

La obesidad felina y humana son problemas endocrinológicos que comparten complicaciones similares

Feline and human obesity are endocrine disorders that share similar complications

L. Pérez-López,^{1,2} M. Boronat,^{1,3} C. Melián,^{1,2} Y. Brito-Casillas,^{1,4} A.M. Wägner^{1,3}

¹Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Paseo Blas Cabrera Felipe "Físico" s/n. 35016 Las Palmas de Gran Canaria (Las Palmas).

²Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. ⁴Servicio General de Investigación Animalario Experimental. Trasmontaña s/n (Campus de Arucas). 35413 Arucas (Las Palmas).

³S. Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria. Avenida Marítima del Sur s/n. 35016 Las Palmas de Gran Canaria (Las Palmas).

Resumen

La obesidad representa una alteración muy común en la especie felina y, al igual que en la especie humana, se considera el principal factor de riesgo de la *diabetes mellitus* tipo 2. Los gatos también pueden presentar otros desórdenes asociados a la obesidad que comparten características con el síndrome metabólico humano. Sin embargo, en los gatos no se ha descrito la aterosclerosis, la aparición de la hipertensión no parece guardar relación con la obesidad, y el papel de la diabetes y de la obesidad en el desarrollo de la enfermedad renal crónica es incierto. La ausencia de producción de algunas citoquinas proinflamatorias en el tejido adiposo, la disminución de la enzima convertidora de angiotensina 2 en los depósitos de grasa subcutánea observada en gatos obesos y la corta esperanza de vida de esta especie pueden ser algunos de los mecanismos que contribuyen a que en los gatos no se observen dichas alteraciones. Esta revisión aborda la patogénesis de la obesidad en la especie felina, describiendo cada uno de los factores de riesgo derivados de ésta y centrándose en su comparación con la especie humana.



Palabras clave: obesidad, diabetes, enfermedad renal crónica, hipertensión, síndrome metabólico, dislipemia, gatos.
Keywords: obesity, diabetes, chronic kidney disease, hypertension, metabolic syndrome, dyslipidemia, cats.

Clin. Vet. Peq. Anim, 2018, 38 (3): 155 - 167

Introducción

La obesidad en personas representa un problema de salud de proporciones epidémicas. De acuerdo con las estimaciones más recientes de la Organización Mundial de la Salud, la prevalencia de obesidad en la población adulta en países de la Unión Europea y América oscila entre el 10 y el 30%, mientras que el sobrepeso se sitúa entre el 30 y el 70%.^{1,2} Entre sus principales repercusiones, la obesidad favorece el desarrollo simultáneo de distintas alteraciones metabólicas, como la dislipemia, la hipertensión arterial y las alteraciones del metabolismo de la glucosa.³ El conjunto de estos trastornos se conoce con el nombre de síndrome metabólico y es un factor de riesgo independiente para la aparición de diabetes tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular.^{3,4} En la actualidad, se calcula que alrededor de 4 millones

de personas mueren cada año en el mundo como consecuencia del sobrepeso o la obesidad.¹

El estilo de vida de las sociedades industrializadas, caracterizado por el sedentarismo y la alimentación basada en el consumo de alimentos hipercalóricos procesados, sumado a factores genéticos predisponentes aún no bien establecidos, es la principal causa del desarrollo de la obesidad y los trastornos de la homeostasis de la glucosa asociados a ella.⁵ Como es práctica habitual en la investigación biomédica, los estudios científicos sobre la génesis de la obesidad han utilizado diferentes modelos animales de la enfermedad. Una revisión previa de nuestro grupo discutió el posible uso de modelos animales de obesidad inducida mediante manipulación dietética en varias especies,

Contacto: laura.perezlopez@ulpgc.es



como roedores, gatos, ardillas o simios.⁶ Sin embargo, la obesidad es una enfermedad también común en los animales domésticos y es posible encontrar modelos espontáneos de esta enfermedad en perros y gatos. De hecho, el exceso de peso en las mascotas también representa un problema creciente, ya que alrededor de un 35-50% de los gatos domésticos presenta sobrepeso u obesidad.⁷ Por estos motivos, y debido a las semejanzas clínicas y fisiopatogénicas entre la diabetes felina y la DM2 humana,⁷ la presente revisión se centra en su principal factor de riesgo, la obesidad, ahondando en las diferencias observadas entre ambas especies, y proponiendo al gato doméstico como modelo espontáneo para esta enfermedad.

