



Alteraciones de analitos séricos y de orina en perros diabéticos: Informe de 30 casos

Alterations of serum and urine analytes in diabetic dogs: 30 cases report

Samuel Genaro Jardón Herrera* Rosa Luz Mondragón Vargas*
Luis Enrique García Ortuño* Jan Bouda*

Abstract

The objective of this study was to describe alterations in blood clinical biochemistry and urinalysis which enable to establish the diagnosis of diabetes mellitus in dogs. Thirty cases of diabetic dogs were analyzed. The inclusion criteria were the following: hyperglycemia above 14 mmol/L, glucosuria, urine density above 1.014 and polyuria-polydipsia. Dogs of different breeds, from 7 months to 14 years of age and both genders (73.3% females and 26.7% males) were studied. The most frequent biochemical alterations in blood serum were: hyperglycemia (100%), increased urea (46%) and creatinine (13%), increase of enzyme activities ALT (50%), AST (46%), alkaline phosphatase (56%), amylase (20%), creatine kinase (66%); hypercholesterolemia (66%), hyperglobulinemia (33%), hyperphosphoremia (33%), hyperkalemia (43%), hyponatremia (16%), hypochloremia (46%), hypobicarbonatemia (50%), increased anion gap (53%), increased strong ion difference (30%), increased serum osmolality (23%) and hypertriglyceridemia (50%). The urine density was between 1.015 and 1.064, mean value of urine glucose 49 mmol/L. Urine ketone bodies were detected in 10% of all cases. Described alterations in clinical biochemistry are important for the diagnosis, clinical care, and prognosis of dogs with diabetes mellitus.

Key words: DIABETES MELLITUS, SERUM CLINICAL BIOCHEMISTRY, URINALYSIS, DOGS.

Resumen

El objetivo de este estudio fue describir alteraciones en la bioquímica clínica sanguínea y en el urianálisis, con el fin de establecer un diagnóstico integral en perros con diabetes mellitus. Se analizaron 30 casos de perros diabéticos. Los criterios de inclusión fueron: hiperglucemia superior a 14 mmol/L, glucosuria, densidad urinaria superior a 1.014 y poliuria-polidipsia. Los perros fueron de diferentes razas, de siete meses a 14 años de edad y de ambos géneros (73.3% hembras y 26.7% machos). Las frecuencias de las principales alteraciones bioquímicas en suero fueron: hiperglucemia (100.0%), incremento en las concentraciones de urea (46%) y de creatinina (13%), incremento de la actividad de las enzimas ALT (50%), AST (46%), fosfatasa alcalina (56%), amilasa (20%), creatina cinasa (66%), hipercolestroleemia (66%), hiperglobulinemia (33%), hiperfosforemia (33%), hipercaliemia (43%), hiponatremia (16%), hipocloremia (46%), hipobicarbonatemia (50%), aumento de ácidos no volátiles (53%), incremento en la diferencia de iones fuertes (30%), hiperosmolalidad (23%) e hipertrigliceridemia (50%). La densidad urinaria osciló entre 1.015 y 1.064, la glucosuria presentó, en promedio, 49 mmol/L. En 10% de los casos se observó cetonuria. Las alteraciones descritas en la bioquímica clínica son importantes para el diagnóstico, manejo clínico y pronóstico de los perros con diabetes mellitus.

Palabras clave: DIABETES MELLITUS, BIOQUÍMICA CLÍNICA SÉRICA, URIANÁLISIS, PERROS.

Recibido el 12 de junio de 2007 y aceptado el 14 de mayo de 2008.

*Departamento de Patología, Sección Patología Clínica, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, D. F., correspondencia: S. Genaro Jardón Herrera, Tel.: 5622 5878, correo electrónico: jardondh66@hotmail.com

Introduction

Diabetes mellitus (DM) has an heterogeneous etiology, characterized by chronic hyperglycemia, glucosuria and metabolic abnormalities, attributed to a deficient insulin effect.¹⁻⁴ After a certain period of sickness, the changes that may be present in diabetes mellitus complications include hepatopathies, nephropathies, angiopathies, neuropathies and hemogram alterations.^{5,6} Depending on the severity of the metabolic abnormalities, the disease can be asymptomatic, or can be associated with clinical signs such as polyuria, polydipsia and body weight gain or loss, or progress to ketoacidosis, with the possibility of reaching a comatose state and later causing death.² Three types of diabetes mellitus are known: Type 1, characterized by destruction of pancreatic β cells, immune mediated mechanisms or of unknown origin. Type 2, by reduced secretion and low tissue sensitivity to insulin. Type 3, includes two subgroups: subgroup A, where a specific mutation that has been identified as the cause of genetic susceptibility is present, and group B, associated with other diseases (hyperadrenocorticism, pheochromocytoma, achromegalia, etcetera).¹

The objective of the present work was to analyze and inform the obtained results in blood clinical biochemistry and urinalysis in diabetic dogs, based on the inclusion criteria, with the aim of describing different alterations that may allow to establish an integral diagnosis of the sickness.

Material and methods

The results were reviewed in the Clinical Pathology Section of the Department of Pathology of the Faculty of Veterinary Medicine and Animal Husbandry, of the National Autonomous University of Mexico, during the 2001-2005 period. The inclusion criteria were: hyperglycemia above 14 mmol/L, glucosuria, urine density above 1.014 and polyuria-polydipsia.

