y por la concentración de proteína, especialmente la de albúmina. La fructosamina puede ser útil en el diagnóstico principalmente cuando los signos clínicos típicos de diabetes no han sido observados, pero se puede tener resultados falso – positivos y falso- negativos.

La hemoglobina glicosilada (HG) es oriunda de la reacción irreversible, no enzimática, independiente de la insulina, entre la glucosa y la hemoglobina. La glicosilación es directamente afectada por la concentración de glucosa sanguínea y la concentración de eritrocitos.

Los test usados en humanos para la diferenciación entre diabetes dependiente de insulina de la no dependiente, como el test de tolerancia a la glucosa, el test de tolerancia al glucagón y el test de tolerancia a la arginina, pueden ser frustrantes en gatos porque la medición de la insulina en ayuno y después del estímulo pueden ser bajas en función de la glucotoxicidad por la glucosa que ocurre en el gato inhibiendo la producción de insulina por las células pancreáticas.

Un estudio relata que gatos diabéticos tiene mayor concentración de lipasa inmunoreactiva pancreática que los gatos saludables pudiendo representar pancreatitis. Pero, más estudios son necesarios para evaluar esa relación.

## Tratamiento

Cuando está en duda si el gato es diabético o si es hiperglucemia transitoria provocada por estrés, es prudente comenzar la insulino terapia y monitorear la glucemia en los gatos enfermos. Eso se debe a la glucotoxicidad que reduce la secreción de insulina en gatos normales a niveles de gatos diabéticos dependiente de insulina dentro de 3 a 7 días, luego la insulino terapia se inicia en gatos con glucemia igual o superior a 270 mg/dL. La reducción de la glucemia con insulina exógena disminuye el efecto supresivo de la glucotoxicidad y permite un rápido retorno de la función de las células B, no deje de iniciar la insulino terapia aguardando la resolución de la causa primaria, pues el paciente puede volverse diabético permanente. Si el animal presenta hiperglucemia concomitantemente con hiperadrenocorticismismo o acromegalia, la insulino terapia debe ser introducida para preservar la función de las células B.

La meta del tratamiento es tratar la enfermedad subyacente y alcanzar un buen control glucémico, evitando la hipoglucemia. La insulino terapia y la modificación dietética son las principales terapias en el tratamiento del gato diabético.

Una vez diagnosticada la diabetes mellitus, el cliente debe tener conocimiento de que la regulación de su animal y el éxito del tratamiento dependen casi enteramente de su dedicación. El médico veterinario tiene un papel importante en ayudar al cliente a conocer la enfermedad de su animal y ayudar en el tratamiento, pero la cooperación del cliente es fundamental.

## Hipoglucemiantes orales

Aproximadamente 1/3 de los gatos alcanzan un buen control glucémico con hipoglucemiantes orales. Sin embargo, la mayoría de los gatos tienen mejor control utilizando insulina, además del hecho que algunos gatos no toleran la medicación oral. Esta medicación no puede ser administrada en gatos cetoadicóticos o anoréxicos. Propietarios que se rehúsan a aplicar la insulina, deben ser orientados para iniciar la terapia con hipoglucemiante oral con el objetivo de evitar la eutanasia del animal y ganar tiempo para convencer al propietario del tratamiento con insulina.

Los hipoglucemiantes orales estimulan la secreción de insulina por las células B, aumentan la sensibilidad a la insulina o disminuyen la absorción de glucosa por el tracto gastrointestinal. Como agentes únicos, son efectivos solamente en gatos diabéticos que tienen células B funcionales. En muchos gatos diabéticos, el control glucémico con el uso de hipoglucemiantes orales no es tan bien comparado con el uso de insulina.

Drogas sensibilizantes a la insulina como tiazolidinedionas (troglitazona) aumentan la respuesta a la insulina en el músculo, hígado y grasa. El principal efecto es reducir la resistencia periférica y en el músculo a la insulina, aumentando la captación de glucosa estimulada por la insulina. Reducen también la producción de glucosa hepática. La troglitazona es usada en dosis de 20 a 40 mg por kilo de peso una o dos veces al día y su eficacia como agente único y limitada.

Las sulfonilureas, como la glizipida, actúan estimulando la secreción de insulina por el páncreas, mejora la sensibilidad de los tejidos y hepática a insulina e inhibe la glicogenólisis hepática, indicando su uso en gatos que tengan células B funcionales. Un buen control glucémico fue observado solamente en 35 a 40 % de los gatos diabéticos tratados con ese medicamento. La dosis recomendada de la glizipida es 2,5 mg por gato administrada dos veces al día. Se no se observan efectos por dos semanas, la dosis es aumentada a 5 mg por gato. Esta terapia no requiere monitoreo tan intenso como el monitoreo de la insulina por tener menor riesgo de inducir hipoglucemia. Los efectos adversos observados son vómito y anorexia. El vómito puede ocurrir una hora después de la administración de la glizipida y desaparece en dos a cinco días después de la continuación del tratamiento. La glizipida puede elevar las enzimas hepáticas y llevar a ictericia en algunos gatos, luego el monitoreo de las enzimas hepáticas durante el tratamiento es recomendado. La glizipida estimula la producción de insulina, pero también la producción de amilina aumentando el depósito amiloide en las células pancreáticas y acelerando la pérdida de las células B, lo que puede llevar a progresión de la diabetes.

Los inhibidores de las  $\alpha$  – glucosidasas como la ascarbosa reducen la absorción intestinal de glucosa y son efectivos en el tratamiento conjunto con la insulina. La dosis recomendada es de 12,5 a 25 mg por gato junto con la comida. Los efectos colaterales son flatulencia, heces pastosas y diarrea, particularmente en dosis altas.

Cromo y vanadio son metales transicionales que potencian la acción de la insulina. El vanadio aumenta la sensibilidad de los receptores a insulina y solo es efectivo cuando es introducido en la fase inicial de la diabetes. Un estudio preliminar comparando la administración de insulina PZI con o sin administración de 45 mg de vanadio por día, demostró que el vanadio puede reducir la dosis de insulina necesaria. El tripicolinato de cromo mejora el metabolismo de la glucosa en gatos saludables no obesos.

Las biguanidas, como la metformina, aumentan la sensibilidad periférica a la insulina y reducen la producción de glucosa hepática. La dosis recomendada es de 2 mg/kg cada 12 horas. No debe ser usada en gatos con problema renal, hepático o cardíaco.

## Insulinoterapia

La insulinoterapia es el tratamiento inicial preferido y el tratamiento a largo plazo de elección para gatos diabéticos. Las insulinas pueden ser clasificadas según el tiempo de acción y la duración del efecto. Excepto la regular, las insulinas son modificadas para retardar la absorción subcutánea siendo acrecentados zinc, protamina o ambos. Las insulinas pueden ser clasificadas según el tiempo de acción en corta, intermedia y larga.

Tipos de insulina		Pico de acción (horas)	Duración (horas)
Rápida	Regular	1 a 5	4 a 10
	Semilenta	1 a 5	4 a 10
Intermedia	NPH	2 a 8	4 a 12
	Lenta	2 a 10 (4)	6 a 16
Larga	Ultralenta	4 a 12	7 a 18
	Protamina zínquica (PZI)	3 a 12 (6)	6 a 18
	Glargina	16	> 24

El tipo de insulina y la glucemia determinan la dosis inicial de insulina. Las insulinas de larga duración tienden a no disminuir mucho la glucemia comparando con las insulinas de acción rápida, requiriendo dosis más altas. Hay una relación inversa entre la duración de la potencia de la insulina, o sea, cuanto menor la duraron, más rápidamente la insulina actuará, mayor será su potencia. La dosis de insulina recomendada es 0,25 UI/kg cuando la glucemia fuera inferior a 360 mg/dL y 0,5 UI/kg cuando la glucemia fuera superior a 360 mg/dL, ambas cada 12 horas. Siempre redondear la dosis para menos. La insulina protamina zinquica (PZI) es iniciada en la dosis de 0,2 a 0,6 UI/k dos veces al día.

