

DIABETES MELLITUS EN PERROS: TECNICAS DE DIAGNOSTICO

Cecilia Díaz Lovera
Carolina Ríos Phillips y Jorge Crossley Cabezón
Escuela Veterinaria, Universidad Santo Tomás
Santiago - Chile

Temario

- * Introducción
- * Generalidades de gluco-regulación
- * Patologías asociadas a hiperglicemia
- * Diabetes mellitus, descripción
- * Prueba de tolerancia a la glucosa
- * Bibliografía

INTRODUCCION

Existen una serie de patologías asociadas a trastornos en los niveles de glucosa sanguínea en perros, siendo la diabetes mellitus una de las de mayor frecuencia de presentación y, que en su mayoría, son detectadas en la etapa media-terminal ó terminal de la enfermedad lo que dificulta el tratamiento y éxito de este.

Actualmente el diagnóstico diferencial se basa, en primer lugar en los signos clínicos, anamnesis y en la determinación de glicemia, asociado a exámenes de laboratorio complementarios. Entre las pruebas de utilidad para demostrar la presunción de la enfermedad señalada, está la Prueba de Tolerancia a la Glucosa, que facilita la confirmación temprana del diagnóstico de Diabetes Mellitus, haciendo posible el control terapéutico de la enfermedad y el éxito en su tratamiento.

GENERALIDADES DE GLUCORREGULACION

La glucosa es el producto de la digestión de los carbohidratos y es el combustible metabólico básico durante los períodos de nutrición adecuada en los monogástricos omnívoros, entre ellos, el perro, gato, cerdo y el hombre. A pesar que existen otros energéticos importantes en el cuerpo, la glucosa tiene un significado especial debido a que, bajo la mayoría de las condiciones, es el único que puede consumir el sistema nervioso central. En consecuencia, mantener un aporte continuo de glucosa para el metabolismo del cerebro es de primordial importancia para el cuerpo.

El glucógeno es la única forma de almacenamiento de glucosa en el cuerpo, a pesar de que la glucosa también puede sintetizarse a partir de otros compuestos. La

dirección de la glucosa hacia fuera y hacia adentro de los depósitos de glucógeno, es una de las funciones principales de la homeostasis energética. En condiciones de ayuno, en animales sanos, la utilización de glucosa se concentra en un 75% en tejidos insulino independientes (como cerebro, intestinos, eritrocitos y médula renal) y, en menor cuantía, por tejidos insulino dependientes como músculo y grasa. Este fenómeno se explica por la baja disponibilidad de transportadores de glucosa asociados a las membranas celulares en los tejidos insulino dependientes, en condiciones de ayuno (Baron y col., 1988).

El metabolismo y la función de las células dependen del aporte de fuentes de energía por medio de la circulación. La energía que se obtiene del exterior en forma de carbohidratos, grasas y proteínas ingeridos, proporciona suficiente combustible para 4 a 8 horas de metabolismo celular. Después de este período postprandial, el combustible del metabolismo celular debe provenir de fuentes endógenas, sobre todo a través de producción de glucosa por el hígado. La cascada de fenómenos que conducen a la producción endógena de glucosa, se inician por la disminución en la concentración plasmática por debajo de alguna cifra crítica, estimulando la secreción de hormonas contrarreguladoras que, a su vez, estimulan la producción de glucosa y aminoran su utilización (Kaneko, 1997).

Más del 90% de la glucosa que se produce de manera endógena, proviene del hígado mediante glucogenólisis y gluconeogénesis. La producción hepática de glucosa depende de un aporte adecuado de sustratos, incluidos ciertos aminoácidos, glicerol y ácidos grasos libres movilizados desde el músculo y tejido adiposo (Cryer y col., 1992).