In regard to the gender, 73.3% of 30 animals were females and 26.7% males. In relation to age, 16.5% of the cases had between seven months and five years; 50% from six to ten years; 33.3% from 11 to 14 years. In regard to the breed, 33.3% were Poodle; 16.5% Creole; and 6.7% Labrador, Rottweiler and Cocker Spaniel. In 13.5% of dogs cataracts were recorded, 10.0% showed polyphagia, 6.7% anorexia, 6.7% depression, 6.7% alopecia, 3.3% obesity, 3.3% weight loss and 3.3% diarrhea.

Serum concentrations of glucose, urea, creatinine, cholesterol, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (AP), amylase, creatine kinase (CK), total proteins

Introducción

La diabetes mellitus (DM) tiene etiología heterogénea, se caracteriza por hiperglucemia crónica, glucosuria y anormalidades metabólicas, que se atribuyen al deficiente efecto de la insulina.¹⁻⁴ Después de cierta duración de la enfermedad, los cambios que pueden presentarse en las complicaciones de la diabetes mellitus incluyen hepatopatías, nefropatías, angiopatías, neuropatías y alteraciones en el hemograma.^{5,6} Dependiendo de la severidad de las anormalidades metabólicas, el padecimiento puede ser asintomático, o puede asociarse con signos clínicos como poliuria, polidipsia y ganancia o pérdida de peso, o progresar a cetoacidosis, pudiendo llegar al estado de coma y posteriormente producir la muerte.² Se reconocen tres tipos de diabetes mellitus: Tipo 1, caracterizada por destrucción de las células β del páncreas, por mecanismos inmunomediados o de origen desconocido. Tipo 2, por disminución de secreción y baja sensibilidad de los tejidos a la insulina. Tipo 3, incluye a dos subgrupos: subgrupo A, donde se presenta una mutación específica que ha sido identificada como causa de susceptibilidad genética, y subgrupo B, asociado con otras enfermedades (hiperadrenocorticism, feocromocitoma, acromegalia, etcétera).¹

El objetivo del presente trabajo fue analizar e informar los resultados obtenidos en la bioquímica sérica y urianálisis en perros diabéticos, con base en los criterios de inclusión, con el fin de describir las diferentes alteraciones que permitan establecer el diagnóstico integral de la enfermedad.

Material y métodos

Los resultados se revisaron en la Sección de Patología Clínica del Departamento de Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, de la Universidad Nacional Autónoma de México, durante el periodo 2001-2005. Los criterios de inclusión fueron: hiperglucemia superior a 14 mmol/L, glucosuria, densidad urinaria superior a 1.014 y poliuria-polidipsia.

En cuanto al género, 73.3% de los 30 animales eran hembras y 26.7% machos. Respecto de la edad, 16.5% de los casos tenían entre siete meses y cinco años; 50% de seis a diez años; y 33.3% de 11 a 14 años. Respecto de raza, 33.3% eran Poodle; 16.5%, Criollos; y 6.7% de las razas Labrador, Rottweiler y Cocker Spaniel. En 13.5% de los perros se registró cataratas, 10.0% presentó polifagia, 6.7% anorexia, 6.7% depresión, 6.7% alopecia, 3.3% obesidad, 3.3% pérdida de peso y 3.3% diarrea.

Las concentraciones séricas de glucosa, urea, creatinina, colesterol, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina

(TP), albumin, calcium, phosphorus, bicarbonate and triglycerides were determined by spectrometry in a biochemical analyzer.* Sodium, potassium and chloride electrolytes were assessed in an electrolyte analyzer.** Globulins, non volatile acids (anion gap), strong ion difference (SID) and serum osmolality values were calculated from the obtained results.

In order to determine glucosuria and ketonuria, dipsticks were used,*** urine density was evaluated by means of the clinical refractometer.† Data analysis was done with the Microstat statistic kit‡ by descriptive statistic, which included means, ranges, standard deviation and alteration frequencies in percentages. The obtained information was contrasted with reference values used in the Section of Clinical Pathology and the published by other authors,^{2,4,5} in order to find coincidences and differences in the present study.

Results

Serum concentrations of 22 biochemical analytes and two from urine in diabetic dogs are shown in Table 1. In 46% of the cases there was increase of urea values and in 13%, increase of creatinine values. Hypercholesterolemia in 66% was observed. Likewise, increase in enzyme activities was found; ALT in 50%, AST in 46%, AP in 56%, amylase in 20% and CK in 66% of the diabetic dogs. Hyperproteinemia was present in 16% of these; hypoproteinemia in 16%; hyperglobulinemia in 33%; hypocalcemia in 13%; hyperphosphoremia in 33%; hyperkalemia in 43%; hypokalemia in 3%; hyponatremia in 16%; hypernatremia in 3%; hypochloremia in 46%; and hyperchloremia in 6%.

Another relevant finding was the presence of hypobicarbonatemia in 50% of the cases, only 3% recorded hyperbicarbonatemia. Anion gap values were increased in 53% of the dogs. SID was increased in 30% of the cases. In the present study, decrease of serum bicarbonate, SID and increase of non volatile acid values correspond to metabolic acidosis by accumulation of organic acids. Twenty three percent of the studied population showed an increase in osmolality values. Fifty percent of the diabetic dogs presented hypertriglyceridemia, while 10% showed hypotriglyceridemia. Urine density fluctuated between 1.015 and 1.064, in average, glucosuria presented 49 mmol/L. According to the aforementioned, ketoacidotic diabetes mellitus was observed in 10% of the cases.