Herramientas para definir y valorar el sobrepeso o la obesidad en gatos

La técnica más habitual para valorar el estado nutricional en el ser humano es la medida del índice de masa corporal (IMC). En medicina veterinaria se han realizado evaluaciones dimensionales para establecer un IMC felino,⁸ pero no se han establecido valores de normalidad aplicables en la práctica clínica. La absorciometría dual de rayos X (DXA), la tomografía computarizada y la resonancia magnética son los métodos de mayor precisión para la estimación de la composición corporal, tanto en humanos como en pequeños animales. Sin embargo, estas técnicas normalmente son sólo utilizadas en investigación, dado su elevado coste y porque su uso en el ámbito de la veterinaria requiere la anestesia del animal.^{9,10}

Por todo ello, el procedimiento más usado en la práctica veterinaria para evaluar el estado nutricional en pequeños animales domésticos es el índice de condición corporal (*Body Condition Score*, BCS), un método semicuantitativo que se realiza mediante la inspección visual y la palpación del animal, clasificándolo en una escala numérica que abarca desde la emaciación hasta la obesidad.¹¹ Se considera que los animales tienen sobrepeso cuando muestran un incremento de peso del 10% por encima de su peso óptimo, y son considerados obesos si el incremento es superior al 20%.¹² En la escala de 9 puntos del sistema BCS, cada aumento de un punto a partir de los 5 puntos es considerado un incremento de peso de alrededor del 10%.^{12,13} Además de su simplicidad, la medida del BCS es precisa y reproducible. Estudios recientes han demostrado que presenta una buena correlación con la masa grasa estimada mediante DXA.¹⁰ Además, se ha comprobado que existe una buena correlación entre las medidas de BCS estimadas por operadores experimentados y aquellas observadas por personas sin experiencia previa en el uso de este método.⁶

Factores de riesgo de la obesidad en la especie felina

Factores genéticos

La obesidad en la especie felina es frecuente en gatos mestizos y en el gato común europeo (pelo largo, medio, corto).¹⁴ Determinados estudios han observado también predisposición de algunas razas tales como el British Short-Hair, Manx, Persa o Bosque de noruega.^{14,15} Se sospecha que, al igual que en la especie humana, la obesidad en los gatos puede estar influenciada por factores genéticos.¹⁶ En este sentido, un estudio reciente ha señalado que un polimorfismo del gen receptor 4 de melanocortina (*MC4R*) está asociado con la DM2 en gatos con sobrepeso.¹⁷ En la especie humana, este gen ha demostrado tener una función en el balance de la ingesta energética y sus mutaciones se asocian al desarrollo de obesidad y DM.¹⁸

Edad

Como ocurre en el ser humano, en los gatos la obesidad también está asociada con la edad, siendo más prevalente entre los 5 y 11 años.^{14,19}

Sexo

En la especie felina la esterilización predispone a la obesidad en ambos géneros, si bien se ha observado una mayor predisposición en los machos²⁰ (Tabla 1), siendo los gatos machos castrados los que presentan un mayor riesgo de desarrollar obesidad, mientras que las hembras enteras son las que presentan menor riesgo.¹³ Por otro lado, en la especie humana se ha observado mayor prevalencia de obesidad en las mujeres.¹ La mayoría de los estudios sugieren que, después de la esterilización en la especie felina, se produce un aumento de la ingesta, así como un aumento de los niveles de grelina.²¹⁻²³ La grelina es una hormona secretada sobre todo en la mucosa del fundus gástrico, tanto en gatos como en seres humanos, y principalmente lleva a cabo una función orexígena (estimulante del apetito). Durante un largo periodo de tiempo se ha considerado que la ganancia de peso tras la esterilización también

Tabla 1. Factores de riesgo de obesidad en la especie felina

Predisposición racial	British Short-Hair, Manx, Persa o Bosque de noruega, entre otras.
Factores genéticos	<i>MC4R</i>
Edad	5-11 años
Género	Esterilizados y machos
Estilo de vida	Sedentarismo, restricción de salir al exterior de la vivienda
Dietas	Ingesta energética

estaba influenciada por una disminución de los requerimientos energéticos. Sin embargo, todos los estudios que recogen este dato estudiaron a los animales entre 5 y 6 meses después de la esterilización. Por el contrario, en otros estudios más recientes se observó que, tras los primeros días después de la intervención, lo que se produce es un aumento de la ingesta sin que disminuya el gasto energético. Por todo ello, no parece que la disminución de los requerimientos energéticos sea la causa principal del aumento de peso inmediatamente después de la esterilización.²³ Recientemente, también se ha observado que, con la esterilización temprana en hembras, en torno a las 19 semanas, se consigue un mejor control de la ingesta energética y del manejo dietético, mientras que esterilizaciones más tardías conducen a ingestas más abundantes y ganancias de peso más abruptas.²⁴

De modo similar a los seres humanos, entre el 35-50% de los gatos domésticos sufren sobrepeso u obesidad