Es fundamental en la glucorregulación disponer de un sistema endocrino que funcione de manera normal para conservar la homeostasis de la glucosa y evitar hipoglicemia. La insulina es la hormona dominante que disminuye la glicemia, suprime la producción endógena y estimula la incorporación y utilización de la misma por

la célula. Las hormonas que aumentan la glucosa, o contrarreguladoras, incluyen glucagón, adrenalina, hormona del crecimiento y cortisol. Estas hormonas aumentan la producción hepática de glucosa, mediante glucogenólisis y gluconeogénesis de estimulación, además de inhibir la utilización de ella por los tejidos.

El fracaso de cualquiera de los pasos comprendidos en la producción hepática de glucosa puede originar hipoglicemia y sus signos clínicos. Las anomalías que afectan cualquiera de los pasos clave comprendidos en la producción y conservación de glucosa, puede causar hipoglicemia e hiperglicemia (Klip y col., 1992).

Es importante señalar que durante el ejercicio los mecanismos glucorregulatorios son diferentes a cuando se está en reposo, el aumento de la captación de glucosa ocurre frente a una disminución de los niveles de insulina, producto del bloqueo adrenérgico sobre las células beta del páncreas. Esto se produce por una mejora en los mecanismos de captación de glucosa tanto dependientes como independientes de insulina (Tokuyama y col., 1993; Wasserman y col., 1992).

Insulina

La insulina es una hormona proteica que contiene dos cadenas de aminoácidos unidas por puentes disulfuro, se distingue la cadena A formada por 21 aminoácidos y la cadena B formada por 30 aminoácidos (Ganong, 1998; Cunningham, 1999). Hay diferencias menores en la composición de aminoácidos de la molécula entre especies, por ejemplo la insulina de los felinos es muy similar a la bovina, mientras que la insulina canina es similar a la humana e idéntica a la porcina en cuanto a su estructura aminoacídica (Cunningham, 1999). En general estas diferencias no son suficientes para afectar la actividad biológica de una insulina particular entre especies heterólogas, pero son suficientes para volver antigénica a la insulina que se administra en forma exógena.

La secreción de la hormona sigue una cinética bifásica como respuesta a los estímulos apropiados, niveles de glucosa en sangre. Su liberación inicial aguda se produce por la exocitosis de la insulina preformada en los gránulos secretores de las células beta del páncreas, que constituyen entre un 60 y 75% del total de las células de los islotes de Langerhans y luego una fase crónica que incluye la síntesis de ésta. El control de la glucosa sobre la secreción de insulina representa un sistema de retroalimentación positivo, en el cual el aumento de las concentraciones de glucosa da lugar a un incremento en las concentraciones de insulina (García Sacristán, 1997).

Las principales funciones metabólicas de la insulina son anabólicas, en las que se promueve la utilización de glucosa como energético y el almacenamiento de esta, ácidos grasos y aminoácidos en la célula. Esta hormona es fundamental en el movimiento de glucosa a través de la membrana plasmática hacia el interior de la célula, excepto en algunos tejidos como gran parte del cerebro, hígado, glóbulos rojos y blancos de la sangre, los cuales tienen un acceso contínuo de glucosa (Cunningham, 1999. García Sacristán, 1997).

La vida media de esta hormona es de 10 minutos aproximadamente. Actúa en varios sitios dentro de las vías metabólicas de los carbohidratos, grasas y proteínas; siendo el hígado el órgano blanco más importante. debido a la circulación venosa pancreática que pasa directamente hacia este órgano (Steil y col., 1998). El efecto neto de las acciones de la insulina es disminuir las concentraciones sanguíneas de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos y promover la conversión intracelular de estos compuestos en sus formas de almacenamiento. como glucógeno, triglicéridos y proteínas, respectivamente (Ganong, 1998).

La insulina hace que el potasio entre en las células, con una consecuente baja de la concentración de potasio extracelular. Las infusiones de insulina y glucosa (como es el caso de la prueba de tolerancia a la glucosa) bajan en gran medida la concentra-

ción plasmática de potasio en individuos normales y son muy efectivas para la mejoría temporal de la hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia renal. La insulina aumenta la actividad de la enzima sodio-potasio ATPasa en las membranas celulares, por lo que se bombea más potasio dentro de las células (Ganong, 1998).