Discussion

According to several authors,^{2,4-7} the diagnosis of DM is based on clinical signs, serum glucose values equal or higher than 14 mmol/L, glucosuria and urine density higher than 1.014. Likewise, Hess⁸ detected hyper-

(FA), amilasa, creatina-cinasa (CK), proteínas totales (PT), albúmina, calcio, fósforo, bicarbonato y triglicéridos se determinaron mediante espectrometría en un analizador bioquímico.* Los electrolitos sodio, potasio y cloro fueron determinados en un analizador de electrolitos.** Los valores de globulinas, ácidos no volátiles (anion gap), diferencia de iones fuertes (DIF) y osmolalidad sérica se calcularon a partir de los resultados obtenidos.

A fin de determinar glucosuria y cetonuria, se utilizaron tiras reactivas,*** la densidad urinaria fue evaluada mediante el uso del refractómetro clínico.† El análisis de los datos se practicó con ayuda del paquete estadístico Microstat‡ mediante estadística descriptiva, que incluyó promedios, rangos, desviación estándar y frecuencias de alteraciones en porcentajes. La información obtenida fue contrastada con valores de referencia utilizados en la Sección de Patología Clínica y lo publicado por otros autores,^{2,4,5} a fin de encontrar coincidencias y diferencias en el presente trabajo.

Resultados

Las concentraciones séricas de 22 analitos bioquímicos y dos de orina en perros diabéticos se presentan en el Cuadro 1. En 46% de los casos se presentó aumento en valores de urea y en 13%, incremento en valores de creatinina. En 66% se presentó hipercolesterolemia. Asimismo, se halló incremento en las actividades de las enzimas: ALT en 50%, AST en 46%, FA en 56%, amilasa en 20% y CK en 66% de los perros diabéticos. En 16% de éstos se presentó hiperproteinemia; en 16%, hipoproteinemia; 33% presentaron hiperglobulinemia; 13%, hipocalcemia; 33%, hiperfosforemia; 43%, hipercaliemia; 3%, hipocaliemia; 16%, hiponatremia; 3%, hipernatremia; 46%, hipocloremia; y 6% hipercloremia.

Otro hallazgo importante fue la presencia de hipobicarbonatemia en 50% de los casos, sólo en 3% se registró hyperbicarbonatemia. Los valores de ácidos no volátiles aumentaron en 53% de los perros. En 30% de los casos aumentó la diferencia de los iones fuertes. La disminución de los valores séricos de bicarbonato, DIF y aumento de ácidos no volátiles, en el presente estudio, corresponden a acidosis metabólica por acumulación de ácidos orgánicos. De la población estudiada, 23% mostró incremento en valores de osmolalidad. En 50% de los perros diabéticos se halló hipertrigliceridemia, mientras que en 10% se presentó hipotrigliceridemia. La densidad urinaria osciló entre 1.015 y 1.064, la glucosuria presentó, en

*Cobas-Mira, S Roche, Suiza.

**Easy Iyte plus, Estados Unidos de América.

***SCombustest, Roche, Suiza.

†Refractómetro clínico, Atago, Japón.

‡Microstat, Ecosoft, Inc., Estados Unidos de América.

Cuadro 1

VALORES BIOQUÍMICOS EN SUERO Y ORINA DE PERROS CON DIABETES MELLITUS (n = 30)
 SERUM AND URINE BIOCHEMICAL VALUES IN DOGS WITH DIABETES MELLITUS (n=30)

<i>Analyte</i>	<i>Average</i>	<i>Standard deviation</i>	<i>Minimum value</i>	<i>Maximum value</i>	<i>Reference values</i>
Glucose/mmol/L	22.4	2.25	16.0	26.8	3.88 to 6.88
Urea/mmol/L	8.9	5.15	3.40	29.4	2.1 to 7.9
Creatinine μ mol/L	98.8	84	31.50	429	60 to 130
Cholesterol mmol/L	9.7	3.81	4.40	20.8	2.85 to 7.76
ALT UI/L	91	75.2	24.0	326	<70
AST UI/L	90.5	123	26	691	<55
AP UI/L	398	474	13	2425	<189
Amylase UI/L	1086	1343	230	5625	<1110
CK UI/L	707.8	1737	92	9695	<213
TP g/L	65.2	11	43	101	56-75
Albumin g/L	28.3	5.4	16	39	29 to 30
Globulins g/L	36.8	8.8	24	66	23 to 39
Calcium mmol/L	2.4	0.38	1.12	2.94	2.17 to 2.94
Phosphorus mmol/L	1.7	0.77	0.91	4.45	0.80 to 1.80
Potassium mmol/L	5.16	0.80	2.80	6.48	3.8 to 5.4
Sodium mmol/L	144	5.5	129	157	141 to 152
Chloride mmol/L	107	7.7	89	124	108 to 117
Bicarbonate mmol/L	15	5.7	8	27	17 to 25
Anion gap mmol/L	26.3	8.6	12	48	12 to 24
SID mmol/L	36	5.9	25	47	30 to 40
Osmolality mOsm/kg	308	11	289	339	280 to 305
Triglycerides mmol/L	2.59	3.6	0.48	19.20	0.6 to 1.2
Urine density	1.037	0.014	1.015	1.064	
Glucosuria mmol/L	49	15.8	2.7	55	0

