



**Somos calidad,
somos USC**

**Diagnóstico clínico de la Diabetes Mellitus tipo 1 en caninos: revisión
sistemática de los avances y perspectivas en Medicina Interna.**

Autor

Diego Fernando Tenorio Angulo

**Título por el que opta
Médico Veterinario**

Directora

Karen Melissa Cardona Tobar

**Grupo de Investigación
ECOBIO**

**Línea de Investigación
Medicina de la Conservación animal**

**Facultad de Ciencias Básicas
Programa de Medicina Veterinaria
Universidad Santiago de Cali
Santiago de Cali - Colombia
2026**

IMPACTOS

Relacione el (los) impacto(s) que presentó el Trabajo de Grado

IMPACTO	PRODUCTO	BENEFICIARIO(S)
Científico	Esta revisión sistemática reunió, analizo y sintetizo la información científica disponible sobre el diagnóstico clínico de la diabetes mellitus tipo 1 en caninos, incluyendo los avances recientes, criterios diagnósticos, pruebas laboratoriales y perspectivas actuales en medicina interna veterinaria. Se identificaron factores que pueden dificultar el diagnóstico temprano, así como limitaciones y variaciones en los métodos utilizados en la práctica clínica. Este trabajo aporta bases fundamentales en evidencia científica para optimizar la interpretación clínica y laboratorial de la diabetes mellitus tipo 1 en caninos, favoreciendo diagnósticos más oportunos, precisos y adecuados, además de contribuir a mejorar el abordaje terapéutico y el pronóstico de los pacientes caninos afectados.	Profesionales en medicina veterinaria, especialistas en medicina interna y endocrinología veterinaria, laboratorios clínicos veterinarios, docentes y estudiantes de ciencias veterinarias, centros de investigación y propietarios de caninos, quienes podrán beneficiarse de información actualizada y basada en evidencia para fortalecer el diagnóstico clínico y manejo integral de la diabetes mellitus tipo 1 en caninos.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN CANINOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LOS AVANCES Y PERSPECTIVAS EN MEDICINA INTERNA

Diego Fernando Tenorio Angulo¹, Karen Melissa Cardona Tobar²

¹Estudiante de Medicina Veterinaria, Universidad Santiago de Cali, diego.tenorio00@usc.edu.co. ²Zootecnista, MsC, Universidad Santiago de Cali, karen.cardona03@usc.edu.co. ECOBIO. Facultad de Ciencias Básicas. Universidad Santiago de Cali. Campus Pampalinda Calle 5 # 62-00. Santiago de Cali. Colombia

RESUMEN

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) en caninos constituye una de las endocrinopatías más frecuentes en medicina veterinaria y representa un importante desafío diagnóstico debido a la variabilidad clínica y a las limitaciones de los métodos laboratoriales disponibles. El presente trabajo tuvo como objetivo evaluar la evidencia científica reciente sobre los métodos de diagnóstico clínico utilizados en la detección de DM1 en perros, así como analizar los avances y perspectivas emergentes en medicina interna veterinaria. Se desarrolló una revisión sistemática de tipo descriptivo y analítico, basada en la metodología PRISMA, mediante la búsqueda de artículos científicos publicados entre 2020 y 2025 en las bases de datos PubMed y Scopus. Se incluyeron estudios originales relacionados con pruebas diagnósticas, biomarcadores, hallazgos clínicos y herramientas laboratoriales aplicadas a caninos con diagnóstico confirmado de diabetes mellitus. Los resultados evidenciaron que el diagnóstico continúa fundamentándose en la anamnesis, los signos clínicos cardinales y pruebas laboratoriales convencionales como glucemia, uroanálisis y fructosamina; sin embargo, recientes investigaciones han identificado biomarcadores inflamatorios, inmunológicos y proteómicos con potencial utilidad diagnóstica y pronóstica. Asimismo, se observaron limitaciones en la sensibilidad y especificidad de algunos métodos tradicionales, así como una falta de estandarización diagnóstica en la práctica clínica veterinaria. Se concluyó que los avances en biomarcadores inmunológicos y técnicas moleculares podrían contribuir a mejorar la precisión diagnóstica y favorecer un abordaje clínico más temprano, integral y personalizado de la DM1 en caninos.

Palabras clave: *Biomarcadores; endocrinología veterinaria; fructosamina; hiperglucemia; medicina interna veterinaria.*

CLINICAL DIAGNOSIS OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN DOGS: A SYSTEMATIC REVIEW OF ADVANCES AND PROSPECTS IN INTERNAL MEDICINE.

ABSTRACT

Type 1 Diabetes Mellitus (DM1) in canines is one of the most frequent endocrinopathies in veterinary medicine and represents an important diagnostic challenge due to the clinical variability and limitations of the available laboratory methods. This study aimed to evaluate recent scientific evidence on the clinical diagnostic methods used in the detection of DM1 in dogs, as well as to analyze the advances and emerging perspectives in veterinary internal medicine. A systematic descriptive and analytical review was developed, based on the PRISMA methodology, by searching for scientific articles published between 2020 and 2025 in the PubMed and Scopus databases. Original studies related to diagnostic tests, biomarkers, clinical findings and laboratory tools applied to canines with a confirmed diagnosis of diabetes mellitus were included. The results showed that the diagnosis continues to be based on anamnesis, cardinal clinical signs and conventional laboratory tests such as glycemia, urinalysis and

fructosamine; however, recent research has identified inflammatory, immunological and proteomic biomarkers with potential diagnostic and prognostic utility. Likewise, limitations were observed in the sensitivity and specificity of some traditional methods, as well as a lack of diagnostic standardization in veterinary clinical practice. It was concluded that advances in immunological biomarkers and molecular techniques could contribute to improving diagnostic accuracy and favor an earlier, more comprehensive and personalized clinical approach to DM1 in canines.

Keywords: *Biomarkers; veterinary endocrinology; fructosamine; hyperglycemia; veterinary internal medicine.*

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una de las enfermedades endocrinas más comunes en la medicina veterinaria de pequeños animales, con una prevalencia estimada entre el 0,32 % y el 1,33 % en perros (Tsouloufi et al., 2022). Varios estudios han mostrado un aumento continuo en la frecuencia de esta patología en las últimas décadas; por ejemplo, Franco-Martínez et al. (2020) informaron un incremento del 79,7 % en los casos de diabetes en perros en Estados Unidos entre 2006 y 2019. Esta realidad plantea un reto creciente para la clínica veterinaria, dado su impacto en la calidad de vida y la supervivencia de los animales afectados. Es importante mencionar que, desde el punto de vista clínico, los perros diabéticos normalmente presentan síntomas característicos como aumento de la orina, sed excesiva, aumento del apetito y pérdida de peso (Franco-Martínez et al., 2020; Tsouloufi et al., 2022).

En los perros, la diabetes mellitus se manifiesta generalmente por una falta absoluta o relativa de insulina, que resulta de la disfunción de las células β en el páncreas (Han et al., 2022). Esta afección ha sido históricamente equiparada a la diabetes mellitus tipo 1 en humanos, dada la necesidad continua de tratamiento con insulina; sin embargo, la fisiopatología específica de esta enfermedad en los perros sigue siendo motivo de discusión (Brito-Casillas et al., 2021; G. Vaitaitis et al., 2024). Investigaciones recientes indican que la diabetes en perros puede tener causas diversas donde influyen factores genéticos, inmunológicos, inflamatorios y ambientales (Brito-Casillas et al., 2021). Mientras que ciertos estudios apoyan la idea de que hay mecanismos autoinmunes similares a los que se observan en humanos, la evidencia actual aún no es suficiente para confirmar que todos los casos de diabetes dependiente de insulina en perros sean una auténtica DM1 autoinmune (O'Kell et al., 2022; G. Vaitaitis et al., 2024).