Glucagón

El glucagón es un polipéptido compuesto por 29 aminoácidos y de peso molecular de 3485, secretada por las células alfa de los islotes de Langerhans, como consecuencia de la disminución de glucosa en sangre. Sus efectos son contrarios a la función de insulina, elevando significativamente la glicemia a razón de 20 mg% por cada 1 ug/K liberado.

Aumenta la glicemia por acción glucogenolítica hepática, como un elemento amplificador de un sistema en cascada, en que el producto sucesivo se fabrica en mayor cantidad a su precursor. El sistema parte de la adenil ciclase, formándose una proteína cinasa que transforma la fosforilasa b en fosforilasa a, que estimula la descomposición de glucógeno en glucosa-1- fosfato. Asimismo desencadena un aumento de gluconeogénesis hepática, aumentando la absorción de aminoácidos y su posterior conversión en glucosa a nivel de este órgano. Otro de los efectos observables de esta hormona, la constituye la activación de la lipasa de las células adiposas, aumentando la disponibilidad de ácidos grasos para su consumo energético (Cryer y col., 1992).

Los mecanismos de estimulación son los niveles de glucosa en sangre, aumentando su liberación en hipoglicemia e inhibiendo la hiperglicemia. En forma secundaria, el incremento de aminoácidos en sangre, en particular alanina y arginina estimulan su liberación, siendo en este sentido sinérgica con las funciones de la insulina. Asimismo el ejercicio intenso estimula su concentración sanguínea (Guyton y Hall, 2001).

Cortisol

Es el principal representante de los glucocorticoides. Se originan en la zona fascicular de la corteza suprarrenal y su liberación es regulada por el sistema hipotálamo - hipófisis a través de un factor liberador, corticotropina y luego se liberaría adrenocorticotrofina (ACTH). El sistema de regulación es de tipo retroalimentación negativa, en que el aumento en los niveles de cortisol inhiben la liberación de las hormonas - hipotalámica - hipofisiaria antes mencionadas.

Como su nombre lo indica, cumple un rol importante en la regulación de la glucosa sanguínea, al margen de otras funciones fundamentales, como la disminución en el depósito de proteínas celulares, movilización de aminoácidos y ácidos grasos para una mayor utilización de estos sustratos como fuente energética. Asimismo posee importantes sus efectos anti-inflamatorios, caracterizado por una mayor estabilidad de las membranas lisosómicas previniendo la liberación de enzimas proteolíticas, reduciendo la permeabilidad de los capilares, disminuyendo la emigración de leucocitos, inhibiendo el sistema inmunitario y disminuyendo la liberación de interleucina-1 (Guyton y Hall, 2001).

En relación al control de la glucosa, el cortisol induce una hiperglicemia como respuesta fisiológica al stress (Crossley y col. 1994). Ello como consecuencia de una disminución en la utilización de glucosa como fuente energética, reemplazándola por aminoácidos y ácidos grasos. por efecto de la conversión de aminoácidos en glucosa a nivel de los hepatocitos, fenómeno llamado gluconeogénesis.

Adrenalina

Durante el estado de alerta como parte del mecanismo de stress, se libera desde la médula suprarrenal grandes cantidades de adrenalina, que es inductora de hiperglicemia. Su acción está mediada en particular por los receptores beta, por cuanto la administración de propranolol bioquea

esta respuesta (Crossley, 1983).

La acción de la adrenalina es sinérgica con el glucagón, induciendo ambas un fenómeno de glucogenolisis a nivel hepático y de músculos, escindiendo las moléculas de glicógeno y transformándolas en glucosa, para su rápida utilización. Ello ocurre producto de un proceso de fosforilación del glicógeno catalizada por la enzima fosforilasa.