Un estudio demuestra que la insulina regular en la dosis de 25 UI/kg diluida en 1,5 ml de solución fisiológica al 0,9 %, administrados a través de nebulización disminuye la glucemia eficientemente en gatos saludables. Pero, más estudios son necesarios con insulina en la forma inhalada para eficacia del control de la glucemia en animales diabéticos.

Debemos recordar que la sensibilidad a la insulina mejora cuando la hiperglucemia crónica y la glucotoxicidad se resuelven, aumentando el riesgo de hipoglucemia después de varias semanas de terapia. Si la respuesta a la insulina es inadecuada, cambie la dosis de la insulina cada dos semanas.

La insulina puede ser diluida en solución fisiológica, agua destilada o diluyente para insulina, pero su absorción puede ser reducida, además de que no se consigue una homogeneización perfecta en la jeringa.

La secuencia de aminoácidos de la insulina de una especie puede diferir de la secuencia de otra especie en algunos aminoácidos. Eso podría estimular la producción de anticuerpos contra la insulina aplicada y disminuir la potencia de la insulina. La antigenicidad de la insulina inyectada es proporcional a la diferencia de la secuencia de aminoácidos de la insulina de la especie que recibe. La estructura de la insulina del gato es similar a la estructura del buey, difiere en un aminoácido, mientras que difiere del cerdo en tres aminoácidos y difiere de la estructura del humano en cuatro aminoácidos. Teóricamente, eso podría predisponer a la formación de anticuerpos contra la insulina exógena afectando la duración y la potencia de la insulina. Pero, la insulina humana ha sido efectiva en el tratamiento de gatos diabéticos.

Estudios, usando ELISA para la detección de anticuerpos en el suero de gatos diabéticos tratados con insulina, identificaron una frecuencia parecida de anticuerpos contra insulina en gatos tratados con insulina de buey compara con la insulina de humano. Estos resultados sugieren que la prevalencia de anticuerpos contra insulina no causa problemas y que la resistencia a la acción de la insulina causada por la producción de anticuerpos es menor que 5 %.

Reciente estudio sugiere que la administración de insulinas de larga acción como la PZI y la glargina tiene menor control glucémico y reducen el riesgo de hipoglucemia cuando son administradas dos veces por día asociadas a dietas con bajo tenor de carbohidratos. La insulina protamina zinc recombinante humana (PZIR) fue eficiente en el control glucémico de gatos diabéticos tratados cada 12 horas y fue observado que el pico de acción fue en promedio de 5 a 7 horas después de la aplicación y el tiempo de acción en promedio de 9 horas. Marshal y colaboradores (2009) evaluaron gatos diabéticos que fueron divididos en tres grupos, uno recibiendo insulina glargina, uno recibiendo insulina PZI y otro recibiendo insulina lenta, y fue observada remisión diabética en todos los gatos del grupo de la insulina glargina mostrando mayor control con la insulina glargina.

La insulina glargina es una insulina análoga humana sintética de larga acción y posee mayor control en la diabetes y mayor tasa de remisión comparada a insulina lenta. La aplicación cada 12 horas mantiene mejor control y menor riesgo de hipoglucemia. Evaluando la aplicación de insulina glargina una vez al día esa dosis dividida en dos aplicaciones con

intervalo de 12 horas, no existe diferencia en la media de concentraciones de glucemia en los gatos saludables. El pico de acción es alrededor de 14 horas después de la aplicación y su duración es de por lo menos 24. Esa insulina no puede ser diluida porque su absorción depende del bajo pH y de la interacción con la grasa subcutánea. Cuando no está refrigerada debe ser almacenada por cuatro semanas y cuando es refrigerada puede ser utilizada por seis meses. Si la glucemia fuera superior a 360 mg/dL se inicia con la dosis de 0,5 UI/kg cada 12 horas, y si la glucemia fuera inferior a 360 mg/dL se inicia con la dosis de 0,25 UI/kg.

Evaluando la curva glucémica de la insulina glargina, se observa que tienen un efecto sustentado, o sea, la glucemia no varía mucho. Esto se debe a la formación de micro – precipitados hexoméricos en el tejido subcutáneo después de la aplicación que lentamente se rompen y son liberados a la circulación sistémica produciendo una acción continua.

La terapia con la insulina reduce el requerimiento de insulina exógena a lo largo del tratamiento por eliminar la glucotoxicidad, aumentar la sensibilidad a la insulina y/o por disminuir la producción de glucosa hepática. Con eso la dosis de insulina requerida puede disminuir dos a cuatro semanas después al inicio del tratamiento. El cambio en la dosis de la insulina debe ser hecha cada dos semanas pues los tejidos van a quedar cada vez más sensibles a la insulina. La estabilización del paciente diabético varía de dos semanas a cuatro meses. Una vez controlados los signos clínicos, la dosis de la insulina no es cambiada después de dos evaluaciones, las reevaluaciones deberán ser realizadas cada tres o cuatro meses.

Los tejidos requieren insulina para efectos anabólicos durante la cirugía y su recuperación. Cuando el gato va a ser sometido a cirugía, la dosis de insulina normal puede ser dada en la noche y en la mañana de la cirugía debiéndose monitorear la glucemia durante todo el procedimiento. Si la glucemia fuera menor que 145 mg/dL durante la cirugía, suplemente la fluidoterapia con dextrosa a 2,5 o a 5 %, y no deje la glucemia debajo de 90 mg/dL. Si la glucosa no puede ser mensurada durante la cirugía, reduzca la dosis en 50 % en la mañana de la cirugía.

## Cuidados con la aplicación y el almacenamiento de la insulina

- a) Siempre homogeneizar delicadamente la insulina antes de la aplicación
- b) Aplicación siempre de la escápula para abajo pues áreas encima de la escápula son sujetas a fibrosis y tienen absorción disminuida
- c) Cambiar siempre el lugar de la aplicación para evitar fibrosis y evitar la menor absorción de la insulina
- d) Evitar burbujas de aire en la jeringa, pues la dosis aplicada será menor
- e) Limpiar la tapa del frasco con alcohol antes de pinchar la insulina
- f) La variación de una a dos horas en la aplicación no obstaculiza la terapia
- g) En la duda de la aplicación, no repita la inyección de insulina
- h) No almacenar la insulina en la jeringa pues adhiere al plástico reduciendo la dosis a ser aplicada
- i) La dilución de la insulina puede disminuir la absorción de la respuesta sistémica
- j) Conservar la insulina de acuerdo con el fabricante
- k) Descartar la insulina generalmente 60 días después de abierta, con excepción de la glargina que refrigerada puede ser utilizada por seis meses

## Fracaso en la estabilización con la insulina

Debemos recordar que la mayoría de los gatos lleva de uno a cuatro meses para estabilizar la dosis de la insulina. Algunas posibilidades están involucradas en la falta de control de esos gatos, como dosis de la insulina y frecuencia de aplicación inadecuadas, baja absorción de la insulina, almacenamiento incorrecto (ejemplo, el calor), falla en la homogeneización, presencia de burbujas de aire en la jeringa y falla en la aplicación. Si el paciente no está respondiendo a la insulina diluida, deberá dejar de diluir.

La glucemia ideal a lo largo del día en gatos diabéticos es la variación de 100 a 300 mg/dL, teniendo un pico mínimo entre 90 a 160 mg/dL. Si el paciente recibe menos de 2,2 UI/kg de insulina y no tiene un buen control glucémico verificado por la curva de glucosa, se debe verificar la dosis de la insulina, la duración de la insulina, la frecuencia de aplicación y la presencia del efecto Somogyi.

Algunos gatos tienen un metabolismo de la insulina aplicada más rápido de lo que se espera. Luego se debe evaluar la duración de la acción de la insulina aplicada. Cuando se utiliza una insulina de acción intermedia y el pico mínimo ocurre dos a tres horas después a la aplicación, cambie a una insulina de acción larga o aumente la frecuencia de administración a tres veces al día. Cuando se utiliza la PZI y el pico mínimo sucede en menos de seis horas, aplique dos veces al día, si la aplicación es diaria y única. Cuando se usa la PZI o la ultralenta y se observa poca respuesta, cambie para la insulina lenta o NPH porque algunos gatos parecen tener pobre absorción cuando se utiliza insulina de larga duración. Si hay aún poco control glucémico con la más potente insulina, chequear al animal por la presencia de otras enfermedades.