El diagnóstico rápido y correcto de la diabetes mellitus en perros es crucial para evitar complicaciones graves, como cetoacidosis diabética, cataratas, infecciones recurrentes y alteraciones metabólicas que afectan el pronóstico del animal (Franco-Martínez et al., 2020). En la actualidad, el diagnóstico clínico se basa en la combinación de la historia clínica, la observación de signos clínicos correspondientes y la verificación de laboratorio, que consiste en la detección de hiperglucemia persistente y la presencia de glucosa en la orina (Tsouloufi et al., 2022). Además, biomarcadores como la fructosamina en suero, la hemoglobina glucosilada y el péptido C se han empleado como herramientas adicionales para evaluar el control de la glucosa y la función residual de las células β del páncreas (Rhew et al., 2021; Kim et al., 2023).

A pesar de ello, los métodos diagnósticos tradicionales tienen limitaciones relacionadas con su sensibilidad, especificidad y su capacidad para detectar fases iniciales de la enfermedad, además, la falta de criterios diagnósticos uniformes y la escasa disponibilidad de biomarcadores específicos dificultan una caracterización adecuada de la diabetes mellitus en perros y su distinción frente a otros trastornos endocrinos o metabólicos. En años recientes, varias investigaciones han indagado en nuevas herramientas diagnósticas, tales como biomarcadores inmunológicos, inflamatorios y técnicas de monitoreo continuo de glucosa, mostrando resultados alentadores para mejorar la detección y el seguimiento clínico de esta enfermedad.

A pesar del aumento en la cantidad de estudios sobre el diagnóstico de la diabetes mellitus en caninos, la información disponible sigue siendo dispersa y hay una escasa integración crítica de los progresos recientes y de

las limitaciones de los métodos diagnósticos actualmente en uso. Esta situación complica la adopción de protocolos de diagnóstico fundamentados en evidencia científica que puedan optimizar la toma de decisiones clínicas en el ámbito veterinario.

Por todo lo anterior, el propósito de esta revisión sistemática fue analizar la evidencia científica reciente sobre los métodos de diagnóstico clínico que se utilizan para identificar la diabetes mellitus insulino dependiente en perros, revisando los avances diagnósticos en auge, sus aplicaciones clínicas, sus limitaciones y sus perspectivas futuras en el contexto de la medicina interna veterinaria. Esta revisión busca ofrecer información actualizada que ayude a fortalecer el razonamiento clínico y a promover un enfoque diagnóstico más preciso, temprano y completo de esta endocrinopatía en perros.

2. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo un análisis sistemático de la literatura especializada conforme a las pautas de la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020), con el objetivo de descubrir, elegir, evaluar con rigor y resumir la información existente acerca de los métodos de diagnóstico clínico que se utilizan para detectar la diabetes mellitus tipo insulino dependiente en perros.

La búsqueda de literatura se realizó en las bases de datos PubMed y Scopus, elegidas por su amplia cobertura en las áreas biomédicas y veterinarias. Se consideraron estudios publicados desde enero de 2020 hasta mayo de 2025 y se incluyeron artículos en inglés y español. Para formular las estrategias de búsqueda, se utilizaron descriptores MeSH y términos libres vinculados a la diabetes mellitus en caninos y su diagnóstico clínico, combinándolos con operadores booleanos (AND y OR). La estrategia aplicada en PubMed fue: ("Diabetes Mellitus, Tipo 1"[MeSH] OR "Diabetes Tipo 1" OR "Diabetes Mellitus Insulino dependiente" OR IDDM) AND ("Perros"[MeSH] OR caninos OR "Canis lupus familiaris") AND ("Diagnóstico"[MeSH] OR "Técnicas y Procedimientos Diagnósticos"[MeSH] OR "diagnóstico clínico" OR "pruebas de laboratorio" OR biomarcadores OR fructosamina OR "hemoglobina glicosilada" OR "C-péptido" OR insulina OR análisis de orina OR hematología OR "perfil bioquímico"). Para Scopus se empleó la siguiente ecuación: ("diabetes mellitus tipo 1" OR "diabetes insulino dependiente") AND (perro OR canino OR "Canis lupus familiaris") AND (diagnóstico OR "pruebas de laboratorio" OR biomarcadores OR fructosamina OR "hemoglobina glicosilada" OR "C-péptido" OR insulina OR bioquímica OR hematología OR análisis de orina).

Las referencias recuperadas fueron exportadas al gestor bibliográfico Mendeley. (Elsevier, versión 2.135.0) para eliminar duplicados y organizar la información de manera adecuada. Se aceptaron estudios originales realizados en perros (*Canis lupus familiaris*) con diagnóstico confirmado de diabetes mellitus insulino dependiente, según criterios clínicos y de laboratorio establecidos. Se eligieron investigaciones que analizaran métodos diagnósticos clínicos, laboratoriales, inmunológicos o moleculares relacionados con la identificación de la enfermedad.

También se incluyeron estudios observacionales, ensayos clínicos, investigaciones de validación diagnóstica y análisis retrospectivos publicados en revistas científicas revisadas por pares y que ofrecieran el texto completo. Se excluyeron revisiones narrativas, revisiones sistemáticas, metaanálisis, informes de casos, comunicaciones breves, investigaciones realizadas exclusivamente *in vitro*, estudios en especies no caninas y trabajos que se centraran únicamente en tratamientos terapéuticos o farmacológicos sin considerar aspectos diagnósticos.

La selección se llevó a cabo en dos etapas utilizando la plataforma Rayyan:

1. Evaluación de títulos y resúmenes de forma independiente.
2. Revisión del texto completo de los artículos que cumplieran con los requisitos.

Los datos relevantes se recopilaron a través de una matriz creada en Microsoft Excel. Las variables extraídas incluyeron:

1. Autor y año de publicación.

2. País donde se realizó el estudio.
3. Diseño metodológico.
4. Características de la población estudiada.
5. Métodos diagnósticos utilizados.
6. Sensibilidad, especificidad y utilidad clínica de las pruebas diagnósticas.
7. Biomarcadores emergentes identificados.
8. Limitaciones en el diagnóstico mencionadas.
9. Hallazgos clave vinculados al diagnóstico clínico.
10. Conclusiones significativas en relación con los objetivos de la revisión.

Se revisó la calidad metodológica de los estudios seleccionados de forma independiente utilizando herramientas validadas, según el tipo de investigación. En el caso de estudios de precisión diagnóstica, se aplicó la herramienta QUADAS-2 (Evaluación de la Calidad de Estudios de Precisión Diagnóstica-2), que permite evaluar el riesgo de sesgo en áreas como la selección de pacientes, la prueba principal, el estándar de referencia y el flujo temporal.

Por otro lado, los estudios observacionales fueron examinados a través de las listas de verificación del Joanna Briggs Institute (JBI), evaluando aspectos relacionados con la selección de los participantes, la medición de variables, la identificación de factores de confusión y la validez de los resultados. Los estudios se categorizaron como de bajo, moderado o alto riesgo de sesgo de acuerdo a los criterios definidos por cada herramienta.