Estilo de vida

Los cambios del estilo de vida en la sociedad actual se han visto reflejados en la vida de las mascotas, las cuales con frecuencia no realizan una actividad física adecuada. Algunos estudios demuestran que no existe asociación entre la obesidad de los dueños y sus gatos, pero sí que existe una correlación positiva entre el BCS y la restricción a salir al exterior de la vivienda.^{25,26}

Dieta

Al igual que en las personas, parece que el desarrollo de la obesidad en el gato no está tan influenciado por el tipo de dieta como por el total de la ingesta energética.²⁷⁻²⁹ Respecto a su composición, las dietas bajas en carbohidratos no parecen efectivas para favorecer la pérdida de peso. De hecho, en gatos alimentados con diferentes aportes de carbohidratos, la mayor disminución de peso sucede en aquellos cuya dieta proporciona una ingesta energética menor, independientemente de la cantidad de carbohidratos.²⁷

En cuanto a las dietas ricas en grasas, debido a su mayor densidad calórica, pueden contribuir a una mayor ganancia de peso.³⁰ Se ha descrito un mayor aumento de peso con dietas altas en grasas frente a dietas altas en carbohidratos.^{31,32} Por otro lado, se ha observado que en la especie felina las dietas húmedas pueden contribuir a la disminución de la ingesta energética y del peso corporal.³³

El papel del tejido adiposo

Al igual que sucede en la especie humana, la obesidad felina conlleva cambios metabólicos en el tejido adiposo que favorecen la resistencia a la insulina en te-

jididos como el músculo esquelético.³⁴ El tejido adiposo participa activamente en el balance energético y actúa como un órgano endocrino, principalmente debido a su papel regulador en la liberación de ácidos grasos libres y la secreción de diferentes sustancias proteicas denominadas adipoquinas. Las adipoquinas intervienen en el control de la ingesta, el gasto energético y la homeostasis de la glucosa.^{35,36} Como en el ser humano, en la especie felina el incremento de la masa grasa también se correlaciona positivamente con los niveles circulantes de leptina y negativamente con los de adiponectina, las dos principales adipoquinas conocidas.²⁹ La leptina actúa como un sensor de las reservas corporales de grasa, estimula la sensación de saciedad en el sistema nervioso central y favorece la termogénesis en el tejido adiposo. Por todo ello se acepta que, como en el ser humano, los gatos obesos presentan un estado de resistencia a la leptina.³⁴⁻³⁶ En aquellos gatos que pierden peso, se produce una mejora de la sensibilidad a la insulina y una normalización de los niveles de leptina y adiponectina.²⁹

Existe, sin embargo, más controversia respecto al diferente papel que pueden desempeñar los procesos inflamatorios del tejido adiposo en el desarrollo de resistencia a la insulina y aterosclerosis en gatos y seres humanos. La expansión y el incremento del tamaño celular de los adipocitos en personas obesas se acompaña de un incremento en la producción de quimiocinas, tales como la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), que atraen y facilitan la infiltración de monocitos/macrófagos.³⁶ Esto conduce a una gran secreción intraadiposa de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la interleucina 6 (IL-6). Localmente, estos factores promueven una inflamación tisular que dificulta las acciones de la insulina, mientras que su liberación al torrente circulatorio contribuye a la inflamación y la resistencia a la insulina en el hígado, y a la angiogénesis y la aterosclerosis en el árbol vascular sistémico. Los niveles plasmáticos de IL-6 y otras citoquinas inflamatorias son considerados marcadores predictivos de daño cardiovascular.^{36,37} Frente a estas evidencias en humanos, algunos estudios apuntan a que en gatos obesos no se producen cambios en la producción de las citoquinas proinflamatorias como el TNF α y la IL-6,³⁸ y la enfermedad cardiovascular, la aterosclerosis o la hipertensión arterial no son complicaciones asociadas a la obesidad. No obstante, en un estudio reciente sí se observó una mayor expresión de los niveles de ARNm del TNF α en gatos obesos, así como un incremento de la MCP-1, de la quimiocina atrayente de linfocitos T

(CCL5) y del contenido de linfocitos T CD3+ en el tejido adiposo. Sin embargo, este estudio no pudo demostrar un incremento en los niveles de ARNm de la IL-6 ni en el número de macrófagos en el tejido adiposo.³⁹

Por otro lado, respecto a la distribución del tejido adiposo en individuos con obesidad, en personas obesas con alteración del metabolismo de la glucosa se ha observado un desarrollo predominante de la grasa visceral, mientras que en gatos obesos no se observan diferencias entre el tamaño del depósito de grasa subcutánea y visceral.⁷ De hecho, algunos estudios sugieren que en estos animales, de forma contraria a la especie humana, es el depósito de grasa subcutánea el que tiene una mayor implicación en las complicaciones derivadas de la obesidad.³⁹