PATOLOGIAS ASOCIADAS A HIPERGLICEMIA

Los rangos descritos como normales de glucosa sanguínea en perros, según distintos autores, fluctúan entre 70-120 mg/dl (Doxey, 1987; Willard, 1999; Feldman y Nelson, 2000). Una hiperglicemia puede ser producida por una serie de causas, entre ellas, deficiencia de insulina, resistencia a la insulina por parte de tejidos periféricos, aumento de gluconeogénesis hepática, glucogenolisis o una combinación de ellas. Se describen también causas iatrogénicas, como infusiones endovenosas de fluidos con dextrosa, incluso en bajas concentraciones (2,5% de dextrosa) y administración de drogas diabetogénicas como glucocorticoides y acetato de megestrol. En terminos fisiológicos, la ingesta de alimentos ricos en mono y disacáridos, puede producir una hiperglicemia leve (<180 mg/ml) hasta dos horas posterior a ella.

En caninos, se describen como los desórdenes más frecuentes asociados a hiperglicemia la diabetes mellitus, hiperadrencorticismo, el diestro y ciertas infecciones concomitantes (Willard, 1999). En general, se describe que una hiperglicemia entre 130 y 180 mg/dl no presenta signos como glucosuria, poliuria y/o polidipsia, por lo tanto, estos rangos de hiperglicemia no son clínicamente detectables. constituyéndose en hallazgos inesperados. Debido a lo anterior, es que se recomienda que un paciente con hiperglicemia debe ser abordado con una exhaustiva anamnesis. hemograma, perfil bioquímico y urinalisis, además de la realización de otras pruebas diagnósticas que se mencionarán más adelante.

DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus manifiesta, se traduce en un alza evidente de glucosa en sangre fuera de los rangos normales. Sin embargo en el estado prediabético o diabetes latente, la glicemia se presenta levemente aumentada o incluso dentro de los rangos normales en ayuno, siendo sólo detectada tras la sobrecarga de glucosa en sangre. El peak de prevalencia de la enfermedad es a los 7-9 años de edad (Nelson y Couto, 2000), siendo tres veces más frecuente en hembras (McDonald, 1991).

La diabetes es una de las enfermedades más antiguas conocidas de la medicina, existiendo descripciones de ella en el año 200 antes de Cristo, atribuidas a Aretaus de Capa Docia de Grecia, uno de los primeros en mencionarla en la historia de nuestros tiempos. En griego diabetes significa «agua que pasa rápidamente por un sifón» y mellitus, «sabor a miel». En términos generales la diabetes mellitus se puede dividir en tipo I o insulino dependiente que corresponde a un déficit parcial o completo de insulina por parte del páncreas (Ettinger, 1998) y la tipo II, que se caracteriza por insulinoresistencia observada en la mayoría de los perros diabéticos (Mattheeuws y col., 1984; Baron y col., 1988) en que la secreción de insulina se encuentra alta, pero es insuficiente para superar la insulinoresistencia en los tejidos periféricos. La gravedad de la enfermedad depende de la intensidad de la insulinoresistencia y el estado funcional de las células beta (Kirk, 1997).

Las determinaciones sanguíneas que permiten sospechar de diabetes y hacer un diagnóstico diferencial de hiperglicemia (Vranic y col., 1991. García Sacristán, 1997; McDonald, 1991) son:

- Determinación de la concentración de glucosa.
- Determinación de la concentración de insulina.
- Cuerpos cetónicos, los que se producen por aumento de la lipólisis.
- Sodio y potasio dado que en la hiperglicemia se produce el catabolismo de

grasas, dando como producto final cuerpos cetónicos los cuales se excretan como sales, con pérdida de sodio y potasio por el organismo.

- Nitrógeno ureico sanguíneo (urea), por desaminación de aminoácidos en el catabolismo proteico.
- Hemograma. Para detectar una hiperglicemia provocada por stress. en donde encontramos neutrofilia, eosinopenia y linfopenia.
- Proteínas plasmáticas. como consecuencia de la degradación de proteínas y la hemoconcentración.
- Cortisol, para diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing.
- Alanina aminotransferasa (ALT) producto del daño hepático (hepatomegalia), producido por la degradación de ácidos grasos (lipidosis hepática) y proteínas.
- Prueba de tolerancia a la glucosa, para la evaluación de la respuesta insulínica y la detección temprana de diabetes.