Debido a la variedad en los diseños metodológicos, las pruebas diagnósticas analizadas y las variables reportadas, no se pudo realizar un metaanálisis cuantitativo. Por lo tanto, se llevó a cabo una síntesis narrativa de la evidencia existente. Los resultados se agruparon en tres categorías temáticas:

- Métodos diagnósticos clínicos y de laboratorio tradicionales.
- Biomarcadores nuevos y enfoques diagnósticos innovadores.
- Limitaciones en el diagnóstico y factores de confusión relacionados con el diagnóstico de diabetes mellitus en perros.

Este enfoque permitió detectar tendencias, fortalezas, debilidades y lagunas en la literatura científica actual, lo que contribuye a una mejor comprensión de las herramientas diagnósticas en el ámbito de la medicina interna veterinaria.

3. DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática ha permitido establecer que el diagnóstico de diabetes mellitus insulino dependiente en perros se basa principalmente en la combinación de signos clínicos relevantes, niveles elevados de glucosa en sangre de forma persistente y presencia de glucosa en la orina. Estos criterios diagnósticos siguen siendo considerados el estándar clínico por su accesibilidad, bajo costodesafi y su utilidad en la práctica veterinaria cotidiana (Tsouloufi et al., 2022). Sin embargo, varios estudios coinciden en que estas herramientas tienen limitaciones significativas relacionadas con la variabilidad biológica, el impacto del estrés y las dificultades para detectar fases tempranas de la enfermedad (Franco-Martínez et al., 2020).

Los biomarcadores tradicionales, como la fructosamina y la hemoglobina glucosilada (HbA1c), se han mostrado como herramientas complementarias efectivas para evaluar el control del azúcar en la sangre a medio plazo y para reducir el efecto de las variaciones temporales en la glucosa en suero. Rhew et al. (2021) y Kim et al. (2023) demostraron que estos marcadores proporcionan una mejor comprensión del estado metabólico de los pacientes diabéticos; sin embargo, su principal desventaja es que reflejan cambios que ya se han producido y son poco útiles para la detección temprana de individuos en riesgo.

Desde la perspectiva fisiopatológica, la diabetes mellitus en perros comparte algunas similitudes con la diabetes tipo 1 en humanos, particularmente la necesidad continua de insulina debido a la pérdida funcional de las células β del páncreas. Sin embargo, la evidencia disponible indica que la causa de la enfermedad en perros es considerablemente más diversa. Brito-Casillas et al. (2021) reportaron alteraciones histopatológicas que sugieren destrucción de islotes pancreáticos y disminución de la masa de células β , mientras que González-Villar y Pérez-

Bravo (2021) encontraron autoanticuerpos anti-IA2 en un porcentaje relevante de caninos diabéticos. Aun así, la baja sensibilidad observada para otros autoanticuerpos clásicos, como anti-GAD65 y anti-ZnT8, junto con la falta de marcadores específicos validados para perros, impide confirmar de manera definitiva un origen autoinmune en todos los casos.

En este escenario, estudios recientes se están dirigiendo hacia la búsqueda de biomarcadores inmunológicos alternativos. Vaitaitis et al. (2024) evidenciaron un aumento significativo en las células Th40 (CD4⁺CD40⁺) y un incremento en los índices inflamatorios sistémicos como SII y CII en perros con diabetes, lo que sugiere la presencia de un estado inflamatorio crónico vinculado a mecanismos autoinmunes. Estos descubrimientos ofrecen una perspectiva alentadora, ya que podrían proporcionar una mayor sensibilidad diagnóstica en comparación con los autoanticuerpos convencionales. Sin embargo, los hallazgos se derivan principalmente de estudios piloto con muestras pequeñas, por lo que su aplicabilidad clínica necesita ser validada a través de investigaciones multicéntricas y en poblaciones más amplias.

Por otro lado, la nueva evidencia también ha señalado cambios en el microbioma intestinal y en los perfiles de proteínas vinculados a la diabetes mellitus en perros. Kim et al. (2023) encontraron variaciones notables en la cantidad relativa de diferentes géneros bacterianos, mientras que Franco-Martínez et al. (2020) documentaron alteraciones en las proteínas en suero y saliva que podrían estar conectadas con procesos inflamatorios y metabólicos. Aunque estos descubrimientos podrían ayudar en el desarrollo de herramientas diagnósticas más precisas en el futuro, su aplicación clínica actual sigue siendo limitada debido a la falta de protocolos estandarizados y la ausencia de estudios longitudinales que puedan establecer relaciones causales claras.

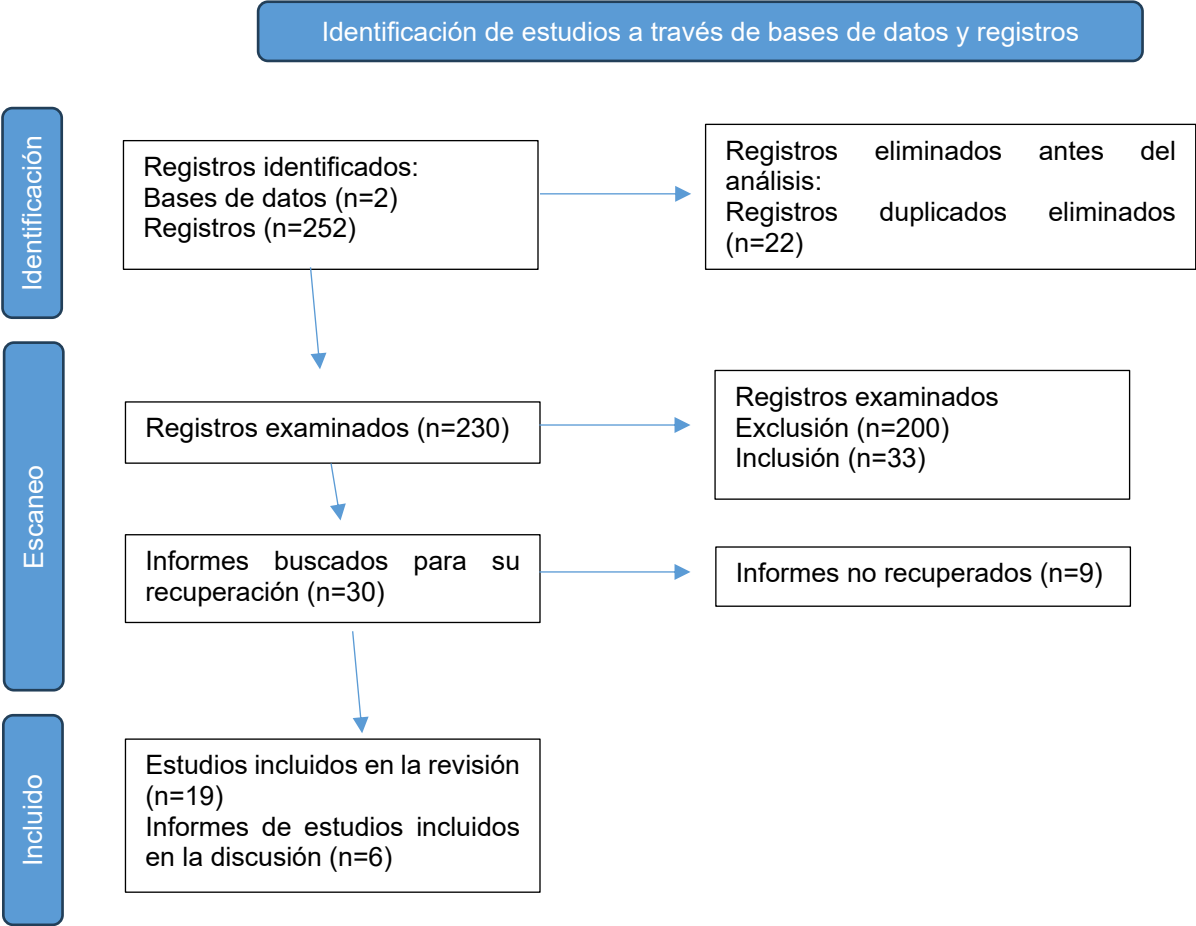
En lo que respecta a las tecnologías diagnósticas emergentes, el monitoreo continuo de glucosa ha demostrado ser efectivo para mejorar el seguimiento clínico y ayudar en la toma de decisiones terapéuticas. Xi et al. (2025) encontró una buena correlación entre las mediciones de glucosa en el líquido intersticial y en el torrente sanguíneo, lo que permite una evaluación más dinámica del control de la glucosa. Sin embargo, estos dispositivos siguen estando más enfocados en el monitoreo y ajuste del tratamiento que en el diagnóstico inicial de la enfermedad.