Si el pico glucémico mínimo fuera menor que 182 mg/dL y ocurre a más de tres horas de la aplicación y la hipoglucemia no ocurre, el control glucémico es adecuado. Esos gatos generalmente tienen buen control clínico (estable peso corporal, activo, ingestión de agua menor que 100 mL/kg/día).

Cuando el paciente recibe la dosis de la insulina superior a 2,5 a 2,2 UI/kg y la hiperglucemia persiste (mayor que 300 mg/dL) asociada a glucosuria y los signos clínicos de inadecuado control, se debe sospechar de resistencia a la insulina. Entre las causas que pueden llevar a resistencia a la insulina tenemos el hipertiroidismo, hiperadrenocorticismos, acromegalia, estro, medicamentos como progestágenos y corticosteroides, pancreatitis, enfermedad periodontal, falla renal, insuficiencia cardíaca, hiperlipidemia, neoplasias (ejemplos: glucagonoma y feocromocitoma), obesidad severa y las infecciones concomitantes como infección urinaria.

## Efecto Somogyi

El efecto Somogyi es un fenómeno fisiológico que ocurre cuando la glucemia está elevada y después de la aplicación de una dosis alta de insulina la glucemia disminuye a menos de 65 mg/dL, llevando a la liberación de hormonas contrarreguladoras (tales como catecolaminas, cortisol, glucagón y hormona de crecimiento) resultando en una hiperglucemia encima de 400 mg/dL, persistente por 24 a 72 horas. Además de la hiperglucemia, se observa glucosuria de 1 a 2 g/dL en la tira de orina. Si el propietario se basara solamente en una medición de glucemia en sangre o en la glucosuria para cambiar la dosis de insulina, ocurrirá una interpretación errada lo que llevará al aumento de la insulino terapia principalmente si el animal no presenta signos de hipoglucemia. Este fenómeno es secundario a dosis elevada de insulina y, por lo tanto, se debe reducir la dosis en 25 % y no aumentarla. Desgraciadamente, el diagnóstico del efecto Somogyi puede ser difícil debido a los efectos de las hormonas diabetogénicas que se mantienen por 24 a 72 horas produciendo hiperglucemia persistente en ese periodo y también elevando la fructosamina sérica. Algunas veces, el diagnóstico es establecido cuando ocurre mejora del cuadro clínico después de la reducción de la dosis de insulina.

## Dieta

Algunos gatos tratados con dietas con bajo tenor de carbohidratos asociada a disminución del peso corporal, después de la corrección de la glucotoxicidad con insulina exógena, pasan a no precisar más de la insulino terapia.

Diferente de humanos y perros, el gato hace 12 a 20 comidas a lo largo del día y la noche, y la mayor fuente de energía proviene de las proteínas. Además de eso, el gato hace hiperglucemia pos prandial cuando come ración para felinos. Luego, el gato diabético puede ser alimentado "ad libitum", a no ser que el gato sea obeso. Las dietas con alto tenor de fibras son indicadas para humanos en el intento de reducir la hiperglucemia pos prandial y aumentar la sensibilidad periférica a la insulina. Pero, el efecto de las dietas con alto tenor de fibra es menor en gatos ya que esa especie no muestra hipoglucemia pos prandial alimentado con dietas para gatos. Un estudio comparando dieta con bajo tenor de carbohidratos con la ingestión de dieta con alto tenor de fibras siendo consumidas por gatos diabéticos demostró que la tasa de remisión fue mayor en gatos alimentándose con dietas con bajo tenor en carbohidratos.

Dieta con bajo tenor de carbohidratos y alto tenor de proteína reduce la hiperglucemia pos prandial y la concentración de insulina requerida, pudiendo llevar a remisión diabética en algunos animales. La concentración sérica de fructosamina puede ser reducida en gatos no diabéticos comiendo dieta con alto tenor de proteína y bajo de carbohidratos sugiriendo que ese tipo de dieta puede ser usada como tratamiento profiláctico para gatos predispuestos a desarrollar diabetes tipo 2. Gatos diabéticos comiendo dieta con alto tenor de proteína y bajo de carbohidrato también tiene fructosamina más baja que gatos diabéticos comiendo dieta de mantenimiento para gatos adultos.

En caso de que el gato rehúse a comer la dieta ofrecida, una dieta palatable con alto tenor de proteína, basada en carne, debe ser ofrecida. Si el paciente tuviera problemas renales, la dieta con bajo tenor de proteína es preferible. En general, dietas húmedas contienen más calorías provenientes de la grasa y menos del carbohidrato comparada a las raciones secas. Cuando el propietario no puede comprar dietas específicas para animales diabéticos o cuando el gato no quiere comer esas dietas, raciones usadas para mantenimiento de gatos adultos pueden ser ofrecidos y pueden permitir buen control glucémico, pero los pacientes deben ser monitoreados para el ajuste de la insulino terapia.

La obesidad reduce la sensibilidad a la insulina y gatos obesos deben adelgazar 1 a 2 % del peso corporal por semana. Debido a la disminución de la hiperglucemia pos prandial y mejor saciedad con dietas con bajo tenor de carbohidrato, dietas con menos de 20 % de caloría proveniente de carbohidratos deben ser usadas en pacientes diabéticos como Royal Canin Diabetic, Purina DM y Hill's m/d. Gatos obesos deben tener inicio al adelgazamiento limitando la ingestión calórica en 70 a 75 % del requerimiento energético diario para evitar la lipidosis hepática. Si el gato no precisa adelgazar, el requerimiento calórico diario debe ser 60 – 70 kcal/kg/día.

Cuando la alimentación no puede ser a voluntad, el ideal es que la alimentación sea dividida en cuatro veces diarias siendo dos junto con la administración de la insulina. Si el gato es obeso, la cantidad de ración por comida debe ser limitada. No reduzca la dosis de insulina si el gato no come a la hora de la aplicación. En caso que no coma en 12 a 24 horas, debe ser llevado al veterinario para reevaluación. La comida aumenta la glucemia en 18 a 36 mg/dL en dos a cuatro horas después de la comida persistiendo por 12 a 18 horas.

## Monitoreo

La respuesta a la terapia puede ser evaluada por la ganancia de peso, disminución de la ingesta de agua, evaluación de la glucosuria, de la glucemia, de la fructosamina y de la hemoglobina glicosilada.

El aumento del consumo de agua en la diabetes ocurre en compañía de glucosuria. La ingestión de agua y el parámetro menos estresante para el gato y para el propietario, más barato, y útil en el acompañamiento de gatos diabéticos. La ingesta de menos de 40 mL/kg/día correlación a un buen control glicémico. La ingesta de agua, cuando el gato recibe la insulina glargina o PZI, menor que 20 mL/kg cuando el gato ingiere una ración húmeda y menor que 70 mL/kg cuando ingiere ración seca, indica buen control y mantenimiento de la dosis. Si la ingesta de agua fuera mayor que 40 mL/kg cuando el gato se alimenta de ración húmeda y mayor que 100 mL/kg cuando ingiere ración seca, se debe aumentar la dosis de la insulina en 0,5 a 1 UI.

Gatos diabéticos bien controlados pueden tener glucosuria de 100 a 500 mg/dL. La glucosuria puede ser medida por el propietario en casa utilizando una tira de glucosa urinaria. La ausencia de glucosuria puede indicar excelente control glucémico o hasta remisión diabética. Cuidado de cambiar la dosis de insulina evaluando la glucosuria, pues el efecto

somgyi puede causar moderada a severa glucosuria por el efecto rebote y el aumento de la dosis llevara a hipoglucemia severa.

La curva glucémica es la monitorización más acertada para determinar cambios en la dosis de insulina y debe ser realizada cada una a dos semanas. Ella va a determinar el tipo de insulina, la frecuencia de aplicación y la dosis. Es un método fácil y es realizado por el propietario en casa para evitar estrés del animal pues cuando el paciente es hospitalizado, se estresa y generalmente no come. Cuando es realizada en la clínica, el gato debe ser llevado por lo menos 12 a 24 horas antes para que se acostumbre al ambiente y debe ser colocado un catéter en la vena yugular o en la vena cefálica para evitar el estrés de contención o como opción se puede recolectar las muestras de los vasos de la oreja. Se debe evitar la contención en la recolección de las muestras.