Complicaciones de la obesidad

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico es un conjunto de alteraciones, tales como la obesidad abdominal, la hipertensión arterial, la resistencia a la insulina y la dislipemia aterogénica, que predisponen a la DM2 y a enfermedades cardiovasculares (Tabla 2). Este síndrome representa un problema creciente a nivel mundial. Su prevalencia en Estados Unidos entre los años 2007 y 2012 ascendía a un 34,2%,⁴⁰ y se calcula que a nivel global 425 millones de personas sufren diabetes.⁴¹ Aunque en el gato la obesidad predispone a la insulinoresistencia, la DM2 y a cambios del metabolismo lipídico, la hipertensión arterial y la aterosclerosis no se han asociado a la obesidad o la DM2. De hecho, no se han establecido los criterios para definir el síndrome metabólico en el gato.⁷

Resistencia a la insulina

Varias técnicas utilizadas para evaluar la resistencia a la insulina en seres humanos se han reproducido también en gatos. El *clamp* euglucémico-hiperinsulinémico (CEH) es el método de referencia para evaluar la sensibilidad a la insulina a través de la estimación del índice de sensibilidad a la insulina calculado a partir de modelos matemáticos en función de la eliminación de glucosa.²⁹ Con el CEH se ha demostrado en gatos que cada kg de exceso de peso reduce la sensibilidad a la insulina y la eficacia de la glucosa en aproximadamente un 30%.²⁹ Otros métodos comúnmente utilizados para evaluar la sensibilidad a la insulina en las personas, también utilizados en gatos, son la prueba oral de tolerancia a la glucosa (TTOG) y la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa (TTIVG), ambas basadas en fórmulas matemáticas que requieren la medición repetida de glucosa e insulina plasmática tras la administración de una carga de glucosa por vía oral o intravenosa, permitiendo el cálculo de índices para estimar la sensibilidad a la insulina.^{42,43} Respecto a la TTOG, algunos autores no la consideran adecuada para valorar la sensibilidad a la insulina en la especie felina, y se necesitan estudios prospectivos para evaluar su utilidad diagnóstica.⁴³ El índice de modelo de evaluación de la homeostasis (*Homeostatic Model Assessment*, HOMA), que se calcula a partir de la insulina y glucosa basal, es ampliamente usado en humanos y también ha sido definido en gatos, pero en esta especie no se ha realizado una comparación de este parámetro respecto al método de referencia (CEH) y su uso clínico no ha sido validado.^{7,44}

Desde el punto de vista fisiopatológico, se sospecha

Tabla 2. Resumen comparativo del desarrollo de la obesidad espontánea y sus complicaciones en la especie felina y humana

	Especie felina	Especie humana
Tejido adiposo	<ul style="list-style-type: none"> Igual desarrollo de la grasa subcutánea y visceral. Posiblemente exista una mayor implicación del tejido adiposo subcutáneo Resistencia a la leptina 	<ul style="list-style-type: none"> Mayor liberación de citoquinas proinflamatorias Mayor desarrollo e implicación del tejido adiposo visceral Resistencia a la leptina
Insulina	<ul style="list-style-type: none"> Resistencia a la acción de la insulina y predisposición al desarrollo de la DM2 	<ul style="list-style-type: none"> Resistencia a la acción de la insulina y predisposición al desarrollo de la DM2
Factores de riesgo cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> La obesidad y la DM no parecen estar asociadas a la hipertensión No desarrollan aterosclerosis Posible mecanismo protector: disminución de ECA2 en la grasa subcutánea 	<ul style="list-style-type: none"> Hipertensión Aterosclerosis
Enfermedad renal	<ul style="list-style-type: none"> Su desarrollo asociado a la obesidad y la DM2 es incierto 	<ul style="list-style-type: none"> El síndrome metabólico es un agente etiológico de la ERC La DM2 es la principal causa de ERC

ECA2: enzima convertidora de angiotensina 2; DM2: *diabetes mellitus* tipo 2; ERC: enfermedad renal crónica.

la implicación de diferentes órganos en el desarrollo de la resistencia a la insulina. La insulina actúa a nivel hepático disminuyendo la producción endógena de glucosa (PEG), mientras que a nivel periférico favorece la captación de glucosa en el músculo. Se ha señalado que en gatos obesos la resistencia periférica a la insulina podría ser un contribuyente más precoz que los trastornos en la PEG como mecanismo fisiopatogénico de la DM2.⁴⁵ En todo caso, la contribución de la resistencia a la insulina en músculo y en hígado podría variar individualmente. En las personas obesas que desarrollan alteración de la glucosa basal como primera manifestación de prediabetes, la resistencia hepática a la insulina y el consecuente aumento en la producción hepática de glucosa podría ser el principal mecanismo en la alteración del metabolismo de la glucosa.⁴⁶