Una limitación relevante encontrada en esta revisión fue la notable variabilidad metodológica entre los estudios revisados. Se notaron discrepancias en los criterios diagnósticos utilizados, tamaños de muestra pequeños, el uso de pruebas inmunológicas diseñadas inicialmente para humanos y la falta de protocolos diagnósticos aceptados universalmente para perros. Estas limitaciones complican la comparación directa entre diferentes investigaciones y limitan la aplicación de los hallazgos en la práctica clínica general.

En resumen, la evidencia existente indica que, aunque las pruebas diagnósticas tradicionales siguen siendo cruciales para diagnosticar la diabetes mellitus en caninos, hay un interés creciente en desarrollar biomarcadores inmunológicos y moleculares, así como en las tecnologías de monitoreo continuo, que pueden mejorar la exactitud diagnóstica y facilitar una identificación más temprana de la enfermedad. A pesar de esto, antes de que sean implementadas de manera habitual en la medicina veterinaria, estas herramientas necesitan pasar por procesos rigurosos de validación clínica y estandarización en su metodología.

Finalmente, las conclusiones de esta revisión resaltan la necesidad de llevar a cabo estudios prospectivos multicéntricos que ayuden a establecer biomarcadores específicos para perros y a crear guías diagnósticas fundamentadas en evidencia científica sólida. Esto será fundamental para optimizar el diagnóstico clínico, mejorar las estrategias de tratamiento y favorecer el pronóstico de los pacientes que padecen esta endocrinopatía.

Ilustración 1. Diagrama PRISMA



Autor y año	País / región	Diseño metodológico	Población evaluada	Métodos diagnósticos empleados	Sensibilidad / especificidad / utilidad clínica	Biomarcadores emergentes	Limitaciones diagnósticas	Principales hallazgos relacionados con DM1	Conclusiones relevantes
(González - Villar & Pérez - Bravo, 2021)	Chile	Estudio observacional transversal con análisis serológico.	61 perros: 31 con DM (con y sin insulino terapia) y 30 controles normoglucémicos (peso	Glucosa sérica, ELISA para autoanticuerpos anti-GAD65, anti-IA2 y anti-ZnT8.	Alta utilidad clínica de anti-IA2: positivo en 58% de perros diabéticos. Anti-ZnT8 positivo en 9.6%. Anti-GAD65 no detectable.	Autoanticuerpos anti-IA2 y anti-ZnT8.	Uso de kits ELISA humanos y tamaño muestral limitado; necesidad de pruebas específicas para perros.	La presencia de anti-IA2 sugiere participación autoinmune y alteración en la secreción de insulina	Los biomarcadores autoinmunes podrían contribuir al diagnóstico de DM1 canina, aunque se requieren pruebas específicas

			normal y obesos)					en DM canina.	veterinarias.
(Rhe w et al., 2021)	Corea del sur	Estudio piloto prospectivo.	4 perros con DM insulino dependiente tratados con insulina por más de un año.	Péptido C, fructosamina, HbA1c, uroanálisis, glucosa en ayunas, perfil lipídico.	El péptido C mostró utilidad clínica para evaluar secreción residual de insulina y riesgo de complicaciones.	Péptido C como indicador funcional de células β .	Muestra muy pequeña y ausencia de grupo control.	Se observó aumento de péptido C y mejoría parcial de fructosamina y HbA1c tras terapia celular.	El péptido C y biomarcadores metabólicos pueden apoyar el seguimiento diagnóstico y pronóstico de DM1 canina.
(Brito - Casillas et al., 2021)	Gran Canaria, España	Estudio observacional longitudinal.	29 perros diabéticos identificados entre 5,213 perros evaluados.	Glucosa sérica, glucosuria, anticuerpos anti-GAD65 y anti-IA2, genotipificación DLA, histopatología pancreática.	Los anticuerpos anti-GAD65 y anti-IA2 mostraron utilidad limitada, detectándose solo en 2 de 5 casos sospechosos de DM autoinmune.	Haplotipos DLA novedosos y autoanticuerpos pancreáticos.	Heterogeneidad etiológica de la DM canina y bajo número de casos con sospecha autoinmune.	Se observó reducción de islotes pancreáticos y masa de células β , además de vacuolización celular.	La DM canina presenta una patogénesis heterogénea; algunos casos muestran características compatibles con DM1 autoinmune.
(Hulsebosch et al., 2022)	Estados Unidos	Ensayo clínico prospectivo.	5 perros con DM naturalmente ocurrida previamente controlados con insulina intermedia.	Monitoreo continuo de glucosa intersticial, fructosamina sérica, uroanálisis, PLI, TLI y glucosa.	El monitoreo continuo de glucosa mostró utilidad clínica para evaluar control glucémico semanal.	Monitoreo continuo de glucosa intersticial (FGMS).	Muestra pequeña y enfoque terapéutico más que diagnóstico.	La insulina recombinante semanal mantuvo control glucémico y estabilidad clínica en 4 de 5 perros.	Las tecnologías de monitoreo continuo representan herramientas útiles para seguimiento clínico de DM canina.
(Kim et al., 2023)	Corea del Sur	Estudio observacional comparativo.	17 perros: 11 con diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM) y 6 controles sanos; los diabéticos	Glucosa sérica, cetonas, HbA1c, fructosamina, uroanálisis, lactato sanguíneo, RT-qPCR fecal para microbiota intestinal.	La HbA1c y fructosamina mostraron utilidad clínica para evaluar control glucémico; el análisis microbiológico permitió identificar disbiosis asociada a DM.	Bifidobacterium spp., Enterococcus spp., Lactobacillus spp., Turicibacter y Faecalibacterium como biomarcas	Tamaño muestral pequeño y presencia de comorbilidades en algunos perros con hiperlactatemia.	Los perros diabéticos mostraron alteraciones importantes en la microbiota intestinal relacionadas con niveles elevados de lactato y control	La disbiosis intestinal y biomarcadores microbianos podrían complementar el diagnóstico y monitoreo de DM1 canina.