ALT (alanine aminotransferase), AST (aspartate aminotransferase), AP (alkaline phosphatase),

TP (total proteins), CK (creatine kinase), SID (strong ion difference).

glycemia in 85% of diabetic dogs, while 12% had normoglycemia and 3% hypoglycemia, which could be related to treatments. Cotton *et al.*⁹ report that serum glucose concentration increased in all their studied diabetic dogs, coinciding with the established in this work. For other authors, persistent hyperglycemia and glucosuria establish the diagnosis, although they do not mention glucose values in their respective studies.^{4,6,8,10-12}

In the present study, in 47% of the cases urea concentration showed increased values; in relation to this result, some authors think that hyperazotemia, present in DM, can have a pre-renal or renal origin.^{8,9,13} Hess⁸ found increased values in 22% of the cases,

promedio, 49 mmol/L. De acuerdo con lo anterior, la diabetes mellitus cetoacidótica se observó en 10% de los casos.

Discusión

De acuerdo con diferentes autores,^{2,4-7} el diagnóstico de DM se establece con base en signos clínicos, valores iguales o superiores a 14 mmol/L de glucosa sérica, glucosuria y densidad urinaria superior a 1.014. Asimismo, Hess⁸ detectó hiperglucemia en 85% de los perros diabéticos, mientras que 12% tuvieron normoglucemia y 3% hipoglucemia, lo anterior podría relacionarse con tratamientos. Cotton *et al.*⁹ describen

74% with normal values and 4% with low values. Here it was observed that more than the double percentage of diabetic dogs with hyperazotemia, associated with pre-renal causes due to dehydration caused by vomit or diuresis and renal, since chronic hyperglycemia induces hyalin degeneration of glomerular capillaries.¹⁴ Doxey *et al.*⁷ found 9 mmol/L of urea, similar level was found in our study, which was 8.9 mmol/L.

Serum creatinine showed increased values of 13%, the joint increments of creatinine and urea, in association with urine density inferior to 1.030, establish the presence of renal failure, which was present in 7% of dogs in this research. Hess⁸ describes that 27% of diabetic dogs showed increased values of creatinine, which represents more than double the percentage value obtained here, maybe because in his work greater number of cases with renal failure were present. In the studied population, 23% of the dogs showed decreased values associated with deficient muscular mass.⁴

Generally, urea and serum creatinine are found in ranges of reference values in diabetic dogs without complications, the increase of these two analytes can also indicate dehydration.^{5,6,9}

Hess⁸ found that 33% of the studied dogs showed hypercholesterolemia; 66%, normal values and 1%, low values. Here, the frequency of hypercholesterolemia was two times higher than the one found by Hess,⁸ because in severe DM lipid metabolism is increased to compensate the lack of use of carbohydrates as energy source. The use of lipids is progressively increased as the severity of diabetes increases, and the corporal fat deposits increase their mobilization, presenting hypercholesterolemia in direct proportion to the lipid mobilization grade.¹⁷

ALT is an enzyme that evaluates the hepatic integrity and increases during DM in dogs.^{3-6,10,12-14,18} In the present work, increased values were present in 50% of the dogs. Hess⁸ found an increase in 78% of the diabetic dogs. Poppl and Gonzalez¹⁹ described ALT elevations in 40% of the cases, very similar frequency as the one found in this study. Hepatocyte metabolic alterations can cause liberation of enzymes and ALT activity increase in serum, which can increase if alterations cause changes in the membrane permeability.¹³

AST is another useful enzyme for the evaluation of hepatocyte integrity in dogs, although it is also related with muscular degeneration. In this study, AST activity was increased in 46% of the diabetic dogs, and was lower in comparison with the frequency (71%) described by Hess.⁸ Higher values than the reference ones detected suggest active hepatocellular degeneration, including hepatic necrosis.^{3-5,13,18}

The increments in AP were present in 57% of the 30 diabetic dogs, in this study they are attributed to

que la concentración sérica de glucosa aumentó en todos los perros diabéticos de su estudio, coincidiendo con lo establecido en el presente trabajo. Para otros autores, la hiperglucemia persistente y la glucosuria establecen el diagnóstico, aunque no mencionan valores de glucosa en sus respectivos estudios.^{4,6,8,10-12}

En la presente investigación, en 47% de los casos la concentración de la urea mostró valores aumentados; con respecto a este resultado, algunos autores opinan que la hiperazotemia presente en DM puede ser de origen prerrenal o renal.^{8,9,13} Hess⁸ encontró valores altos en 22% de los casos, 74% con valores normales y 4% con valores bajos. Aquí se observó más del doble del porcentaje de perros diabéticos con hiperazotemia, asociada a causas prerrenales debido a deshidratación por vómito o diuresis y renales debido a que la hiperglucemia crónica induce degeneración hialina de los capilares sanguíneos glomerulares.¹⁴ Doxey *et al.*⁷ encontraron 9 mmol/L de urea, valor muy similar al encontrado en este trabajo, que fue de 8.9 mmol/L.