La elevación de los niveles circulantes de ácidos grasos libres parece desempeñar un papel clave en la resistencia a la insulina a nivel muscular, disminuyendo la captación de glucosa e inhibiendo su transporte, lo que conduce a una reducción de la síntesis de glucógeno muscular y de la glucólisis.⁴⁷ Los gatos obesos también presentan una elevación de los ácidos grasos libres circulantes, pero contrariamente a la especie humana, sus niveles se suprimen de manera similar a la observada en individuos delgados durante una prueba de CEH. Esto sugiere que los gatos pueden conservar una mayor capacidad para la oxidación y el almacenamiento de ácidos grasos incluso en situaciones de obesidad y resistencia a la insulina.^{29,48}

Diabetes mellitus

La obesidad y la resistencia a la insulina son las causas predisponentes al desarrollo de diabetes en el 80% de los casos de diabetes felina, que se caracterizan por una disfunción secretora en las células β pancreáticas, tal y como sucede en la DM2 humana. Sin embargo, si bien parece que la prevalencia de la DM2 está aumentando en paralelo a la obesidad,⁴⁹ el impacto de la obesidad en la epidemiología de la diabetes es menor en el gato que en el ser humano. Mientras que la prevalencia de obesidad es similar en gatos y seres humanos, la prevalencia de diabetes es mucho más alta en personas (8,5%)⁵⁰ que en gatos (1%).⁴⁹ Excepcionalmente, la prevalencia entre los gatos Burmeses, una de las razas más predispuestas a la diabetes, se encuentra en torno al 10%, lo que concuerda con la prevalencia observada en la especie humana y apoya la sospecha de que existe una predisposición genética en el desarrollo de la diabetes.^{51,52}

Por otro lado, aunque la resistencia a la insulina es

un factor predisponente habitual en el desarrollo de la diabetes, para que ésta se manifieste es también necesario que se produzca una disminución de su secreción y una disfunción de las células β pancreáticas. Entre los mecanismos responsables de dicha disfunción, al igual que en humanos, se ha señalado en los gatos con diabetes el depósito de amiloide pancreático. La relación entre la amiloidosis pancreática y la diabetes fue sugerida por O'Brien *et al*⁵³ en 1985 tras la detección de estos depósitos en el páncreas de gatos diabéticos, pero no en gatos sanos usados como control. Sin embargo, en estudios histopatológicos más recientes se ha encontrado la presencia de depósitos amiloides en la misma proporción en gatos diabéticos y en controles, por lo que el papel de la amiloidosis pancreática en la fisiopatología de la diabetes felina es controvertido.⁵⁴ Adicionalmente, también se ha discutido la contribución de la pancreatitis en la diabetes. Si bien un estudio histopatológico reciente no mostró evidencias de que los gatos con diabetes presentaran más hallazgos compatibles con inflamación del páncreas exocrino que los gatos controles, sí se observó que los gatos con diabetes presentaban un mayor número de células acinares, al igual que ocurre en personas con pancreatitis crónica.⁵⁵

También conviene señalar que existen otros tipos de diabetes felina. La diabetes tipo 1 es una condición excepcional en el gato. Su existencia, en realidad, se basa en la descripción de algunos casos con infiltración de linfocitos en los islotes pancreáticos, pero en el gato no se ha demostrado la presencia de anticuerpos anti-insulina o frente a otros antígenos de las células β .^{56,57} Otras formas menos comunes de diabetes son las asociadas con otras enfermedades, como acromegalia, hiperadrenocorticismo o carcinoma pancreático.⁵⁸ En este sentido, contrariamente a lo que ocurre en la especie humana donde la acromegalia es una causa poco habitual de diabetes, hasta el 25% de los gatos diabéticos pueden tener acromegalia.⁵⁹ Respecto al carcinoma pancreático, su asociación con la diabetes no es tan sólida como en humanos. En esta especie, alrededor del 70% de los pacientes con carcinoma pancreático presentan intolerancia a la glucosa o diabetes,⁶⁰ mientras que la prevalencia de diabetes en gatos con carcinoma pancreático es de un 14%.⁶¹

En la especie felina la diabetes se diagnostica cuando se detectan síntomas clínicos compatibles (poliuria y polidipsia, polifagia y pérdida de peso), hiperglucemia persistente (> 250 mg/dl), glucosuria y/o fructosamina elevada (>400 μ mol/l).⁶² En los gatos se debe tener en cuenta que los valores de glucosa en ayunas pueden estar influenciados por la hiperglucemia de estrés.