La sangre, para la realización de la curva glucémica, puede ser recolectada de los vasos de la oreja, del labio o del cojinete plantar. Varios aparatos portátiles pueden ser usados para medir la glucemia, pero en mi experiencia, los aparatos de fácil manejo por el propietario es el Accu-check Advantage II y el Go, pues la sangre es absorbida por la tira, no teniendo error por colocar mas sangre en la tira. La gota de sangre debe ser suficiente para impregnar toda la tira (4uL). No hay necesidad de calentar la oreja y no puede pasar alcohol antes de puncionar el vaso, pues la gota se esparce en superficies mojadas. La glucemia es medida antes de la aplicación de insulina. La alimentación y la rutina del animal no son cambiadas durante la curva de glucemia. La curva es realizada cada una a dos horas por un periodo de 12 a 24 horas. Cuando se utiliza insulina de larga acción, la glucemia es evaluada cada tres a cuatro horas. Cuando se observan signos de hipoglucemia. La dosis debe ser reducida en 50 %.

La curva glucémica ideal es la variación de la glucemia entre 100 a 300 mg/dL a lo largo del día, teniendo el pico mínimo entre 90 a 160 mg/dL. Si la glucemia persiste en niveles elevados a lo largo de la curva, aumente la dosis en 25 %. La resistencia a la insulina es sospechada cuando la dosis de la insulina es superior a 1,5 a 2,2 UI/kg y la glucemia permanece alta a lo largo de la curva glucémica. Se debe verificar enfermedades concomitantes o la producción de anticuerpos contra la insulina. Cuando el pico glucémico es menor a 55 mg/dL, reducir la dosis en 50 %.

Tipo de insulina	Glucemia pré-insulina (mg/dL)	Pico mínimo (mg/dL)	Recomendación para aplicación de la insulina
Lenta o ultralenta	< 120	–	Suspensión insulina (remisión)
	243 a 288	–	Dosis total inferior a 1 UI/gato
		< 54	Reducir la dosis en 50 %
		54 a 90	Reducir la dosis en 1 UI
		91 a 162	Permanecer con la dosis
		> 180	Aumentar la dosis en 1 UI
		Ocurre dentro de 3 horas después de la aplicación o si la glucemia retorna dentro de 8 horas	Cambiar a insulina a una de larga acción
	Si el pico ocurre en 8 horas o mas	Aplicación 1x al día o aplicación 2x al día con reducción de la dosis	
PZI o glargina	> 360	> 180	Aumente la dosis en 0,5 a 1 UI
	270 a 360	90 a 180	Mantenga la dosis
	190 a 270	54 a 72	Evaluar otros parámetros para reducir o mantener la dosis
	< 180	< 54	Reducir 0,5 a 1 UI

Un estudio comparando la colecta de sangre del vaso de la oreja con la colecta de la vena safena medial no observó alteración significativa en los valores de la glucemia de ambos lugares de colecta. Los problemas observados con la colecta de sangre por el propietario incluye la punción del vaso, falta de presión negativa para producción de la gota de sangre, manejo del aparato y la contención del paciente.

La verificación de la glucemia por aparatos portátiles pueden no mostrar la glucemia real cuando el animal está anémico, generalmente la glucemia estará mayor que la real, o cuando el gato está deshidratado, la glucemia estará menor que el real. Eso se debe en función del aparato sea calibrado para un determinado tipo de hematocrito. El hematocrito está relacionado a la tasa de difusión del plasma para el reactivo de la tira, cuanto menor sea el hematocrito, mayor la tasa de difusión del plasma para el reactivo.

La evaluación seriada de la glucemia también puede ser hecha a través de la medición de la glucemia intersticial evitando las múltiples punciones en los vasos de la oreja y el estrés por la contención del animal. Esta medición es realizada por un sistema de monitoreo continuo de glucosa que tiene un sensor que es introducido en el espacio subcutáneo del paciente en la región lateral del tórax. La glucosa intersticial pasa a través de la membrana semipermeable y reacciona con la enzima glucosa oxidasa la cual convierte la glucosa en ácido glucurónico y peróxido

de hidrógeno. Esa reacción genera una señal eléctrica, proporcional a la concentración de glucosa, que es grabada por el sistema y convierte la glucosa intersticial en mg/dL. Ese método es un monitoreo exacto en gatos y perros. El animal no se incomoda con el sensor y la reacción local es mínima. Los problemas observados con esta evaluación son la retirada del sensor por el animal y la no medición de la glucemia superior a 400 mg/dL e inferior a 40 mg/dL.

Las proteínas glucosiladas no son tan fidedignas en la detección del control de la diabetes en gatos con los parámetros clínicos. Sin embargo, la fructosamina y la hemoglobina glicosilada pueden ser útiles cuando el propietario no consigue hacer la curva glucémica o cuando el gato parece tener buen control clínico, pero presenta hiperglucemia de estrés durante la medición de la glucemia.

La fructosamina no es afectada por la hiperglucemia inducida por el estrés y evalúa la glucemia por un período de dos a tres semanas. La hipoproteinemia y el hipertiroidismo pueden disminuir la concentración de la fructosamina. El hipertiroidismo aumenta el metabolismo de proteína afectando la concentración de fructosamina. La concentración aumentada de fructosamina indica dosis inadecuada de insulina o fluctuaciones extremas en la glucemia como el efecto Somogyi. Para detectar el efecto Somogyi, realice una curva glucémica o reduzca la dosis de la insulina en 25 %. Si el paciente aumenta el consumo de agua y alimento por tres a cuatro días, se deduce que no era efecto Somogyi y si que la dosis de la insulina estaba baja.

La HG evalúa la glucemia por un período de seis a nueve semanas. Ese test es indicado para acompañar animales controlados. El estrés no interfiere en la hemoglobina glicosilada, pero la anemia puede disminuir el valor. Ese test no es indicado para animales que están cambiando la dosis de insulina periódicamente.

## Hipoglucemia

La hipoglucemia generalmente ocurre debido a la dosis alta de insulina, repetición de la aplicación de la insulina o por ayuno prolongado. La dosis de insulina requerida puede disminuir por actividad física, disminución de peso corporal, cambio de dieta, control de la enfermedad concomitante y eliminación de la glucotoxicidad, llevando a hipoglucemia.

Los signos observados durante la hipoglucemia son adelgazamiento, letargia, pupilas dilatadas, vocalización, nerviosismo, ansiedad, desorientación, ataxia, coma y convulsión. Si el animal demuestra signos de adelgazamiento, se debe ofrecer comida.

La aplicación de glucosa (Kero<sup>®</sup>) en la mucosa oral del paciente hipoglucémico comatoso lo reanima, pero el paciente debe ser llevado al veterinario. Cuando se atiende un paciente en hipoglucemia debe ser administrada dextrosa al 50 % en la dosis de 0,5 gramos por kilogramo de peso diluida 1:4 por vía endovenosa en bolos y después dejar el paciente con una solución de dextrosa al 5 % hasta que coma. La próxima dosis de insulina es reducida en 50 % y sólo es aplicada cuando la glucemia aumenta.

## Remisión diabética

Algunos gatos después de la reducción de peso corporal y/o el inicio del tratamiento con insulina o con hipoglucemiantes orales pueden tener remisión diabética generalmente en uno a cuatro meses, llevando hasta nueve meses, después del inicio de la terapia y ocurre más frecuentemente en animales que recibieron progestágenos o esteroides. Un paciente diabético tuvo remisión después de un año y dos meses de tratamiento. En un estudio, 35 gatos tuvieron remisión, siendo que nueve retornaron al cuadro diabético y fueron tratados nuevamente con insulina y dieta con bajo contenido de carbohidratos. De esos nueve animales diabéticos, dos volvieron a remitir. Los gatos que tuvieron remisión diabética deben ser acompañados para detectar el posible retorno al cuadro de diabetes, y usar dieta con bajo tenor de carbohidratos y alto de proteína, controlar el peso y evitar el uso de medicaciones que puedan llevar a hiperglucemia.