La creatinina sérica presentó valores incrementados en 13%, los incrementos conjuntos de creatinina y urea, en asociación con densidad urinaria inferior a 1.030, establecen la presencia de insuficiencia renal, lo que se presentó en 7% de los perros en este estudio. Hess⁸ describe que 27% de los perros diabéticos presentaron valores aumentados de creatinina, lo que representa poco más del doble del valor del porcentaje obtenido aquí, debido a que en su trabajo quizá se presentó mayor número de casos de insuficiencia renal. En la población objeto de estudio, 23% de los perros evidenciaron valores disminuidos asociados con deficiente masa muscular.⁴

Urea y creatinina sérica generalmente se encuentran en rangos de valores de referencia en perros diabéticos sin complicaciones, el incremento de estos dos analitos también puede indicar deshidratación.^{5,6,9}

Hess⁸ halló que 33% de los perros estudiados presentaron hipercolesterolemia, 66% valores normales y 1% valores bajos. Aquí la frecuencia de hipercolesterolemia fue dos veces más alta que lo encontrado por Hess,⁸ debido a que en DM severa el metabolismo de los lípidos se incrementa para compensar la falta de uso de los carbohidratos como fuente de energía. La utilización de los lípidos se incrementa progresivamente según aumente la severidad de la diabetes, e incrementa la movilización de los depósitos de grasas corporales, apareciendo hipercolesterolemia en proporción directa al grado de movilización de los lípidos.¹⁷

ALT es una enzima que evalúa la integridad hepática y se incrementa durante la DM en perros.^{3-6,10,12-14,18} En el presente trabajo, en 50% de los perros se encontraron valores aumentados. Hess⁸ halló aumento en 78% de los perros diabéticos. Poppl y González¹⁹ des-

cholestasis, cholangiohepatitis, fatty liver and hyperadrenocorticism, among other health problems.^{3-6,8,10,12} Its frequency was lower in comparison to the detected by Poppl and Gonzalez¹⁹ (70%).

The jointly increased values of ALT, AST and AP suggest hepatic lipidosis,^{6,9,12,15,16} which was found in 50% of the studied dogs.

The pancreatic amylase is scarcely used for DM diagnosis; nevertheless, in this research hyperamylasemia was found in 20% of the dogs. Greco¹⁰ and Lassen¹³ report that the amylase and lipase values increase when pancreatitis is DM cause. In its study, Greco¹⁰ found 13% of pancreatitis. The mechanism in which DM predisposes dogs to develop acute pancreatitis is not known; nevertheless, it is possible that hypertriglyceridemia is of importance.⁸ Likewise, chronic inflammation and renal failure are two extrapancreatic processes which increase serum activity of pancreatic enzymes as a result of renal minor excretion or degradation of pancreatic enzymes, without the existence of concomitant pancreatitis.^{5,15,16}

CK is an enzyme that alters in DM by diverse causes, among them muscular catabolism increase and cardiac affections. Here, CK increase was recorded in 66% of the studied population. Maybe, insulin regulates the distribution of CK isoenzymes in cardiac muscle and its effect is not due to the sympathetic derivation induced by hypoglycemia.²⁰⁻²²

In this study, hyperproteinemia was four times more frequent than the reported by Poppl and Gonzalez,¹⁹ and it suggests hemoconcentration or chronic inflammation.^{4,11,23} Hyperglobulinemia found in 33% of diabetic dogs is associated with chronic inflammation and coincides with the frequency described by Hoening and Dawe.²¹ In this work, hypoproteinemia was present in 17% of diabetic dogs. In 43.4% of the cases there was hypoalbuminemia, which is a consequence of hepatic synthesis decrease or loss caused by renal failure.^{4,6,23} Hyperphosphoremia was present in 33% of diabetic dogs and is related with renal hyperazotemia or hemolysis.¹³

Hyperkalemia was present in 43% of dogs, this condition is explained because insulin is required to allow the introduction of potassium into the cells; therefore, when there is deficiency of this, hyperkalemia is produced.^{5,9,16} Greco¹⁰ mentions that hyperkalemia is a finding in dogs that suffer ketoacidotic diabetes. Nelson⁵ describes that this finding is present in pronounced acidosis and renal failure. Dogs may have hypokalemia, normokalemia or hyperkalemia, depending on the duration of the disease, renal function and previous nutrition.⁵ Hypokalemia in 3% of the dogs was associated with polyuria.^{9,12}

Hyponatremia and hypochloremia found in 17% of dogs, are consequence of secondary hemodilution

criben elevaciones de ALT en 40% de los casos, frecuencia muy parecida a lo encontrado en el presente estudio. Las alteraciones metabólicas en los hepatocitos pueden provocar liberación de enzimas y aumento de actividad de la ALT en el suero, que puede incrementarse si las alteraciones producen cambios en la permeabilidad de la membrana.¹³

La AST es otra enzima útil para evaluar integridad del hepatocito en perros, aunque también se relaciona con degradación muscular. En este estudio la actividad de la AST se encontró aumentada en 46% de los perros diabéticos, y fue menor en comparación con la frecuencia (71%) descrita por Hess.⁸ Los valores superiores al valor de referencia detectados sugieren degeneración hepatocelular activa, incluso necrosis hepática.^{3-5,13,18}

Los incrementos de FA se presentaron en 57% de los 30 perros diabéticos, aquí se atribuyen a colestasis, colangiohepatitis, hígado graso e hiperadrenocorticism, entre otros problemas de salud.^{3-6,8,10,12} Su frecuencia fue menor en comparación con lo detectado por Poppl y González¹⁹ (70%).