La diabetes felina comparte mecanismos fisiopatológicos de la diabetes tipo 2 del ser humano

Por ello, en muchos casos, para realizar un diagnóstico correcto de diabetes se debe considerar el valor de la fructosamina.⁶² No se conocen los procesos implicados en este mecanismo de la hiperglucemia de estrés, pero los gatos carecen de la glucoquinasa (GCK) hepática, y se ha observado que los ratones transgénicos con ausencia de esta enzima también padecen hiperglucemia de estrés y no tienen una tolerancia normal a la glucosa.⁶³ En humanos, las mutaciones inactivantes en ambas copias de la GCK son causa de diabetes neonatal.⁶⁴

La prueba oral de tolerancia a la glucosa (TTOG) no se utiliza en el diagnóstico de la diabetes en la especie felina. Los resultados de este test en gatos difieren respecto a la especie humana y no existen estudios prospectivos que hayan evaluado su utilidad diagnóstica. Además, los resultados también podrían verse afectados por la hiperglucemia de estrés,⁵⁹ e incluso existen algunos resultados contradictorios entre diferentes estudios.^{43,63,65}

Por otro lado, aunque existen varios estudios que indican que la hemoglobina glicada (HbA1c) es un buen marcador de los niveles de glucosa durante las 8 semanas previas en gatos,⁶⁶ la falta de disponibilidad de un test de HbA1c asequible en veterinaria ha hecho que se use comúnmente la fructosamina para el diagnóstico y control de la diabetes. La fructosamina en gatos es un buen marcador de la glucemia de la semana previa.⁶⁶ No obstante, recientemente ha salido al mercado un test más asequible para medir la HbA1c,⁶² por lo que es posible que en un futuro próximo su uso se generalice también.

Dislipemia

En contra de las evidencias demostradas en el ser humano,⁶⁷ en la especie felina no se ha confirmado una asociación entre obesidad y aterosclerosis. Diferentes estudios han comprobado, sin embargo, que los gatos obesos desarrollan alteraciones del metabolismo lipídico similares a las observadas en personas con obesidad, incluyendo hipertrigliceridemia, altos niveles de ácidos grasos libres e incremento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), especialmente de las partículas de VLDL de tamaño medio, ricas en triglicéridos.⁶⁸ Respecto a las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (LDL), no se han observado diferencias entre gatos sanos y gatos obesos, aunque los gatos obesos, al igual que las personas con obesidad, presentan una mayor proporción de partículas pequeñas de LDL.⁶⁸ También se ha visto una disminución de las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en los gatos obesos, con un aumento de las partículas pequeñas de HDL.⁶⁸ Dado que todos estos cambios están implicados en el desarrollo de la

aterosclerosis en la especie humana, se ha especulado sobre la posibilidad de que existan otros mediadores de la aterosclerosis que se comporten de diferente manera en ambas especies.⁶⁸ Entre ellos, se ha sugerido una diferente producción de citoquinas inflamatorias que pueden proteger a los gatos frente al desarrollo de daño vascular.³⁸

Hipertensión arterial

En la especie felina se considera que hay hipertensión cuando la presión arterial sistólica supera los 160 mmHg, si bien hay que tener en cuenta el denominado efecto "bata blanca", por el que se produce una elevación temporal de la presión arterial causada por el estrés. Para evitar este efecto se recomienda dejar un periodo de 5-10 minutos de aclimatación en la consulta antes de realizar la medición.⁶⁹ El riesgo de padecer hipertensión en esta especie incrementa con la edad.^{70,71} La hipertensión en los gatos puede ser idiopática o primaria, cuando no hay otra causa subyacente, lo cual sucede aproximadamente en un 20% de los casos.⁶⁹ Puede ser considerada secundaria si existe otra patología de base, siendo dos de las principales la enfermedad renal crónica (ERC) y el hipertiroidismo.⁶⁹ Alrededor de un 40% de los gatos con ERC y en torno a un 20% de los gatos hipertiroides desarrollan hipertensión.^{69,71}

Respecto a la obesidad, en esta especie no se ha demostrado su relación con el desarrollo de la hipertensión. Un estudio reciente observó que los gatos que estaban por debajo del peso ideal presentaban niveles de presión arterial menores que aquellos que tenían un peso normal o que tenían sobrepeso. Sin embargo, no se detectó una diferencia significativa de los niveles de presión arterial entre los gatos con un peso ideal y los gatos con sobrepeso.⁷⁰

Tampoco está muy claro el papel de la diabetes en la hipertensión en los gatos, si bien la mayor parte de la literatura al respecto parece apoyar en mayor medida la postura de que no existe una relación entre ambas.⁷²⁻⁷⁵