Las pruebas más utilizadas para analizar la respuesta secretora de insulina son:

- Prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral.
- Prueba de la tolerancia a la glucosa por vía intravenosa.
- Prueba de tolerancia al glucagón por vía intravenosa.

PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA

Si bien para la estimación de la sensibilidad a la insulina se utilizan diversos procedimientos experimentales, como la prueba de tolerancia a la glucosa oral y endovenosa, se prefiere esta última por su exactitud en las dosis administradas y por cuanto la administración oral podría provocar alteraciones metabólicas, al margen de las posibles diferencias ocasionadas por variaciones en la absorción o alteraciones gastrointestinales propias de cada paciente (William, 1981).

Se ha comprobado que la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa en dosis de 0,5 g por kilo de peso y con concentraciones entre 25 y 50% estimula en forma ópti-

ma la secreción de insulina (William, 1981).

Hoy en día el diagnóstico de diabetes mellitus se hace en base a los signos clínicos: poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso, acompañado de exámenes de laboratorio complementarios, que sin duda alguna determinan un diagnóstico tardío para esta enfermedad toda vez que la presencia de estos signos clínicos son una manifestación evidente de daño en todos los órganos especialmente riñón, con la consecuente descompensación del animal. De ahí la importancia que tiene el diagnóstico precoz de la enfermedad a través de la prueba de tolerancia a la glucosa.

Esta prueba se emplea para evaluar la homeostasis de la glicemia y se recomienda en cualquier caso en que se sospeche de diabetes o insulinoma, incluso en aquellos pacientes con glicemia normal alta e hiperglicemia leve de 125 a 180 mg/dl (Meyer y Harvey, 2000; Nelson y Couto, 2000). El médico veterinario en los estados prediabéticos se enfrenta con dificultades para establecer el diagnóstico, siendo de especial utilidad la prueba de tolerancia a la glucosa, pero para su correcta interpretación se requiere contar con patrones normales (gráfico siguiente), que indican hasta que punto puede subir la glicemia después de una dosis de glucosa en pacientes clínicamente sanos.

En países desarrollados este método es usado rutinariamente en perros y en Chile sólo con fines experimentales en diferentes especies, entre ellas en camélidos (Ommaya y col. 1995). Existen diversos protocolos para esta prueba sin diferencias significativas en su procedimiento (Meyer y Harvey, 2000). En términos generales consiste en inyección de glucosa endovenosa en ayunas, lo que provoca la secreción de insulina por parte del páncreas y con esto la caída lenta de la glicemia (Steil y col., 1998).

De acuerdo a estudios realizados en perros en Chile (Díaz, 2001) un protocolo adecuado es el siguiente:

- Hospitalización y ayuno 12 horas previas

a la prueba.

- Introducción de un catéter (18G) en la vena yugular y conexión a un extensor de 15 cm. heparinizado siendo necesaria dosis tan bajas como de 10 UI / 10 ml de agua destilada (equivalente a «un enjuague de la jeringa con heparina») con el fin evitar la coagulación dentro del sistema y permitir así el muestreo con un menor stress para el animal. El líquido contenido en el catéter, debe retirarse antes de la obtención de cada muestra de sangre y reponer una vez obtenida ésta.

- Para realizar la prueba de tolerancia a la glucosa, se administran 0.5 gramos por kilo de peso de una solución de glucosa al 30% inyectada en un lapso de 30 segundos en la vena cefálica del miembro anterior.

- La obtención de las muestras de sangre se debe realizar en la vena yugular mediante un adaptador conectado al extensor en los tiempos establecidos, con tubos al vacío sin anticoagulante (tapón rojo) en el caso que el suero pueda ser extraído dentro de media hora, o en tubos con fluoruro de sodio (tapón gris).