La remisión diabética va a ocurrir en animales que tengan las células B pancreáticas funcionales. Cuanto más pronto se controla la glucemia (< seis meses), mayor es la tasa de remisión (84 %).

Cuando gatos bien controlados hacen hipoglucemia o cuando no tienen glucosuria, se debe sospechar de remisión diabética. Si la glucemia pasara 234 mg/dL después de suspender la insulina, se debe volver con la administración de insulina.

## Complicaciones de la diabetes

La neuropatía periférica ocurre en consecuencia a la hiperglucemia prolongada llevando a daños en la función y estructura de los nervios. Se observa degeneración del axón y desmielinización nerviosa. Los signos observados son postura plantígrada, dificultad en saltar, atrofia muscular evidente en los miembros pélvicos, disminución de los reflejos miotácticos, postura palmígrada e irritabilidad, especialmente cuando uno manipula las patas. Los signos resuelven después del control de la glucemia.

La hipertensión no ha sido asociada a diabetes en gatos y sí la insuficiencia renal en gatos diabéticos. Diferente de los perros, los gatos raramente desarrollan cataratas por la diferencia del metabolismo de glucosa en el lente. La retinopatía y las vasculopatías son poco comunes en gatos. La cetoacidosis diabética ocurre en pacientes no controlados y es la más seria complicación de la diabetes mellitus.

## Cetoacidosis

La cetoacidosis diabética es caracterizada por alteraciones metabólicas, incluyendo hiperglucemia, glucosuria, cetonemia, cetonuria, deshidratación, pérdida electrolítica y acidosis metabólica. La cetoacidosis ocurre en el 12 al 37 %

de los gatos diabéticos y puede ser precipitada por enfermedad concomitante como infección, debido al aumento de las hormonas del estrés.

El metabolismo lipídico en el hígado se altera con la deficiencia de insulina y los ácidos grasos no esterificados son convertidos a acetil-coenzima A (acetil-CoA). La acetil-CoA se acumula en el hígado y es convertida a aceto-acetil-CoA y después en ácido acético. Finalmente, el hígado comienza a generar grandes cantidades de cuerpos cetónicos como el ácido acetoacético, B-hidroxiacetato y acetona. La deficiencia de insulina culmina en cetoacidosis diabética. El acúmulo de cuerpos cetónicos y ácido láctico asociado a la pérdida de electrolitos y agua por la orina resultan en profunda deshidratación, hipovolemia, acidosis metabólica y shock. La cetonuria y la diuresis osmótica resultan en pérdida urinaria de sodio y potasio exacerbando la hipovolemia y la deshidratación.

Los signos observados son náusea, debilidad, depresión, anorexia y vómito causado por el estímulo de la zona de disparo quimiorreceptora vía cetonemia e hiperglucemia y que contribuye a la deshidratación. La deshidratación y el shock contribuyen a la azotemia pre-renal y disminución de la tasa de filtración glomerular. La disminución de la tasa de filtración glomerular lleva al acúmulo de cuerpos cetónicos y glucosa en la sangre. Hormonas del estrés como cortisol y epinefrina contribuyen a la hiperglucemia en el círculo vicioso. Eventualmente, severa deshidratación puede resultar en viscosidad, tromboembolismo, acidosis metabólica severa, insuficiencia renal y muerte.

El examen físico puede observar depresión, taquipnea, deshidratación, debilidad, vómito y olor a cetona en la boca. Puede ser observada ictericia en consecuencia de la hemólisis, lipidosis hepática o pancreatitis aguda.

Un hemograma y un análisis bioquímico completo deben ser realizados en esos pacientes. El hemograma puede demostrar una leucocitosis neutrofilica sin desvío, reflejando estrés. La presencia de neutrófilos tóxicos o desvío a la izquierda sugiere inflamación o proceso infeccioso. La presencia de Corpúsculos de Heinz con o sin anemia puede ocurrir en compañía de daño oxidativo que ocurre en la diabetes debido a susceptibilidad de la hemoglobina felina.

La glucemia es elevada y varía entre 200 a más de 1000 mg/dL. La severidad de la hiperglucemia es determinada generalmente por la deshidratación y disminución de la tasa de filtración glomerular.

El colesterol sérico va a estar aumentado resultando de la ruptura de las grasas en función del catabolismo y de la disminución de la degradación del colesterol hepático.

El potasio sérico puede estar aumentado, normal o disminuido. Ocurre pérdida de potasio en la diuresis osmótica y en las pérdidas gastrointestinales como vómito y diarrea. Pero el potasio puede estar en niveles normales a aumentados debido a acidosis metabólica que desvía el potasio intracelular hacia el medio extracelular asociada a la deshidratación. Así, cuando la acidosis es corregida, el tratamiento con insulina es iniciado, y los niveles séricos de potasio tienden a caer, deberá realizarse una suplementación agresiva.

El sodio puede estar disminuido por la pérdida en la orina debido a la poliuria, sumado a la falta de insulina que ayuda en la reabsorción del sodio en el nefrón distal. La hiperglucagonemia, el vómito y la diarrea contribuyen a la pérdida de sodio.

El fósforo puede estar disminuido, normal o aumentado. El fósforo es el mayor anión intracelular y es importante en la producción de energía y mantenimiento de las membranas celulares. Después del inicio de la terapia con insulina, el fósforo es desviado hacia el compartimiento intracelular. Signos observados de hipofosfatemia son anemia hemolítica, letargia, depresión y diarrea.

El calcio puede estar normal o disminuido. La caída del calcio puede ser secundaria a pancreatitis, insuficiencia renal, mala absorción intestinal o tratamiento con corticoides.

Generalmente la urea y la creatinina séricas están normales a elevadas reflejando deshidratación o lesión renal. La alanina aminotransferasa y la fosfatasa alcalina pueden estar elevadas especialmente con lipidosis hepática concomitante. La hipovolemia causa disminución de la perfusión y daño hepatocelular llevando al aumento de las enzimas hepáticas y consecuentemente aumento de las actividades de las transaminasas. Los triglicéridos pueden estar elevados secundarios al metabolismo lipídico alterado.

La acidosis metabólica puede ser manifestada por letargia, vómito, hiperventilación, disminución de la contractilidad del miocardio, vasodilatación periférica, estupor y coma. Generalmente, la terapia con bicarbonato no es recomendada pues el inicio del tratamiento con insulina y fluidoterapia corrigen la acidosis.

La presencia de glucosa en la orina confirma la diabetes y la presencia de cuerpos cetónicos en la orina confirma cetoacidosis, pero la ausencia de cetonuria no descarta cetoacidosis. El reactivo de la tira, el nitroprusiato, detecta solamente acetoacetato y acetona, y no es sensible al B-hidroxiacetato, el cuerpo cetónico más prevalente. Se puede evaluar la presencia de cuerpos cetónicos en la sangre utilizando plasma del hematocrito y la tira de orina.

El síndrome, denominado síndrome hiperosmolar no cetónico, no es común en medicina veterinaria y es caracterizada por hiperglucemia extrema (mayor que 600 mg/dL), hiperosmolaridad (mayor que 350 mOsm/L), severa deshidratación, depresión del sistema nervioso central, ausencia o poca cantidad de cuerpos cetónicos en la sangre y en la orina, y el pH > 7.3. Generalmente está asociada a otra enfermedad como insuficiencia renal, infección, insuficiencia cardíaca, neoplasia y enfermedad gastrointestinal.

La meta del tratamiento incluye la corrección de anomalías hidroelectrolíticas, restauración de la glucemia sin disminución acelerada o hipoglucemia y la corrección de los disturbios ácido – básicos. La cetoacidosis debe ser corregida en un período de hasta 36 a 48 horas después del inicio de la terapia.