			os se dividieron según niveles de lactato.			dores de disbiosis.		metabólico deficiente.	
(G. Vaitaitis et al., 2024)	Estados Unidos	Estudio piloto observacional comparativo.	12 perros con diabetes mellitus canina y controles sanos reclutados en hospitales veterinarios.	Glucosa sérica, glucosuria, CBC, fructosamina, péptido C, citometría de flujo para células Th40, análisis de citocinas inflamatorias.	Las células Th40 y los índices inflamatorios sistémicos (SII y CII) mostraron alta utilidad clínica como marcadores de inflamación autoinmune.	Células Th40 (CD4+CD40+), SII y CII.	Número reducido de pacientes y dificultad histórica en detección de autoanticuerpos caninos.	Los perros diabéticos presentaron inflamación sistémica crónica, alteraciones inmunológicas y aumento significativo de células Th40.	Los hallazgos apoyan que la DM canina comparte características autoinmunes similares a la DM1 humana.
(Jaffey, Kreisler, et al., 2024)	Estados Unidos	Estudio prospectivo caso-control.	40 perros: 20 con diabetes mellitus naturalmente ocurrida (10 controlados y 10 no controlados) y 20 controles sanos.	Fructosamina sérica, glucosa sérica, uroanálisis, citometría de flujo, evaluación de fagocitosis, medición de citocinas (TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10).	La fructosamina fue útil para diferenciar perros diabéticos y controles; las citocinas inflamatorias permitieron evaluar disfunción inmune.	TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 y alteraciones fagocíticas.	No se evaluaron autoanticuerpos específicos y la variabilidad clínica entre perros podría influir en resultados inmunológicos.	Los perros diabéticos mostraron disfunción inmunitaria, alteraciones en fagocitosis y aumento de citocinas proinflamatorias.	La DM1 canina se asocia con un estado inflamatorio e inmunológico alterado, lo que podría aportar nuevas herramientas diagnósticas y terapéuticas.
(Xi et al., 2025)	China	Estudio observacional comparativo de exactitud diagnóstica	Perros con diabetes mellitus y mediciones simultáneas de glucosa capilar y glucosa intersticial	- RT-CGMS (real-time continuous glucose monitoring system) → glucosa intersticial - PBGM (portable blood glucose meter) → glucosa capilar - Análisis de correlación (Spearman y	- Se evaluó correlación entre glucosa intersticial y capilar mediante Spearman - Se analizaron concordancia y acuerdo entre métodos - El RT-CGMS mostró buena correlación y concordancia clínica con mediciones capilares (GBU)	Glucosa intersticial en tiempo real como biomarcador continuo no invasivo	Diferencias fisiológicas entre glucosa intersticial vs sanguínea - Posible desfase temporal entre compartimentos - Variabilidad individual	El CGM puede reemplazar o complementar mediciones capilares - Permite monitoreo continuo y detección de fluctuaciones glucémicas Conclusiones relevantes para la	El monitoreo continuo representa una tecnología diagnóstica emergente útil para mejorar la detección, seguimiento y precisión del control glucémico en diabetes.

				concordancia entre métodos				monografía	
(G. M. Vaitaitis et al., 2026)	Estados Unidos	Estudio piloto, prospectivo, abierto y no ciego.	10 perros con diabetes mellitus canina tratados con el péptido OPT501 por vía IV o SC.	Fructosamina, glucosa sérica, péptido C, hemograma, índice inflamatorio sistémico (SII), citometría de flujo para células Th40.	La fructosamina y el SII fueron útiles para evaluar el control glucémico e inflamatorio; aumento de péptido C asociado a mejor función beta pancreática.	Células Th40 CD4+CD40+, péptido CD40-targeting OPT501, índice inflamatorio sistémico.	Estudio piloto sin grupo control; tamaño muestral pequeño; variabilidad en dieta y manejo de los pacientes.	El tratamiento con OPT501 disminuyó fructosamina, inflamación sistémica y requerimientos de insulina, mejorando el control glucémico.	La inflamación inmunológica y los biomarcadores inflamatorios podrían tener relevancia diagnóstica y terapéutica en DM1 canina.
(Dinini & Hess, 2024)	Estados Unidos	Estudio retrospectivo longitudinal.	1318 perros con hiperglucemia incidental sin diabetes insulino dependiente inicial.	Glucosa sanguínea sérica, seguimiento clínico, urianálisis y proteínas glucosiladas como apoyo diagnóstico.	La glucosa sérica aislada mostró baja capacidad predictiva para DM insulino dependiente.	Proteínas glucosiladas como herramienta complementaria diagnóstica.	Hiperglucemia por estrés, glucocorticoides y enfermedades concurrentes pudieron actuar como factores de confusión.	La mayoría de los perros con hiperglucemia incidental no desarrollaron diabetes insulino dependiente.	El diagnóstico de DM1 canina no debe basarse únicamente en hiperglucemia aislada; se requieren pruebas complementarias.
(Zhao et al., 2025)	China	Estudio experimental in vivo con modelo canino Beagle inducido con DM1 y análisis transcripómico (RNA-seq).	9 perros Beagle (~1 año, 8–10 kg), distribuidos en grupos control, DM1 y DM1 + NAC.	Glucosa sanguínea, niveles de insulina, glucosuria, curva glucémica de 24 h, RNA-seq, qPCR, Western blot, biomarcadores oxidativos (H2O2 y MDA), histopatología hepática.	El estudio no reportó sensibilidad/especificidad diagnóstica; destaca utilidad clínica de CXCL12 como biomarcador molecular potencial y NAC como terapia adyuvante.	CXCL12, H2O2, MDA.	Muestra pequeña; modelo experimental al animal; enfoque centrado en complicaciones hepáticas más que en diagnóstico clínico directo.	La DM1 produjo supresión de CXCL12 hepático. NAC activó CXCL12 y redujo estrés oxidativo y daño hepático asociado a DM1.	CXCL12 podría ser un biomarcador emergente y NAC una estrategia complementaria útil en DM1 canina con complicaciones hepáticas.
(Jaffey, Backus, et al., 2024)	Estados Unidos	Estudio prospectivo caso-control.	20 perros con diabetes mellitus	Hemograma, bioquímica sérica, uroanálisis,	CRP e IL-8 mostraron utilidad clínica como marcadores inflamatorios	CRP, IL-8, TNF- α , IL-6, IL-10, 25(OH)D3.	Tamaño muestral moderado; múltiples tratamientos con	Los perros diabéticos presentaron mayor CRP, alteración	Los biomarcadores inflamatorios pueden compleme