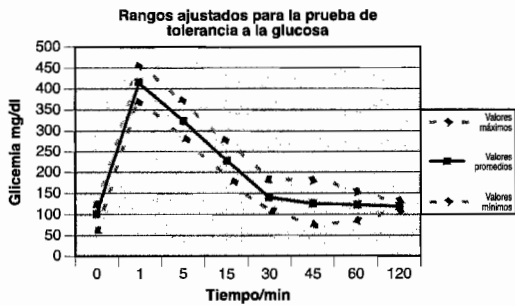
En un animal clínicamente sano debiéramos encontrar la glicemia dentro de los valores máximos y mínimos en los distintos tiempos, 0-1-15-30-45-60-120 minutos post inyección de glucosa (indicados en el gráfico siguiente). Sin embargo, y en función a los resultados obtenidos por los autores de este trabajo, se recomienda para efectos de diagnóstico clínico, solo la medición en los 4 tiempos de quiebre de la curva, correspondientes a los tiempos 0, 1, 30 y 120 minutos.

Al efectuar la prueba es relevante destacar que una vez inyectada la glucosa en el tiempo 0, la glicemia se eleva rápidamente, luego inicia un descenso sostenido hasta el tiempo 30, para llegar a los rangos normales a los 120 minutos.

Es interesante constatar que a pesar que la literatura señala que la progesterona afecta los niveles de glicemia, en la experiencia realizada, usando 10 hembras en distintos

estados reproductivos y con diferentes niveles de progesterona, no se observaron diferencias a la prueba en relación a los machos. Asimismo no se detectaron variaciones en los niveles de electrolitos, Na, K, Cl. (Díaz, 2001).

Un método de aplicación económico (en la actualidad de \$ 4.000 de costo total), rápido y práctico para medir la glicemia, lo constituye la utilización de tiras reactivas con un glucomonitor. Sin embargo, debe tenerse en consideración que el método subestima los valores de glicemia en un 17% promedio (Díaz, 2001), como consecuencia de diversas variables, como lo son la humedad relativa del aire, el manejo del operador, el laboratorio fabricante, entre otros (Muller v col., 1992). Ello no invalida el método de la tira reactiva, por cuanto la curva a través del tiempo presenta una tendencia similar, siendo necesario una correcta interpretación de los datos. lo que implicaría agregar el porcentaje de error señalado anteriormente. Sólo en los casos en que los resultados se encuentren en los valores límites, se sugiere validarlos mediante pruebas de laboratorio.



En el Gráfico, con línea continúa se presentan los valores promedios obtenidos de glicemia posterior a la administración de glucosa, en un total de 20 perros clínicamente sanos, 10 machos y 10 hembras. Las curvas, superior e inferior, representan las desviaciones calculadas. ello para los efectos de señalar los rangos de respuesta considerados normales en una prueba de tolerancia a la glucosa vía endovenosa.

Para una correcta aplicación de la prueba de tolerancia a la glucosa, es imprescindible disponer del material de enfermería ade-

cuado, como así también de una metodología establecida, que signifique un menor stress para el paciente, ya que es sabido que éste provoca un incremento en los niveles circulantes de cortisol y catecolaminas, lo que se traduce en un aumento de la glicemia (Feldman y Nelson, 2000).

La administración de una solución altamente hipertónica de glucosa por vía endovenosa y en corto tiempo no tiene riesgo alguno para la salud de los animales (Díaz, 2001).