La clave de la terapia es la introducción de la fluidoterapia que va a restaurar y mantener el balance hídrico y disminuir la glucosa plasmática por aumentar la tasa de filtración glomerular llevando a excreción de la glucosa por la orina. Soluciones electrolíticas balanceadas isotónicas como cloruro de sodio al 0,9 % son los tipos de fluidoterapia recomendadas inicialmente en cetoacidosis para la reposición del volumen y de sodio. La solución de ringer con lactato tiene efecto benéfico con un contenido adecuado de sodio y la ventaja de mejorar la acidosis metabólica. El requerimiento hídrico diario se basa en el cálculo de la deshidratación sumada al mantenimiento (60-65 mL/kg/día) y las pérdidas como vómito y diarrea.

Después de la fluidoterapia inicial y la corrección de los déficits electrolíticos, se usa una solución de cloruro de sodio al 0,45 % sumada a cloruro de potasio. La velocidad de la fluidoterapia inicial es de 3 a 6 mL/kg/h. Para evitar el riesgo de edema cerebral, la glucosa sérica debe ser mantenida por encima de 250 mg/dL en las primeras cuatro a seis horas de tratamiento adicionando solución de dextrosa al 2,5 a 5 % en la fluidoterapia intravenosa.

La suplementación de potasio se inicia después de dos horas de iniciada la terapia y la reposición será de acuerdo con la severidad de la hipocaliemia. La suplementación se hace utilizando cloruro de potasio o fosfato de potasio agregado en la fluidoterapia, debiendo tener cuidado con la velocidad, no exceder 0,5 mEq/kg/hs. En caso que no se pueda medir el potasio sérico, agregue 30 a 40 mEq/L de cloruro de potasio al fluido. La insulino terapia debe ser suspendida hasta que la concentración sérica de potasio supere los 3,5 mEq/L porque la insulina promueve el movimiento intracelular de potasio disminuyendo más aún su nivel serico.

Potasio sérico (mEq/L)	Cantidad de potasio agregado a 250 mL de fluido (mEq)
> 3,5	5
3,0-3,5	7
2,5-3,0	10
2,0-2,5	15
< 2,0	20

La corrección de la hipofosfatemia es realizada cuando la concentración sérica de fósforo es inferior a 1,0 a 1,5 mg/dL y se utiliza fosfato endovenoso en dosis de 0,03 a 0,12 mmol/kg/h durante seis a 24 horas hasta que el valor sérico del fósforo alcance 2,0 a 2,5 mg/dL. El fosfato debe ser aumentado en fluidos que no contengan calcio. La suplementación puede ser realizada con fosfato de potasio que suplementa 4,4 mEq de potasio/mL y 3,0 mmol de fosfato/mL, pero la cantidad de potasio suplementada puede ser inferior al necesario y puede ocurrir también una supersuplementación de fosfato. Para evitar eso, se debe suplementar 50 a 75 % del requerimiento de potasio con cloruro de potasio y el restante con fosfato de potasio. El fosfato puede ser suplementado por vía subcutánea en la dosis de 0,14 a 1,26 mL/kg. La concentración sérica de fósforo debe ser reevaluada cada 6 a 8 horas.

La hipomagnesemia se ha tornado más reconocida en pacientes críticos y con cetoacidosis diabética. Los signos clínicos son inaparentes y se pueden manifestar a través de hipocalcemia refractaria. La depleción de magnesio promueve pérdida de potasio urinario y la concentración de potasio no se normaliza sin reposición de magnesio como sulfato de magnesio (4 mEq/mL). Es agregado a los fluidos intravenosos y puede ser dado en dosis de 0,5-1 mEq/kg/d.

La acidosis metabólica generalmente es corregida con inicio de la fluidoterapia y administración de la insulina. La administración rápida o excesiva de bicarbonato de sodio puede causar hiperosmolaridad extracelular, acidosis del fluido cerebro – espinal paradójica, hemorragia intracraneal, alcalosis metabólica, cetosis persistente, acidosis láctica, edema cerebral, hipocalcemia y disminución de la transferencia del oxígeno de la hemoglobina a los tejidos. El tratamiento con bicarbonato está indicado cuando el valor del ph es menor que 7.1 después de una hora de fluidoterapia o cuando el bicarbonato sérico es menor que 12 mEq/L.

La antibioticoterapia en gatos en cetoacidosis es recomendada en evidencia de sepsis, leucocitosis con desvío a la izquierda o fiebre.

La insulino terapia es iniciada una a ocho horas después a la fluidoterapia con el objetivo de evitar la hipotensión y empeorar la hipocalcemia. La insulina causa el desvío de glucosa y agua del medio extracelular hacia el medio intracelular resultando en repentina disminución del volumen intravascular que puede exacerbar una hipotensión pre-existente y precipitar un colapso vascular en pacientes con hiperglucemia severa. Por eso no se debe iniciar la insulino terapia en pacientes hipovolémicos. Además de eso, la insulina disminuye el potasio sérico por desviarlo hacia el medio intracelular siendo interrumpida cuando la concentración sérica de potasio alcance 3,5 mEq/L.

La insulino terapia debe ser realizada por vía intramuscular o por vía endovenosa hasta que la perfusión periférica sea normalizada con la fluidoterapia. La insulina regular es la de elección y puede ser realizada por infusión continua en tasa de 0,05 a 0,1 UI/kg/hs, o por vía intramuscular. Cuando se tiene una bomba de infusión, aumente 25 UI de insulina en 500 mL de solución de cloruro de sodio al 0,9 % para producir una concentración de 0,05 UI/mL e infundir a tasa de infusión de 1 mL/kg/hs, o 0,05 mL/kg/h, cuando la glucemia alcanza a 180 mg/dL, disminuya la tasa de infusión a 0,5 mL/kg/h y cambie el tipo de fluido a cloruro de sodio a 0,45 % suplementado con dextrosa al 2,5 % y 30 mEq/L de cloruro de potasio. La glucemia es evaluada cada una a dos horas.

Otra forma de administración insulina regular por vía intravenosa es aumentar 1,1 U/kg de insulina en 250 mL de suero, iniciando con una tasa de infusión de 10 mL/hs, y evaluar la glucemia. Cuando la glucemia sérica baje a 200 a 250 mg/dL, disminuir la tasa de infusión a 7 mL/hs, y colocar dextrosa en el suero para tener una solución al 2,5 %. Si la glucemia bajara más, entre 100 a 200 mg/dL, reduzca la tasa de infusión a 5 mL/hs. Si la glucemia alcanza valores inferiores a 100 mg/dL, suspenda la insulino terapia y aumente la concentración de dextrosa en el suero hasta alcanzar una concentración de 5 %.

Si no se posee bomba de infusión, la inyección intramuscular de insulina regulará en la dosis de 0,2 UI/kg seguida de 0,1 UI/kg cada una hora hasta que la glucemia alcance 250 mg/dL. Luego, la dosis de la insulina es modificada a 0,25 a 0,5 UI/kg cada seis horas para mantener la glucemia entre 100 a 250 mg/dL y debe ser agregada dextrosa a la fluidoterapia haciendo una solución de 2,5 a 5 %. Cuando el gato restaure la hidratación, la insulina puede ser realizada por vía subcutánea. La glucosa circulante disminuye antes de que la insulina corrija la cetosis, por eso la glucosa exógena debe ser administrada en la fluidoterapia. Cuando el gato esté hidratado y comience a comer sin vomitar, la insulina debe ser cambiada por una de acción intermedia o larga.

Las complicaciones en el tratamiento de la cetoacidosis diabética pueden ser prevenidas por monitoreo riguroso de la glucemia. La hipoglucemia es causada por exceso de insulina y debe ser evaluada la dosis y la frecuencia de insulina y la colocación de dextrosa en la fluidoterapia. La anemia hemolítica puede ocurrir si el nivel de fósforo sérico alcanza la concentración de 1,5 mg/dL en respuesta a la insulino terapia y por eso la medición sérica de fósforo debe ser realizada siendo evaluada la necesidad de suplementación.