			natural (10 controlados y 10 no controlados) y 20 controles sanos pareados por edad, raza y sexo.	fructosamina, CRP, citocinas (TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10), vitamina D sérica y citometría de flujo para fagocitosis.	relacionados con control glucémico. Fructosamina se correlacionó con CRP y disfunción fagocítica.		insulina; variabilidad dietaria y clínica.	es fagocíticas y un fenotipo proinflamatorio asociado al control glucémico.	ntar el monitoreo clínico de DM1 canina y reflejar control metabólico.
(Harri s- Sams on et al., 2023)	Estados Unidos y Australia	Estudio retrospectivo piloto	7 perros diabéticos insulino dependientes con comorbilidades y mal control glucémico; edades entre 7.5–16 años.	Monitoreo de glucosa sanguínea domiciliar, glucosa sérica, fructosamina sérica, uroanálisis, hematología y bioquímica sérica.	El uso de detemir redujo significativamente glucosa media, pico y nadir; útil clínicamente en perros con pobre control glucémico y enfermedades concurrentes.	Fructosamina sérica como biomarcador complementario de control glucémico.	Muestra pequeña; diversidad de dietas; presencia de múltiples enfermedades concurrentes; estudio retrospectivo.	La insulina detemir mejoró el control glucémico en comparación con insulinas intermedias y disminuyó hiperglucemia persistente sin incrementar hipoglucemia clínica.	Detemir puede considerarse una alternativa terapéutica eficaz en perros con DM1 mal regulada y comorbilidades asociadas.
(Jaffe y et al., 2022)	Estados Unidos	Estudio prospectivo de casos y controles	14 perros con diabetes mellitus naturalmente adquirida y 14 controles sanos pareados por edad, raza y sexo.	Glucosa sérica, fructosamina, triglicéridos, colesterol, glucosuria, cultivo fúngico fecal y MALDI-TOF-MS.	La fructosamina elevada se asoció con colonización por Candida spp.; utilidad clínica para evaluar control glucémico y alteraciones del microbioma.	Candida glabrata, Candida albicans y Aspergillus spp. como posibles biomarcadores emergentes relacionados con DM canina.	Tamaño muestral pequeño; influencia potencial de dieta, sexo y microbioma intestinal; no se evaluaron relaciones causales.	Los perros diabéticos presentaron mayor crecimiento fúngico fecal y mayor prevalencia de Candida spp. comparados con controles sanos.	Las alteraciones del microbioma intestinal podrían asociarse con el control glucémico y aportar nuevos enfoques diagnósticos y pronósticos en DM1 canina.
(Han et al., 2022)	China	Estudio experimental en modelo animal	40 perros Beagle adultos divididos en grupo control y	Glucosa en ayunas, prueba de liberación de insulina, fructosami	La combinación de STZ y ALX indujo hiperglucemia sostenida, disminución de liberación	HbA1c y fructosamina como biomarcadores útiles de seguimie	Mortalidad durante el modelo experimental; variabilidad individual en	El modelo reprodujo características típicas de DM1: hiperglucemia	El modelo canino inducido puede ser útil para investigaciones sobre fisiopatología

			grupo modelo diabético o inducido.	na, hemoglobina glucosilada (HbA1c), histopatología pancreática.	de insulina y aumento significativo de HbA1c y fructosamina.	nto metabólico en DM1 experimental.	respuesta al STZ/ALX; modelo inducido no refleja completamente DM espontánea.	persistente, pérdida de peso, daño de células β pancreáticas y reducción de secreción de insulina.	ía y métodos diagnósticos de DM1.
(O'Keil et al., 2022)	Estados Unidos	Estudio transversal comparativo	30 perros diabéticos y 30 perros controles sanos de diferentes razas.	Detección de autoanticuerpos mediante plataforma NAPPA (protein arrays), evaluación de hiperglucemia y glucosuria para diagnóstico clínico.	Combinación de autoanticuerpos (anti-KANK2, anti-GLI1, anti-SUMO2) mostró sensibilidad del 37% y especificidad del 90% para diferenciar perros diabéticos.	Autoanticuerpos anti-KANK2, anti-GLI1, anti-SUMO2, anti-TACSTD2, anti-SCGB1C1 y anti-CPA4.	Uso de proteínas humanas en lugar de caninas; tamaño muestral limitado; resultados inconsistentes sobre autoinmunidad en DM canina.	Se identificaron perfiles de autoanticuerpos potencialmente asociados a diabetes canina, aunque sin evidencia concluyente de autoinmunidad tipo T1D humana.	Los autoanticuerpos emergentes podrían contribuir al desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas e investigaciones sobre la etiopatogenia de la DM1 canina.
(Tsoloufi et al., 2022)	Grecia	Observacional caso-control	14 perros DM1 y 33 sanos	Hemograma, HbA1c, glucosa, glucosuria	Correlación HbA1c con PLT y PCT	PLT, PCT	Muestra pequeña, asociación débil	Trombocitosis asociada al control glucémico	Índices plaquetarios como biomarcadores complementarios
(Wang et al., 2021)	Estados Unidos	Experimental traslacional	Ratones diabéticos y perros Beagle	Glucosa, péptido C, IPGTT, IF	Viabilidad y seguridad dispositivo	Péptido C humano	Implantación corta	Supervivencia de células β	Terapias celulares futuras
(Franc-Martínez et al., 2020)	España – Croacia (colaboración europea)	Estudio experimental proteómico comparativo (casos-control en modelo animal)	10 perros (5 sanos vs 5 con DM1 sin tratamiento) - Validación adicional: 24 muestras séricas.	- Proteómica TMT (Tandem Mass Tags) - Espectrometría de masas de alta resolución - Validación de haptoglobina sérica	No reporta métricas diagnósticas clásicas; estudio exploratorio de biomarcadores.	Proteínas diferenciales: Suero - Haptoglobina (validada) - Apolipoproteína D - Alfa-2-macroglobulina - Transferin receptor	Tamaño muestral pequeño - Modelo animal (perros) - Resultados exploratorios	Cambios proteómicos detectables en saliva y suero. Saliva = fluido diagnóstico no invasivo prometedor.	- La proteómica abre camino a biomarcadores no invasivos. - Haptoglobina y proteínas S100 → candidatos relevantes.

				Biomarcadores proteicos en suero y saliva		•Inter-alpha-trypsin inhibitors •Plasminogen Saliva •S100A9, S100A1, S100A12 •Calmodulinas •Malate dehydrogenase •Transketolase • Filamin-A •Glutathione-S-transferase Indican: •Inflamación •Estrés oxidativo •Alteraciones metabólicas			
--	--	--	--	---	--	--	--	--	--

La evidencia analizada demuestra que el diagnóstico clínico de la Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) en caninos continúa representando un desafío complejo debido a la heterogeneidad fisiopatológica de la enfermedad, la limitada especificidad de algunos biomarcadores, convenciones y la influencia de múltiples factores metabólicos e inmunológicos que pueden modificar la interpretación de las pruebas diagnósticas. Los estudios revisados coinciden en que ningún marcador aislado posee sensibilidad y especificidad absolutas, por lo que la dependencia exclusiva de parámetros como glucosa sanguínea, glucosuria, la integración entre signos clínicos, hallazgos laboratoriales y biomarcadores emergentes resulta fundamental para aumentar la precisión diagnóstica.

Uno de los principales hallazgos identificados en la literatura corresponde a la creciente importancia de los biomarcadores inflamatorios e inmunológicos en la comprensión diagnóstica de la DM1 canina. Estudios recientes como el de (G. Vaitaitis et al., 2024) demostraron que los perros diabéticos presentan un incremento significativo de células Th40 (CD4*CD40), consideradas marcadores de inflamación crónica y autoinmunidad. Asimismo, estos pacientes exhibieron elevaciones en índices hematológicos inflamatorios como NLR (relación neutrófilos/linfocitos), PLR (plaquetas/linfocitos), SII (índice de inflamación inmune sistémica) y CII (índice de inflamación crónica), lo que evidencia un estado inflamatorio persistente asociado a la enfermedad. Estos hallazgos sugieren que la DM1 en perros comparte mecanismo inmunopatológicos similares a los descritos en humanos y modelos murinos, fortaleciendo la hipótesis autoinmune en la patogenia de la enfermedad.