La ausencia de hipertensión arterial podría ser un factor de protección de los gatos con obesidad y diabetes frente al desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Los mecanismos que pueden explicar estas diferencias con la especie humana aún no se conocen bien, aunque un campo prometedor puede ser el estudio del sistema renina-angiotensina (SRA). Como en los seres humanos, también en los gatos se han identificado componentes del SRA en los depósitos de grasa visceral y subcutánea, aunque sus patrones de expresión génica durante la adipogénesis son diferentes respecto a los de las personas. En un estudio realizado con gatos obesos y sanos, se encontró que los obesos tenían una

disminución de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) en los depósitos de grasa subcutánea.⁷⁶ El estudio de la ECA en la especie felina podría ser, por tanto, de gran interés, ya que un bloqueo de la ECA puede disminuir el estrés oxidativo y con ello disminuir la resistencia a la insulina⁷⁷ y, además, los inhibidores de esta enzima juegan un papel crucial como antihipertensivos y protectores cardiovasculares.

Enfermedad Renal Crónica (ERC)

La DM2 es la primera causa de ERC en humanos.⁷⁸ Sin embargo, en los últimos años se ha acumulado evidencia sobre el posible papel de la obesidad, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico en la génesis de la ERC, incluso sin la existencia de diabetes.⁷⁹ La obesidad, además, podría tener un efecto aditivo sobre la diabetes. Un estudio reportó una fuerte asociación entre obesidad y ERC en pacientes con diabetes tipo 1 y DM2.⁸⁰ La implicación de la resistencia a la insulina se apoya en estudios epidemiológicos transversales realizados sobre diferentes poblaciones, que han mostrado una correlación entre diferentes marcadores de insulinorresistencia y ERC⁸¹⁻⁸³ Más aún, varios estudios prospectivos han documentado que el síndrome metabólico es un factor de riesgo independiente para la aparición de ERC y para su progresión cuando ésta ya está presente.⁸⁴⁻⁸⁶

De hecho, se ha especulado con la posibilidad de que el síndrome metabólico pueda ser el agente etiológico principal del daño renal en muchos pacientes con ERC de causa desconocida, un grupo de pacientes cada vez más amplio entre la población con ERC.⁸⁷

En la especie felina, la ERC es una patología común, especialmente en los gatos de avanzada edad, donde la prevalencia puede llegar hasta el 30-40%.⁸⁸ Su diagnóstico se lleva a cabo teniendo en cuenta los niveles de creatinina, la densidad urinaria y el ratio proteína-creatinina, clasificando la enfermedad en 4 estadios diferentes (creatinina <1,6 mg/dl: IRIS estadio 1; 1,6-2,8 mg/dl: IRIS estadio 2; 2,9-5 mg/dl: IRIS estadio 3; > 5 mg/dl: IRIS estadio 4).⁸⁹ Recientemente se ha comenzado a utilizar la dimetilarginina simétrica (SDMA) como marcador de daño renal,⁹⁰ de modo que niveles persistentemente por encima de 14 µg/dl indican que puede haber una función renal reducida y niveles ≥ 25 µg/dl indican un estadio 2 de enfermedad renal.⁸⁹

En medicina humana, el diagnóstico y la estadificación de la ERC se realiza principalmente a partir de la tasa de filtración glomerular (TFG), que normalmente se estima a partir de la creatinina o la cistatina C.⁹¹ En la práctica clínica veterinaria no se realizan dichas estimaciones de la TFG, siendo necesarios más estudios

para valorar su utilidad clínica.

La etiología de la ERC en la especie felina obedece a diferentes enfermedades, como urolitiasis, linfoma renal, infecciones, hipertiroidismo, vacunas, sustancias nefrotóxicas y causas genéticas, como la enfermedad poliquística o la displasia renal. Sin embargo, la mayoría de los casos con enfermedad renal son de etiología desconocida.⁹² A diferencia de lo que sucede en seres humanos, el papel de la obesidad y la diabetes en el desarrollo de la ERC es incierto. En un estudio que comparó los hallazgos histopatológicos en riñones de gatos con y sin diabetes, la expansión de la matriz mesangial, la lesión más común en personas con nefropatía diabética, fue la lesión glomerular más frecuente en los gatos de ambos grupos. Sin embargo, las lesiones tubulointersticiales fueron más comunes que las glomerulares, y una mayor proporción de gatos con diabetes presentaron necrosis tubulointersticial.⁹³ No obstante, entre los diabéticos, los que presentaban mayor tiempo de supervivencia tenían más lesiones glomerulares y vasculares, sugiriendo que la diabetes podría tener un impacto solo a más largo plazo. Esto ha conducido a postular que la ausencia de ERC relacionada con la diabetes podría deberse a la menor esperanza de vida de los gatos, ya que en la especie humana las lesiones glomerulares a menudo aparecen 15 años después del diagnóstico de la enfermedad.⁹³