Los valores conjuntamente incrementados de ALT, AST y de FA sugieren lipidosis hepática,^{6,9,12,15,16} lo cual se encontró en 50% de los perros estudiados.

La amilasa pancreática es poco utilizada para el diagnóstico de la DM; sin embargo, en este trabajo se encontró hiperamilasemia en 20% de los perros. Greco¹⁰ y Lassen¹³ describen que los valores de amilasa y lipasa se incrementan cuando la causa de DM es pancreatitis. En su estudio, Greco¹⁰ halló 13% de pancreatitis. El mecanismo por el cual la DM predispone a los perros a desarrollar pancreatitis aguda no es conocido; sin embargo, es posible que la hipertrigliceridemia sea de importancia.⁸ Asimismo, la inflamación crónica y la insuficiencia renal son dos procesos extrapancreáticos que incrementan la actividad sérica de las enzimas pancreáticas como resultado de la menor excreción o degradación renal de las enzimas pancreáticas, sin la existencia de pancreatitis concomitante.^{5,15,16}

La CK es una enzima que se altera en la DM por diversas causas, entre otras el incremento del catabolismo muscular y afecciones cardíacas. Aquí, el incremento de CK se registró en 66% de la población objeto de estudio. Quizá la insulina regula la distribución de las isoenzimas de la CK en el músculo cardíaco y su efecto no se debe a la derivación simpática inducida por la hipoglucemia.²⁰⁻²²

La hiperproteinemia en este estudio fue cuatro veces más frecuente que lo referido en la investigación de Poppl y González,¹⁹ y sugiere hemoconcentración o inflamación crónica.^{4,11,23} La hyperglobulinemia encontrada en 33% de los perros diabéticos se asocia con inflamación crónica y coincide con la frecuencia

due to polyuria and polydipsia or renal failure.^{11,12} Sodium and chloride may decrease as consequence of renal electrolyte loss; nevertheless, these changes can be masked in dehydration cases; therefore, it is important to evaluate and carry out a follow up of such analytes when the animal is under liquid therapy or dehydrated.^{5,9,10,15,16}

Hypochloremia may also develop as a result of vomiting, as in the study performed by Hess,⁸ in which 40% of 221 analyzed dogs showed vomit. Hypernatremia in this work (3%) was associated with hemoconcentration.¹²

Hypobicarbonatemia in 3% of dogs may be associated with metabolic alkalosis secondary to vomit. Dogs that suffer ketoacidotic DM present metabolic acidosis, as consequence of the high production of ketone bodies and low utilization of these by the peripheral tissues.¹⁷ Dogs with diabetes mellitus and renal failure develop metabolic acidosis.^{8,10}

As a consequence of accumulation, 53% of dogs increased values of anion gap, this contributes to the establishment of metabolic acidosis diagnosis by acid accumulation.^{11,13,17}

In 30% of the dogs higher SID values were present, which establishes the diagnosis of hypochloremic metabolic alkalosis. In 16% low SID values were observed, which evidences hyperchloremic metabolic acidosis.^{4,23}

Hyperosmolality was present in 23%, it generally occurs in animals with severe hyperglycemia and in ketoacidotic states.¹⁰ Hyperglycemia joint with osmotic diuresis and pre-renal hyperazotemia, present in some diabetic dogs, causes hyperosmolality of extracellular liquid.

The studied population presented hypertriglyceridemia and hypotriglyceridemia in 50% and 10% cases, respectively, coinciding with the cited by Duncan and Hoening.¹¹ Hypertriglyceridemia is explained by alterations in the energy metabolism present in DM.¹⁸ Blood increase in several lipids (triglycerides, cholesterol and free fatty acids) results from the triglycerides lipomobilization from fat deposits, decrease in hepatic degradation of cholesterol, and increase in hepatic production of very low density lipoproteins. Other causes which produce hypertriglyceridemia are: decrease in the activity of lipoprotein lipase enzyme, obesity, high calorie consumption and excess in hepatic production of triglycerides.¹² The increase in concentrations frequently results in visible lipemia.^{13,15-17} The urinalysis has several diagnostic purposes in dogs with DM; nevertheless, among the most important are to detect glucosuria and ketonuria.³ Even though, in this study, almost half of the dogs presented hypobicarbonatemia and anion gap increased, only 10% of the population presented ketonuria. This last may be due because the

descrita por Hoening y Dawe.²¹ En este trabajo, la hipoproteïnemia se presentó en 17% de los perros diabéticos. En 43.4% de los casos se halló hipoalbuminemia, que es consecuencia de disminución en la síntesis hepática o de pérdida debida a insuficiencia renal.^{4,6,23} La hiperfosforemia se presentó en 33% de los perros diabéticos y tiene relación con hiperazotemia renal o hemólisis.¹³

En 43% de los perros se presentó hipercaliemia, esta situación se explica debido a que se requiere insulina para permitir la introducción de potasio a las células; por tanto, al haber deficiencia de ésta, se produce hipercaliemia.^{5,9,16} Greco¹⁰ menciona que la hipercaliemia es un hallazgo en perros que padecen diabetes cetoacidótica. Nelson⁵ describe que este hallazgo se presenta en acidosis pronunciada y en insuficiencia renal. Los perros pueden tener hipocaliemia, normocaliemia o hipercaliemia, de acuerdo con la duración de la enfermedad, función renal y nutrición previa.⁵ La hipocaliemia en 3% de los perros se asoció con poliuria.^{9,12}