A nivel laboratorial, varios estudios resaltaron limitaciones de los biomarcadores clásicos utilizado rutinariamente en medicina veterinaria. Aunque la hiperglucemia persistente y la glucosuria continúan siendo pilares diagnósticos fundamentales, investigaciones recientes han demostrado que parámetros como la fructosamina y la mioglobina glucosilada pueden verse influenciados por condiciones concurrentes, alteraciones proteicas o

enfermedades sistémicas. En este sentido, (Jaffey, Backus, et al., 2024) reportaron que perros con DM presentaban concentraciones elevadas de proteína C reactiva (CRP), IL-6, IL-8 e IL-10 evidenciando un perfil inflamatorio sistémico que podría modificar la respuesta metabólica y alterar ciertos biomarcadores tradicionales. Estos resultados apoyan la necesidad de interpretar las pruebas convencionales dentro del contexto clínico integral del paciente.

Las investigaciones proteómicas también aportaron nuevas perspectivas diagnósticas relevantes. (Franco-Martínez et al., 2020) identificaron alteraciones significativas en el proteoma sérico, y salival de perros diabéticos, incluyendo aumento de haptoglobina sérica y expresión diferencial de proteínas como HSPA8, S100A y calmodulinas en saliva. Estos hallazgos abren la posibilidad de desarrollar biomarcadores no invasivos con potencial aplicación clínica futura, especialmente en etapas tempranas de la enfermedad o en pacientes con presentaciones clínicas ambiguas. Sin embargo, los autores resaltan que aún existe limitada sensibilidad diagnóstica y falta de estandarización metodológica, lo que restringe su implementación rutinaria.

En relación con la búsqueda de autoanticuerpos, la evidencia continúa siendo variable e inconsistente. (O'Kell et al., 2022) exploraron aproximadamente 1700 proteínas pancreáticas mediante plataformas proteómicas de alto rendimiento e identificaron seis autoanticuerpos candidatos asociados a DM canina. No obstante, la sensibilidad individual de estos biomarcadores fue inferior al 40% con una especificidad del 90%, lo que limita considerablemente su utilidad diagnóstica clínica. Estos resultados sugieren que, a diferencia de la DM1 humana, los autoanticuerpos tradicionales como anti-GAD65 o anti-IA2 no constituyen herramientas diagnósticas suficientemente robustas en perros, reforzando la necesidad de investigar y biomarcadores alternativos más consistente.

Por otro lado, algunos estudios evaluaron la relación entre la DM y alteraciones del microbioma intestinal. (Jaffey et al., 2022) evidenciaron un aumento significativo de *Candida* spp. Y otros hongos en las heces de perros diabéticos, hallazgo que se correlaciona con mayores concentraciones de fructosamina. De forma complementaria, (KIM et al., 2023) describieron modificaciones en el microbioma bacteriano fecal, incluyendo incremento de *Bifidobacterium* y *Enterococcus* y disminución de *Lactobacillus* en perros diabéticos con hiperlactemia. Aunque estos hallazgos aun no tienen aplicación diagnóstica directa sugieren que las alteraciones metabólicas e inmunológicas de la DM también impactan el ecosistema intestinal, lo que podría representar una futura línea de investigación diagnóstica y terapéutica.

La evidencia recopilada también reveló una marcada heterogeneidad metodológica entre los estudios incluidos. Existen diferencias significativas en los criterios diagnósticos, las poblaciones evaluadas, los biomarcadores utilizados y los métodos analíticos empleados, lo que dificulta la comparación directa de los resultados y limita la posibilidad de establecer protocolos diagnósticos universales. Además, múltiples factores clínicos, como enfermedades concomitantes, estado inflamatorio, obesidad, estrés metabólico y tratamientos farmacológicos, pueden modificar la interpretación de los hallazgos de laboratorio.

Finalmente, la revisión sistemática demostró que el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 en perros requiere un enfoque integral basado en la correlación entre la historia clínica, los signos clínicos, las pruebas de laboratorio convencionales y los biomarcadores emergentes. Ninguna herramienta diagnóstica por sí sola es suficiente para caracterizar completamente la enfermedad; por lo tanto, la interpretación clínica debe considerar simultáneamente el estado metabólico, inmunológico e inflamatorio del paciente. Además, la futura incorporación de biomarcadores inmunológicos, proteómicos y microbiológicos podría contribuir significativamente a mejorar la precisión diagnóstica y promover una detección más temprana y específica de la enfermedad en medicina veterinaria.

4. CONCLUSIONES

La presente revisión sistemática ha puesto de manifiesto que el diagnóstico clínico de la diabetes mellitus insulino dependiente en perros continua basandose, en gran medida, de la combinación de la historia clínica, los síntomas característicos y análisis de laboratorio convencionales, como la hiperglucemia persistente, la presencia de glucosa en la orina y los niveles de fructosamina en suero. Estas herramientas continúan siendo esenciales en la práctica veterinaria; sin embargo, tienen limitaciones que están relacionadas con la influencia de factores metabólicos, enfermedades coexistentes y la falta de criterios diagnósticos completamente estandarizados.

Los estudios científicos revisados evidencian que la diabetes mellitus en caninos presenta una fisiopatología que es compleja y multifacética, involucrando mecanismos endocrinos, inflamatorios e inmunológicos. Los biomarcadores nuevos, en especial las células Th40 (CD4⁺CD40⁺), los índices de inflamación sistémica y ciertos perfiles proteómicos son opciones prometedoras que pueden complementarse con los diagnósticos tradicionales y mejorar la comprensión de los procesos fisiopatológicos vinculados a la enfermedad.

Sin embargo, hasta el momento, los biomarcadores inmunológicos convencionales analizados han mostrado limitaciones en su sensibilidad y especificidad para ser utilizados de manera rutinaria en la medicina veterinaria. Además, la variabilidad en los métodos de los estudios revisados, junto con los pequeños tamaños de las muestras y la falta de validación específica para la especie canina, complican la adopción de protocolos diagnósticos universales basados en estas nuevas herramientas.

Desde un punto de vista clínico, los resultados de esta revisión subrayan la relevancia de adoptar un enfoque diagnóstico holístico y personalizado, que contemple de manera simultánea la historia clínica, los resultados de laboratorio tradicionales y la información de biomarcadores emergentes. Este método podría facilitar una detección más temprana de la enfermedad, mejorar la toma de decisiones clínicas y optimizar el pronóstico de los perros con diabetes.

Finalmente, se hace indispensable fomentar estudios prospectivos multicéntricos que validen la utilidad diagnóstica de biomarcadores inmunológicos, inflamatorios y proteómicos en grupos más amplios y diversos de caninos. Impulsar la investigación en estas áreas ayudará a desarrollar estrategias diagnósticas más precisas, estandarizadas y fundamentadas en evidencia científica, promoviendo así el progreso de la medicina interna veterinaria y el manejo adecuado de la diabetes mellitus en perros.

5. AGRADECIMIENTOS

Primeramente, agradezco a Dios por brindarme la fortaleza, la sabiduría y la oportunidad de culminar esta etapa tan importante de mi vida. Su guía fue fundamental durante cada momento de dificultad, aprendizaje y crecimiento personal y profesional.

A mi mamá, por ser mi mayor apoyo, por su amor incondicional, sus consejos, sacrificios y por creer en mí incluso en los momentos más difíciles. Gracias por acompañarme siempre y ser un pilar fundamental en este camino.