El edema cerebral raramente ocurre en animales tratados por cetoacidosis diabética y el mecanismo pato fisiológico aún es controvertido. La isquemia y el síndrome de reperfusión, inflamación, flujo sanguíneo aumentado, desbalance osmótico y citotoxinas pueden ser posibles causas. Los factores que contribuyen incluyen la alta concentración plasmática de glucosa inicial, exceso de fluidoterapia e hiponatremia persistente después a la resolución de la hiperglucemia. Hipocapnia, bajo pH, hipercalemia, aumento de la tasa de urea y creatinina, uso de bicarbonato de sodio han sido asociados con aumento de riesgo. El edema cerebral generalmente es notado dentro de las 12 a las 24 horas del inicio de la terapia. Lo que se recomienda es el tratamiento conservador de la fluidoterapia e insulino terapia inicialmente para minimizar la caída de la osmolaridad.

El pronóstico de la cetoacidosis diabética es reservado y depende de la enfermedad concomitante. En un estudio, 52 % de los gatos diabéticos murieron en un promedio de 17 meses después del diagnóstico de la diabetes y los factores que influyeron para ese porcentaje fue la presencia de cetoacidosis diabética en el diagnóstico, falta de efectividad en el control glucémico y presencia de enfermedades concomitantes.

## Bibliografía sujerida

1. AKOL, K. G.; WADDLE, J. R.; WILDING, R. Glycated hemoglobin and Fructosamine in Diabetic and nondiabetic cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 28, p. 227-231, 1992.
2. APPLETON, D. J.; RAND, J. S. Insulin sensitivity decreases with obesity, and lean cats with low insulin sensitivity are at greatest risk of glucose intolerance with weight gain. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 3, p. 211-228, 2001.
3. APPLETON, D. J.; RAND, J. S.; SUNVOLD, G. D.; PRIEST, J. Dietary chromium tripicolinate supplementation reduces glucose concentrations and improves glucose tolerance in normal weight cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 4, p. 13-25, 2002.
4. BEHREND, E. N.; GRECO, D. S. Feline Diabetes Mellitus: evaluation of treatment. *The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, v. 22, n. 5, 2000.
5. BENNETT, N. Monitoring techniques for diabetes mellitus in the dog and the cat. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v. 17, n. 2, p. 65-69, 2002.
6. BENNETT, N.; GRECO, D. S.; PETERSON, M. E.; KIRK, C.; MATHES, M.; FETTMAN, M. J. Comparison of a low carbohydrate- low fibre diet and a moderate carbohydrate- high fibre diet in the management of feline diabetes mellitus. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 8, p. 73-84, 2006.
7. BERTOY, E. H.; NELSON, R. W.; FELDMAN, E. C.; Effect of lente insulin for treatment of diabetes mellitus in 12 cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 206, p. 1729-1731, 1995.
8. BOARI, A.; ASTE, G.; ROCCOINI, F.; DALESSANDRI, A.; VITA, S. Glargine insulin and high-protein-low-carbohydrate diet in cats with diabetes mellitus. *Veterinary Research Communication*, v. 32, Suppl 1, p. 243-245, 2008.
9. BRADY, M. A.; DENNIS, J. S.; WAGNER-MANN, C. Evaluating the use of plasma hematocrit samples to detect ketones utilizing urine dipstick colorimetric methodology in diabetics dogs and cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, v. 13, p. 1, 2003.
10. BRIEN, T. D. Pathogenesis of feline diabetes mellitus. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v. 197, n. 1-2, p. 213-219, 2002.
11. BRUYETTE, D. S. *Veterinary Medicine*, v. 99, n. 11, 2004.
12. CASELLA, M. HASSIG, M.; REUSCH, C. E. Home-monitoring of blood glucose in cats with diabetes mellitus: evaluation over a 4-month period. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 7, p. 163-171, 2005.
13. CASELLA, M.; WESS, G.; REUSCH, C. E. Measurement of capillary blood glucose concentrations by pet owners: a new tool in the management of diabetes mellitus. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 38, n. 2, p. 239-245, 2002.
14. CHANTELAU, E.; SONNEBER, G. E.; RAJAB, A. Absorption of subcutaneously administered regular human and porcine insulin in different concentrations. *Diabetes Metabolism*, v. 11, p. 106, 1985.
15. CONNALLY, H. E. Critical care monitoring considerations for the diabetic patient. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v. 17, n. 2, p. 73-78, 2002.
16. CORGOZINHO, K. B.; SOUZA, H. M. J.; NEVES, A.; DAMICO, C. B.; SANTOS, S. C. RESENDE, C. Comparação as glicemia sanguínea entre o aparelho Accu-check Advantage II e o método enzimático hexoquinase em dez gatos saudáveis. *Série Ciência da Vida*, v. 26, Suplemento, p. 255-256, 2006.
17. DECLUE, A. E.; LEVERENZ, E. F.; Wiedmeyer, C. E.; Bryan, M. E.; Reiner, C. R. Short communication: Glucose lowering effects of inhaled insulin in healthy cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 10, p. 519-522, 2008.
18. FARROW, H. A.; RAND, J. S.; SUNVOLD, G. D. The effect of high fat or high carbohydrate diets on postprandial glucose and insulin concentrations in normal cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 16, n. 3, p. 360, 2002.
19. FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W. Feline Diabetes Mellitus. In: \_\_\_\_ *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. St. Louis: Saunders. 3. ed. 2004. cap. 12. p. 539-579.
20. FELDMAN, E. C.; NELSON, R. W.; FELDMAN, M. S. Intensive 50-week evaluation of glipizide administration in 50 cats with previously untreated diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 210, p. 772-777, 1992.
21. FELDMAN, J. R.; RAND, J. S. The effect of interday variation and a short-term stressor on insulin sensitivity in clinically normal cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 1, p. 233-240, 1999.
22. FLEEMAN, L. M.; RAND, J. S. Options for monitoring diabetic cats. In: AUGUST, J. R. *Consultations in Feline Internal Medicine*. St. Louis: Elsevier Saunders, 2006. V. 5. cap. 20. p. 183-190.
23. FONDACANO, J. V.; GRECO, D. S.; CRANS, D. C. Treatment of feline diabetes mellitus with protamine zinc alanine insulin alone compared with PZI and oral vanadium salts (abstract). *Proceedings of the 17<sup>th</sup> ACVIM Forum*, 1999, Chicago, IL, USA, p. 710.
24. FORCADA, Y.; GERMAN, A. J.; NOBLE, P. M.; STEINER, J. M.; SUCHODOLSKI, J. S.; GRAHAM, P.; BLACKWOOD, L. Determination of serum fPLI concentrations in cats with diabetes mellitus. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 10, p. 480-487, 2008.
25. GARCIA, J. I.; BRUYETTE, D. S. Using oral hypoglycemic agents to treat diabetes mellitus in cats. *Veterinary Medicine*, p. 736-742, 1998.
26. GILOR, C.; GRAVES, T.K. Synthetic insulin analogs and their use in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North of America: Small Animal Practice*, 40, p. 297-307, 2010.
27. GOOSSENS, M. M. C.; NELSON, R. W.; FELDMAN, E. C.; GRIFFEY, S. M. Response to insulin treatment and survival in 104 cats with diabetes mellitus (1985-1995). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 12, p. 1-6, 1998.
28. GRECO, D. S. Oral hypoglycemic therapy in cats. *Proceedings of the 17<sup>th</sup> ACVIM Forum*, Chicago, IL, USA, p. 677-649, 1999.
29. GRECO, D. S. Diagnosis of Diabetes Mellitus in Cats and Dogs. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 31, n. 5, p. 845-853, 2001.
30. HALL, T. D.; MAHONY, O.; ROZANSKI, E. A.; FREEMAN, L. M. Effects of diet on glucose control in cats with diabetes mellitus treated with twice daily insulin glargine. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 11, n. 2, p. 125-130, 2009.