La hiponatremia e hipocloremia encontradas en 17% de los perros, son consecuencia de hemodilución secundaria a poliuria y polidipsia, o a insuficiencia renal.^{11,12} El sodio y cloro pueden disminuir como consecuencia de la pérdida renal de electrolitos; sin embargo, estos cambios pueden estar enmascarados en casos de deshidratación; por tanto, es importante evaluar y efectuar un seguimiento de dichos analitos cuando el animal se halle bajo terapia de líquidos o esté deshidratado.^{5,9,10,15,16}

La hipocloremia también se puede desarrollar como resultado del vómito, como en el estudio realizado por Hess,⁸ en que 40% de 221 perros analizados presentaron vómito. La hipernatremia en este trabajo (3%) se asoció con hemoconcentración.¹²

La hipobicarbonatemia en 3% de los perros puede estar asociada con alcalosis metabólica secundaria a vómito. Los perros que padecen DM cetoacidótica presentan acidosis metabólica, como consecuencia de la alta producción de cuerpos cetónicos y baja utilización de éstos por los tejidos periféricos.¹⁷ Los perros con diabetes mellitus e insuficiencia renal desarrollan acidosis metabólica.^{8,10}

En 53% de los perros se presentaron valores aumentados de ácidos no volátiles, como consecuencia de la acumulación, ello contribuye al establecimiento del diagnóstico de acidosis metabólica por ganancia de ácidos.^{11,13,17}

En 30% de los perros se presentaron valores altos de DIF, lo que establece el diagnóstico de alcalosis metabólica hipoclorémica. En 16% se presentaron valores bajos de DIF, lo que evidencia acidosis metabólica hiperclorémica.^{4,23}

La hiperosmolaridad se presentó en 23%, general-

determination of ketone bodies with the urine dipsticks use nitroprusside reaction, which mainly detects acetoacetate¹¹ and not β -hydroxybutyrate, which is the most abundant and main responsible ketonic body in diabetic ketoacidosis cases.^{4,11} Other possibility is that metabolic acidosis is a consequence of other concomitant diseases, such as renal failure. Results differ from the reported by Hess,⁸ who found ketonuria in 31% of the studied dogs. These variations are related with different severe states of DM at the moment of the diagnosis.

It is concluded that the more frequent biochemical alterations in diabetic dogs were: hyperglycemia, glucosuria, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, increase in enzyme activities of ALT, AST, AP; hypobicarbonatemia, hyperglobulinemia and increase in urea and creatinine. Knowledge of the different biochemical alterations is useful to establish with greater precision the diagnosis, clinical care and prognosis of diabetes mellitus in dogs.

Alterations in biochemical serum and urinalysis are frequent and allow to establish the diagnosis, treatment and follow up of diabetes mellitus.

The joined increase of urea, creatinine and urine density inferior to 1.030 in dogs confirms renal failure diagnosis. This study presented 7% of the studied population. Hypercholesterolemia was present in 63% of the diabetic dogs, almost double of the referred in the cited literature.

ALT, AST and AP increases in diabetic dogs' serum were inferior to the reported by cited authors, which confirms less damage to hepatocytes.

ALT, AST and AP jointly increased values, suggest fatty liver in 50% of diabetic dogs.

Hyperproteinemia and hyperamylasemia give evidence to suspect on pancreatitis as cause of diabetes mellitus in dogs.

Referencias

1. Kuzuya T, Nakawaga S, Satoh J, Kanazawa Y, Iwamoto Y, Kobayashi M *et al.* Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 55:65-85.
2. Prèlaud P, Rosenberg D, de Fornel P. Test hormonaux, explorations fonctionnelles en endocrinology des carnivores domestiques. Paris: Masson-AFVAC, 2002.
3. Feldman EC, Nelson RW. Endocrinología y reproducción en perros y gatos. Buenos Aires: Inter-Médica, 1991.
4. Nelson RW, Turnwald GH, Willard MD. Endocrine, metabolic, and lipid disorders. In: Willard M, Tvedten H, Turnwald G, editors. *Small animal clinical diagnosis by laboratory methods*. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2004: 136-171.
5. Nelson RW. Diabetes mellitus. In: Ettinger JS, Feldman CE, editors. *Textbook of veterinary internal medicine*,

mente ocurre en animales con hiperglucemia severa y en estados cetoacidóticos.¹⁰ La hiperglucemia conjuntamente con la diuresis osmótica e hiperazotemia prerrenal, presente en algunos perros diabéticos, produce hiperosmolaridad del líquido extracelular.