A mi novia, por su paciencia, comprensión y apoyo constante durante todo este proceso académico. Gracias por motivarme a seguir adelante y por estar presente en cada logro y dificultad.

A mis abuelos y a mi papá, por sus enseñanzas, apoyo y confianza, los cuales fueron fundamentales para continuar avanzando hacia esta meta.

También quiero dedicar unas palabras muy especiales a mis mascotas Kai, Odin y Honey, quienes hicieron parte importante de mi vida y me acompañaron en diferentes etapas de este proceso. Aunque hoy ya no estén físicamente, su recuerdo permanece siempre conmigo y representan una motivación muy especial para continuar creciendo profesionalmente en el área de la medicina veterinaria.

Finalmente, agradezco a todas las personas que, de una u otra manera, hicieron parte de este proceso, aportando conocimientos, apoyo, motivación y experiencias que contribuyeron al desarrollo de este trabajo y a mi formación personal y profesional.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Brito-Casillas, Y., Melián, C., Holder, A., Wiebe, J. C., Navarro, A., Quesada-Canales, Ó., Expósito-Montesdeoca, A. B., Catchpole, B., & Wägner, A. M. (2021). Studying the heterogeneous pathogenesis of

canine diabetes: Observational characterization of an island population. *Veterinary Medicine and Science*, 7(4), 1071–1081. <https://doi.org/10.1002/vms3.452>

DiNinni, A., & Hess, R. S. (2024). Development of a requirement for exogenous insulin treatment in dogs with hyperglycemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 38(2), 980–986. <https://doi.org/10.1111/jvim.16990>

Franco-Martínez, L., Gelemanović, A., Horvatić, A., Contreras-Aguilar, M. D., Mrljak, V., Cerón, J. J., Martínez-Subiela, S., & Tvarijonaviciute, A. (2020). The Serum and Saliva Proteome of Dogs with Diabetes Mellitus. *Animals*, 10(12), 2261. <https://doi.org/10.3390/ani10122261>

González-Villar, F., & Pérez-Bravo, F. (2021). Determination of autoantibodies in dogs with diabetes mellitus. *Veterinary World*, 14(10), 2694–2698. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.2694-2698>

Han, Q., Sun, J., Xie, W., Bai, Y., Wang, S., Huang, J., Zhou, S., Li, Q., Zhang, H., & Tang, Z. (2022). Repeated Low-Dose Streptozotocin and Alloxan Induced Long-Term and Stable Type 1 Diabetes Model in Beagle Dogs. *BioMed Research International*, 2022(1). <https://doi.org/10.1155/2022/5422287>

Harris-Samson, A. R., Rand, J., & Ford, S. L. (2023). Detemir improves diabetic regulation in poorly controlled diabetic dogs with concurrent diseases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 261(3), 327–335. <https://doi.org/10.2460/javma.22.09.0402>

Hulsebosch, S. E., Pires, J., Bannasch, M. J., Lancaster, T., Delpero, A., Ragupathy, R., Murikipudi, S., Zion, T., & Gilor, C. (2022). Ultra-long-acting recombinant insulin for the treatment of diabetes mellitus in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(4), 1211–1219. <https://doi.org/10.1111/jvim.16449>

Jaffey, J. A., Backus, R. C., Kreisler, R., Graves, T. K., Al-Nakkash, L., & Allison, L. (2024). Evaluation of serum vitamin D metabolites, phagocytosis, and biomarkers of inflammation in dogs with naturally occurring diabetes mellitus. *Frontiers in Veterinary Science*, 11. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1441993>

Jaffey, J. A., Kreisler, R., Graves, T. K., Al-Nakkash, L., Backus, R. C., & Allison, L. (2024). Ex Vivo Immune Function and Modulatory Effects of Calcitriol in Dogs with Naturally Occurring Diabetes Mellitus. *Veterinary Sciences*, 11(5), 193. <https://doi.org/10.3390/vetsci11050193>

Jaffey, J. A., Okwumabua, O., Graves, T. K., Al-Nakkash, L., Monasky, R., Wilson, A., & Thangamani, S. (2022). Evaluation of *Candida* spp. and Other Fungi in Feces from Dogs with Naturally Occurring Diabetes Mellitus. *Veterinary Sciences*, 9(10), 567. <https://doi.org/10.3390/vetsci9100567>

Kim, J.-H., An, J.-H., Lee, J.-H., Park, S.-M., Lim, G.-H., Oh, Y.-I., Seo, K. W., & Youn, H.-Y. (2023). Changes in lactate-related fecal microbiome in hyperlactatemia diabetic dogs. *In Vivo*, 37(2), 696–701. <https://doi.org/10.21873/invivo.13130>

O’Kell, A. L., Shome, M., Qiu, J., Williams, S., Chung, Y., LaBaer, J., Atkinson, M. A., & Wasserfall, C. (2022). Exploration of autoantibody responses in canine diabetes using protein arrays. *Scientific Reports*, 12(1), 2490. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06599-5>

Rhew, S. Y., Park, S. M., Li, Q., An, J. H., Chae, H. K., Lee, J. H., Ahn, J. O., Song, W. J., & Youn, H. Y. (2021). Efficacy and safety of allogenic canine adipose tissue-derived mesenchymal stem cell therapy for insulin-dependent diabetes mellitus in four dogs: A pilot study. *Journal of Veterinary Medical Science*, 83(4), 592–600. <https://doi.org/10.1292/jvms.20-0195>

Tsouloufi, T. K., Soubasis, N., Kritsepi-Konstantinou, M., & Oikonomidis, I. L. (2022). Association of platelet indices with glycemic status in diabetic dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 34(4), 742–745. <https://doi.org/10.1177/10406387221101347>

Vaitaitis, G. M., Waid, D. M., Sharkey, C., Sharkey, S., Webb, T. L., Webb, C., & Wagner, D. H. (2026). A CD40-targeting peptide, OPT501, modulates inflammation in canine diabetes mellitus improving clinical outcomes. *Frontiers in Immunology*, 17. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1759373>

Vaitaitis, G., Webb, T., Webb, C., Sharkey, C., Sharkey, S., Waid, D., & Wagner, D. H. (2024). Canine diabetes mellitus demonstrates multiple markers of chronic inflammation including Th40 cell increases and elevated systemic-immune inflammation index, consistent with autoimmune dysregulation. *Frontiers in Immunology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1319947>

Wang, X., Maxwell, K. G., Wang, K., Bowers, D. T., Flanders, J. A., Liu, W., Wang, L. H., Liu, Q., Liu, C., Naji, A., Wang, Y., Wang, B., Chen, J., Ernst, A. U., Melero-Martin, J. M., Millman, J. R., & Ma, M. (2021). A nanofibrous encapsulation device for safe delivery of insulin-producing cells to treat type 1 diabetes. *Science Translational Medicine*, 13(596). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abb4601>

Xi, J., Yang, H., Zhang, Q., Yang, S., Ping, F., & Fang, X. (2025). Glucose monitoring intelligent tracking system for remote glycemic assessment in diabetic dogs: a novel approach. *BMC Veterinary Research*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-025-04809-6>

Zhao, M., Han, M., Guo, S., & Tang, Z. (2025). CXCL12 as a Potential Hub Gene for N-Acetylcysteine Treatment of T1DM Liver Disease. *Biomolecules*, 15(2). <https://doi.org/10.3390/BIOM15020176>