31. HALLDEN, G.; GAFVELIN, G.; MUTT, V.; JORNVALL, H. Characterization of cat insulin. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 247, p. 20-27, 1986.
32. HEINEMANN, L.; CHANTELEAU, E. A.; STARKE, A. A. R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneously administered U40 and U100 formulations of regular human insulin. *Diabete et Metabolisme*, v. 18, p. 21-24, 1992.
33. KOENIG, A.; DROBATZ, K. J.; BEALE, A. B.; KING, L. G. Hyperglycemic, hyperosmolar syndrome in feline diabetics: 17 cases (1995-2001). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, v. 14, n. 1, p. 30-40, 2004.
34. KRAMEK, B. A.; MOISE, N. S.; COOPER, B.; RAFFE, M. R. Neuropathy associated with diabetes mellitus in the cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 184, n. 1, p. 42-45, 1984.
35. LAFLAMME, D. P.; CORNELIUS, L. M.; ROBERTS, H. E. Enteral nutrition as an adjunct to the management of a complicated case of diabetes mellitus in a cat. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 29, p. 264-266, 1993.
36. LEES, G. E.; WILLARD, M. D.; GREEN, R. A. Urinary disorders. In: WILLARD, M. D.; TVEDTEN, H.; TURNWALD, W. T. *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*. 2. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1994. cap. 7. p. 115-146.
37. MAELE, V.; ROGIER, N.; DAMINET, S. Retrospective study of owners' perception on home monitor glucose in diabetic dogs and cats. *The Canadian Veterinary Journal*, v. 46, n. 8, p. 718-723, 2005.
38. MARSHALL, R. D.; RAND, J. S. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glargine, protamine zinc and porcine lente insulins in normal cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 16, n. 3, p. 358, 2002.
39. MARSHALL, R. D.; RAND, J. S. Insulin glargine and a high protein-low carbohydrate diet are associated with high remission rates in newly diagnosed diabetic cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 18, p. 401, 2004.
40. MARSHALL, R. D.; RAND, J. S.; MORTON, J. M. Glargine and protamine zinc insulin have a longer duration of action and result in lower mean daily glucose concentrations than lente insulin in healthy cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapy*, v. 31, n. 3, p. 205-212, 2008A.
41. MARSHALL, R. D.; RAND, J. S.; MORTON, J. M. Insulin glargine has a long duration of effect following administration either once daily or twice daily in divided doses in healthy cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 10, p. 488-494, 2008B.
42. MARSHALL, R. D.; RAND, J. S.; MORTON, J. M. Treatment of newly diagnosed diabetic cats with glargine insulin improves glycaemic control and results in higher probability of remission than protamine zinc and lente insulins. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 11, p. 683-691, 2009.
43. MARTIN, G. J.; RAND, J. S. Food intake and blood glucose in normal and diabetic cats fed ad libitum. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 1, p. 241-251, 1999.
44. MARTIN, G.; RAND, J. Current understanding of feline diabetes: part 2, treatment. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 2, p. 3-17, 2000.
45. MARTIN, G. J.; RAND, J. S. Pharmacology of a 40 IU/mL porcine lente insulin preparation in diabetic cats: findings during the first week and after 5 or 9 weeks of therapy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 3, p. 23-30, 2001.
46. MATHES, M. A. Home monitoring of the diabetic pet. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v. 17, n. 2, p. 86-95, 2002.
47. MAZZAFERRO, E. M.; GRECO, D. S.; TURNER, A. S.; FETTMAN, M. J. Treatment of feline diabetes mellitus using an  $\alpha$ -glucosidase inhibitor and a low-carbohydrate diet. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 5, p. 183-189, 2001.
48. MICHELS, G. M.; BOUDINOT, F. D.; FERGUSON, D. C.; HOENIG, M. Pharmacokinetics of the insulin-sensitizing agent troglitazone in cats. *American Journal of Veterinary Research*, v. 61, n. 7, p. 775-778, 2000.
49. MIZISIN, A. P.; SHELTON, G. D.; BURGESS, M. L.; POWELL, H. C.; CUDDON, P. A. Neurological complications associated with spontaneously occurring feline diabetes mellitus. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, v. 61, n. 10, p. 872-884, 2002.
50. NELSON, R. W. Selected topics in the management of diabetes mellitus in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 2, p. 101-104, 2000A.
51. NELSON, R. Oral medications for treating diabetes mellitus in dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice*, v. 41, n. 11, p. 486-490, 2000B.
52. NELSON, R. W.; FELDMAN, E. C.; DEVRIES, S. E. Use of ultralente insulin in cats with diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 200, n. 12, p. 1828-1829, 1992.
53. NELSON, R. W.; HENLEY, K.; COLE, C. Field safety and efficacy of protamine zinc recombinant human insulin for treatment of diabetes mellitus in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 23, p. 787-793, 2009.
54. NORMAN, E. J.; MOONEY, C. T. Diagnosis and management of diabetes mellitus in five cats with somatotrophic abnormalities. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 1, p. 183-190, 2000.
55. O'BRIEN, M. A. Diabetic emergencies in small animals. *Veterinary Clinics of North of America: Small Animal Practice*, v. 40, p. 317-333, 2010.
56. PETERSON, M. E.; RANDOLPH, J. F.; MOONEY, C. T. Endocrine diseases. In: SHERDING, R. G. *The Cat: Diseases and Clinical Management*. 2. ed. New York: Churchill Livingstone, 1994. cap. 51. p. 1403-1506.
57. RAND, J. S.; KINNAIRD, E.; BAGLIONI, A.; BLACKSHAW, J.; PRIEST, J. Acute stress hyperglycemia in cats is associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 16, p. 123-132, 2002.
58. RAND, J. S.; MARTIN, G. J. Management of feline diabetes mellitus. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 31, n. 5, p. 881-910, 2001.
59. RAND, J. S.; MARSHALL, R. D. Diabetes Mellitus in cats. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 35, n. 1, p. 211-224, 2005.
60. REUSCH, C. E.; KLEY, S.; CASELLA, M. Home monitoring of the diabetic cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 8, p. 119-127, 2006.
61. RISTIC, J. M. E.; HERRTAGE, M. E.; LAUGER, S. M. M. W.; SLATER, L. A.; CHURCH, D. B.; DAIVSON, L. J.; CATCHPOLE, B. Evaluation of a continuous glucose monitoring system in cats with diabetes mellitus. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 7, p. 153-162, 2005.
62. ROOMP, K & RAND, J. Intensive blood glucose control is safe and effective in diabetic cats using home monitoring and treatment with glargine. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 11, p. 668-682, 2009.
63. SCHULMAN, R. L. Insulin and other therapies for diabetes mellitus. *Veterinary Medicine*, p. 334-347, 2003.
64. SCOTT-MONCRIEFF, J. C. Insulin resistance in cats. *Veterinary Clinics of North of America: Small Animal Practice*, v. 40, p. 241-257, 2010.
65. SENNELLO, K. A.; SCHULMAN, R. L.; PROSEK, R.; SIEGEL, A. M. Systolic blood pressure in cats with diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 223, n. 2, p. 198-201, 2003.
66. STEIN, J. E.; GRECO, D. S. Portable blood glucose meters as a means of monitoring blood glucose concentrations in dogs and cats with diabetes mellitus. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v. 17, n. 2, p. 70-72, 2002.
67. THOMPSON, M. D.; TAYLOR, S. M.; ADAMS, V. J.; WALDNER, C. L.; FELDMAN, E. C. Comparison of glucose concentrations in blood samples obtained with a marginal ear vein nick technique versus from a peripheral vein in healthy cats and cats with diabetes mellitus. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 221, n. 3, p. 389-392, 2002.
68. WEBB, C. B. Troubleshooting the diabetic small animal patient. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v. 17, n. 2, p. 79-85, 2002.
69. WEBB, C. B.; FALKOWSKI, L. Oxidative stress and innate immunity in feline patients with diabetes mellitus: the role of nutrition. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 11, n. 4, p. 271-276, 2009.
70. WESS, G.; REUSCH, C. Capillary blood sampling from the ear of dogs and cats and use of portable meters to measure glucose concentration. *Journal of Small Animal Practice*, v. 41, n. 2, p. 60-66, 2000.
71. WESS, G.; REUSCH, C. Assessment of five portable blood glucose meters for use in cats. *American Journal of Veterinary Research*, v. 61, n. 12, p. 1587-1592, 2000.
72. WIEDMEYER, C. E.; JOHNSON, P. J.; COHN, L. A.; MEADOWS, R. L. Evaluation of a continuous glucose monitoring system for use in dogs, cats, and horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 223, n. 7, p. 987-992, 2003.
73. ZERBÉ, C. A. What is so special about feline diabetes mellitus? *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 3, p. 99-103, 2001.