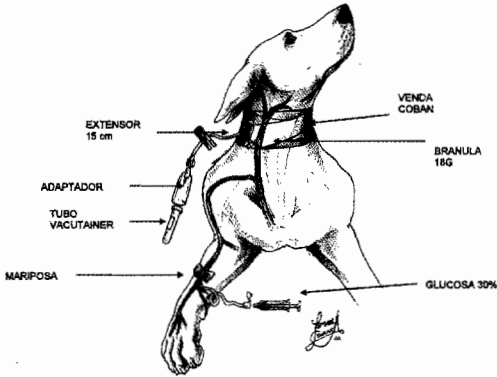
La prueba de tolerancia a la glucosa es recomendable para fines diagnósticos, siendo importante indicar que estas mediciones debieran ir acompañada de al menos una insulinemia, para los efectos de establecer el tipo de diabetes, ya que en diabetes tipo I, la insulina se presenta disminuida y en la diabetes tipo II dentro de los valores normales o aumentada (Kaneko., 1997). La insulinemia es complementaria a la prueba, puesto que en los valores dudosos cercanos a la normalidad, ésta constituye un dato importante frente al diagnóstico. Sin embargo es necesario tener en consideración que la insulina es una hormona de origen proteico, lo cual requiere la validación de la técnica de radioinmunoanálisis (RIA) para la especie canina y que en la actualidad se tiene antecedentes que aún no está validada en Chile. Al respecto, la diferencia aminoacídica entre especies requiere obtener anticuerpos específicos para que reaccionen con la hormona (Feldman y Nelson, 2000) y su validación es de un alto costo. ya que se requiere disponer de los anticuerpos específicos para la insulina canina. El uso de los kit para humanos empleados por algunos laboratorios, entregan resultados referenciales que podrían tener un porcentaje de error en la medición.

CONCLUSIONES

La prueba de tolerancia a la glucosa es un método sistemático, de fácil ejecución y de bajo costo, que tiene importancia clínica como método de diagnóstico precoz de diabetes mellitus, siendo complementaria la medición de insulina para diferencia entre

diabetes mellitus tipo I v II. Para los efectos de la correcta interpretación de la prueba debe utilizarse un patrón de referencia, sugiriéndose el empleo de la curva con los valores presentados en el presente trabajo, obtenida por primera vez en Chile a través de un método científico.

FIGURA Nº1: PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA



BIBLIOGRAFIA

- Baron, A.D.; Brechtel, G.; Wallace, P.; Edelman, S.V. (1988). «Rates and tissue sites of non insulin and insulin-mediated glucose uptake in humans» **Am. J. Physiol.**255: 769-774.
- Crossley J. (1983) Prevention of epinephrine and stress induced egg laying delay by feeding propranolol to the laying hen **Poultry Sci.** 62: 375-378.
- Crossley J.; Marin M.; Ferrando G.; Raggi A. (1994). Modificación adaptativas de algunas constantes fisiológicas de alpacas sometidas a cambio de habitat. **Arch. Zootecnia** 43 (163): 215-223
- Cryer, P.; Wilson. J.; Foster. D. (1992). **Williams textbook of endocrinology.** 8ª Ed. Saunders Company. Philadelphia. pp 1223.
- Cunnigham, J. (1999). **Fisiología Veterinaria** 2ª Ed. Mc Graw-Hill Interamericana. México. pp 478-495. 409-411.
- Diaz, C. (2001). Prueba de tolerancia a la glucosa en perros clínicamente sanos. **Te-**

sis de Título de Méd. Veterinario, U. Santo Tomás, Santiago, Chile, 58 pp.