La población estudiada presentó hipertrigliceridemia e hipotrigliceridemia en 50% y 10% de los casos, respectivamente, coincidiendo con lo citado por Duncan y Hoening.¹¹ La hipertrigliceridemia se explica por las alteraciones en el metabolismo energético presente en DM.¹⁸ El incremento en sangre de varios lípidos (triglicéridos, colesterol y ácidos grasos libres) resulta de la lipomovilización de los triglicéridos de los depósitos de grasa, disminución en la degradación hepática de colesterol, e incremento en la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad. Otras causas que producen hipertrigliceridemia son: disminución en la actividad de la enzima lipoproteín lipasa, obesidad, alto consumo de calorías y exceso en la producción hepática de triglicéridos.¹² El incremento en las concentraciones con frecuencia resulta en lipemia visible.^{13,15-17} El urianálisis tiene varios propósitos diagnósticos en perros con DM; sin embargo, entre los más importantes están detectar glucosuria y cetonuria.³ A pesar de que aquí casi la mitad de los perros presentó hipobicarbonatemia e incremento de ácidos no volátiles, sólo 10% de la población presentó cetonuria. Esto último quizá se deba a que la determinación de cuerpos cetónicos con las tiras reactivas de orina utilizan la reacción de nitroprusiato, con la cual se detecta principalmente acetoacetato¹¹ y no β -hidroxibutirato, que es el cuerpo cetónico más abundante y el principal responsable en casos de cetoacidosis diabética.^{4,11} Otra posibilidad es que la acidosis metabólica sea consecuencia de otras enfermedades concomitantes, como insuficiencia renal. Los resultados difieren de lo informado por Hess,⁸ quien encontró cetonuria en 31% de los perros estudiados. Estas variaciones se relacionan con diferentes estados de severidad de DM en el momento del diagnóstico.

Se concluye que las alteraciones bioquímicas más frecuentes en perros diabéticos fueron: hiperglucemia, glucosuria, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento en la actividad de las enzimas ALT, AST, FA; hipobicarbonatemia, hyperglobulinemia y aumento de urea y creatinina. El conocimiento de las diferentes alteraciones bioquímicas es útil para establecer con mayor precisión el diagnóstico, además de que da seguimiento a los pacientes y proporciona el pronóstico de la diabetes mellitus en perros.

Las alteraciones en la bioquímica sérica y en el urianálisis son frecuentes y permiten establecer el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus.

- diseases of the dog and cat. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2002: 15010-1537.
6. Jardón HSG, Mondragón VRL, Bouda J. Alteraciones en el hemograma y analitos bioquímicos selectos en perros diabéticos: estudio retrospectivo en 40 perros. *Vet Méx* 2007; 38:55-62.
 7. Doxey DL, Milne EM, Mackenzie CP. Canine diabetes: a retrospective survey. *J Small Anim Pract* 1985; 26:555-561.
 8. Hess RS. Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998). *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217:1166-1173.
 9. Cotton RB, Cornelius LM, Theran P. Diabetes mellitus in the dog: a clinic pathologic study. *J Am Vet Med Assoc* 1971; 159: 863-870.
 10. Greco DS. Diagnosis of diabetes mellitus in cats and dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2001; 31:845-853.
 11. Duncan CF, Hoening M. Endocrine system. In: Latimer KS, Mahaffy EA, Prasse KW, editors. *Duncan & Prasse's veterinary laboratory medicine: clinical pathology*. 4th ed. Ames: Iowa State Press, 2003: 270-303.
 12. Villiers E, Blackwood L. *Manual of canine and feline clinical pathology*. 2nd ed. Cheltenham: British Small Animal Veterinary Association, 2005.
 13. Lassen ED. Laboratory evaluation of the endocrine pancreas and of glucose metabolism. In: Thrall MA, Baker DC, Lassen ED, Campbell TW, Rebar A, De Nicola D, editors. *Veterinary hematology and clinical chemistry*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 431-443.
 14. Meyer DJ, Harvey JW. *El laboratorio en medicina veterinaria*. 2^a ed. Buenos Aires: Inter-Médica, 2000.
 15. Núñez L, Desnoyers M. Cambios sanguíneos en diabetes mellitus de pacientes geriátricos. 2^a Jornada Internacional de Patología Clínica Veterinaria; 2001 mayo 2-4; Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 2001:18-20.
 16. Sodikoff HC. Laboratory profiles of small animals disease. A guide to laboratory diagnosis. 3rd ed. St. Louis, Missouri: Mosby, 2001.
 17. Kaneko JJ. Carbohydrate metabolism. In: Loeb WF, editor. *The clinical chemistry of laboratory animals* 2nd ed. Philadelphia: Taylor & Francis, 1999: 165-179.
 18. Blaxter AC, Gruffydd-Jones TJ. Concurrent diabetes mellitus and hyperadrenocorticism in the dog: Diagnosis and management of eight cases. *J Small Anim Pract* 1990; 31: 117-122.
 19. Poppl AG, Gonzalez FHD. Epidemiologic and clinical-pathological features of canine diabetes mellitus. *Acta Scand Vet* 2005; 33:33-40.
 20. Mitani S, Okomura K, Matsui H, Hashimoto H, Ito T, Hayakama T. Insulin alters cardiac muscle creatine kinase activity. *Heart vessels* 2000; 15:23-29.
 21. Hoening MA, Dawe DL. Qualitative assay for beta antibodies. Preliminary results in dogs with diabetes mellitus. *Vet Immun Immunopath* 1992; 32: 195-203.
 22. Ainsworth DM, Appleton JA, Eicker SW, Luce R, Flaminio MJ, Antczak DF. The effect of strenuous exercise on mRNA concentrations of interleukin-12, interferon gamma and interleukin-4 in equine pulmonary and peripheral blood mononuclear cells. *Vet Immun Immunopath*, 2003;91:61-73.
 23. Stockham SL, Scott MA. *Fundamentals of veterinary clinical pathology*. Ames: Iowa State Press, 2002.