- Doxey, D.L. (1987) **Patología Clínica y Procedimientos Diagnóstico en Veterinaria.** 2ª Ed. El Manual moderno. México.pp 80-82.
- Ettinger, S. (1998) **Tratado de Medicina Interna Veterinaria.** 4º Ed. Intermédica. Buenos Aires. pp 620-629.
- Feldman, E.; Nelson, R. (2000). **Endocrinología y reproducción en perros y gatos.** 2ª Ed. Mc Graw-Hill Interamericana. México. pp 370-382
- Ganong, W (1998) **Fisiología Médica.** 16ª Ed. El Manual Moderno. México.pp 373-397.
- Garcia Sacristán, A (1997). **Fisiología Veterinaria** Mc Graw-Hill Interamericana. México. pp 748-766.
- Guyton, A.C.; Hall, J.E. (2001). **Tratado de Fisiología Médica.** 10ª Ed. Mac Graw-Hill interamericana. México. pp 1072- 1074, 1052-1057.
- Kaneko, J.; Harvey, J.; Bruss, M. (1997). **Clinical Biochemistry of Domestic Animals.** Academic Press. USA. pp 58-81.
- Kirk, R., Bistner S.; Ford, R. (1997) **Manual de procedimientos y tratamientos de urgencia de animales pequeños.** 5º Ed. Intermédica. Buenos Aires. pp 540-543.
- Klip, A.; Marette, A.; Dimitrakoudis, D.; Ramlal, T.; Giacca, A.; Shi, Z.; Vranic, M. (1992). «Effect of diabetes on glucoregulation. From glucose transporters to glucose metabolism in vivo». **Diabetes Care.** 15 (11): 1747-1766.
- Mattheeuws D.; Rottiers, R.; Kaneko, J.; Vermeulen, A. (1984). «Diabetes mellitus in dogs: relationship of obesity to glucose tolerance and insulin response». **Am. J. Vet. Res.** 45(1): 98-103.
- McDonald, L.E. (1991) **Endocrinología Veterinaria y Reproducción.** 4º Ed.

Interamericana Mc Graw-Hill. México. pp 179-193.

- Meyer, D.; Harvey, J. (2000). **El laboratorio en Medicina Veterinaria. 2º Ed. Intermédica. Buenos Aires. pp 203-208, 173- 177.**

- Muller, P.; Henrichs. H.; Lemke, Ch.; Miedema, K.; Wahl, P. (1992). Evaluation of new non-wipe system for self-monitoring of blood glucose. **Recent Progress in Clinical in Clinical Chemistry.**

- Nelson, R.; Couto, G. (2000). Medicina interna de animales pequeños. 2º Ed. Intermédica. Buenos Aires. pp 782-800.

- Ommaya, A.; Atwater, I., Yañez, M.; Szpak-Glasman, M.; Bacher, J.; Arriaza, C.; Baer, L.; Parraguez, V.; Navia, A.; Oberti, C.; Cea, R.; Moraga, F.; Riquelme, R.; Llanos, A. (1995). «The south american camelia, llama; a unique model for evaluation of xenogenic islet transplant in a cerebral spinal fluid artificial organ». **Transplantation Proceedings. 27(6): 3304-3307.**

- Steil, G.; Rebrin, K.; Mittelman, S.; Bergman, R. (1998). «Role of portal insulin delivery in the disappearance of intravenous glucose and assessment of insulin sensitivity». **Diabetes. 47: 714-720.**

- Tokuyama, K.; Hikagi, Y.; Fujitani, J.; Kiyonaga, A.; Tanaka, H.; Shindo, M.; Fukushima, M.; Nakai, Y.; Imura, H. Nagata. I.; Taniguchi, A. (1993) «Intravenous glucose tolerance test-derived glucose effectiveness in physically trained humans». **Am. J. Physiol. 265: 298-303.**

- Vranic, M.; Miles, P.; Kastogi, K.; Yamatani, K.; Shi, Z.; Lickley, L.; Hetenyi, G. (1991). «Effect of stress on glucoregulation in physiology and diabetes». **Adv. Exp. Med. Biol. (Abstract). 291: 161-183.**

- Wasserman, D.; Bupp, J.; Johnson, J.; Bracy, D. (1992). «Glucoregulation during rest and exercise in depancreatized dogs: role of the acute presence of insulin». **Am. J. Physiol. 262: 574-582.**

- Willard, M.; Tvedten, H.; Turnwald, G. (1999). **Small animal clinical diagnosis by laboratory methods. 3º Ed. Saunders Company. Philadelphia. pp 149-150**

- William, H.R. (1981). **Textbook of endocrinology. 6º Ed. Saunders Company. Philadelphia. pp 782.**