Hígado graso no alcohólico o lipidosis hepática

El síndrome de hígado graso felino consiste en la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos. Se designa como lipidosis hepática felina cuando este acúmulo es mayor del 80%.⁹⁴ Tradicionalmente ocurre tras periodos de anorexia, fenómeno que también ha sido descrito en otros carnívoros estrictos, como el hurón doméstico (*Mustela putorius*),^{94,95} y su mecanismo no se ha esclarecido, aunque se ha atribuido al descenso en los niveles de glucemia, aumento en la producción de glucagón, lipólisis y aumento de ácidos grasos circulantes, posteriormente depositados en el hígado.⁹⁴ Sin embargo, también puede ser debido a enfermedades subyacentes, como la diabetes y la obesidad,⁹⁶ sugiriendo un proceso similar a la esteatohepatitis no alcohólica del ser humano.

Enfermedades cardiopulmonares

Se ha observado que en gatos con fallo cardíaco, la mortalidad es mayor en aquellos con mayor peso corporal.⁹⁷ Por otro lado, al igual que se ha sugerido en medicina humana,⁹⁸ estos mismos estudios indican que la relación entre el peso corporal y el tiempo de supervivencia en los gatos sigue una representación gráfica en forma de U, de modo que la mortalidad es mayor en

animales que presentan extremos más altos y más bajos de peso corporal.⁹⁷ En personas con DM2 y ERC, las alteraciones cardiovasculares y las infecciones son las principales causas de muerte.⁹⁹ En gatos, un estudio describió que la probabilidad de muerte por fallo cardíaco podría ser también hasta 10 veces superior en animales que presentan DM2.¹⁰⁰ Aunque en dicho estudio no se descartaron causas secundarias que pudiesen estar implicadas en el desencadenamiento de la enfermedad cardíaca, otro estudio, en el que sí se descartó la existencia de acromegalia o hipertiroidismo, confirmó que la DM2 produce efectos negativos sobre la función diastólica de los gatos.¹⁰¹

En cuanto a la función pulmonar, los gatos obesos presentan una disminución del volumen tidal y del flujo espiratorio e inspiratorio.¹⁰² Sin embargo, en gatos no se han descrito síndromes como el de apnea obstructiva del sueño o el síndrome de hipoventilación por obesidad, que ocurren en las personas obesas.

Enfermedades ortopédicas

En la especie felina aún no se ha descrito si la obesidad puede influir en la densidad mineral ósea, o si los gatos diabéticos presentan o no mayor riesgo de fracturas. Tampoco se conoce la relación entre obesidad y artrosis. Al igual que en humanos, la edad es un factor de riesgo importante y la prevalencia de artrosis en gatos entre diferentes estudios difiere debido a las diferencias de edad entre las poblaciones estudiadas. En conjunto, alrededor de un 16-26% de los gatos padecen enfermedad articular degenerativa y sólo un 14% de los gatos afectados presenta obesidad.¹⁰³

Cáncer

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado una relación entre obesidad y distintos tipos de cáncer.^{104,105} Esta relación se ha estudiado también en modelos animales, sobre todo en roedores, en los que se ha visto que la obesidad predispone al desarrollo de tumores.¹⁰⁵ Esta relación se desconoce en animales de compañía, para los cuales sólo se han publicado estudios retrospectivos preliminares en perros.¹⁰⁵

Tratamiento de la obesidad

En veterinaria el tratamiento de la obesidad está enfocado en la restricción calórica, el incremento de la actividad física y el aumento del gasto energético.¹⁰⁶ Las restricciones calóricas se pueden iniciar reduciendo la ingesta calórica actual en un 10-20%.³⁰ Con todo, algunos autores también han sugerido que si no es posible estimar la ingesta calórica actual, se puede comenzar

administrando la cantidad necesaria para cubrir los requerimientos energéticos en reposo calculados para el peso ideal (RER).³⁰ Por otro lado, muchos animales con sobrepeso ya tienen una ingesta calórica próxima a dicho objetivo terapéutico y, por eso, en algunos casos se aplican restricciones calóricas más severas, aportando el 80% de los RER.³⁰ En general, el uso preferente de las dietas terapéuticas formuladas para la pérdida de peso ha sido recomendado por diferentes autores, que sugieren que éstas ofrecen mayores garantías de conseguir el aporte necesario de todos los nutrientes cuando se realizan restricciones calóricas.^{13,30} Además, algunos de estos autores apuntan a que todos aquellos animales con un sobrepeso >20% (BCS 8 o 9) pueden beneficiarse de este tipo de dietas.³⁰ No obstante, no hay evidencia de ensayos clínicos controlados que demuestren un beneficio claro.

La densidad calórica del alimento se puede reducir añadiendo fibra insoluble, agua o aire (disminuyendo la densidad de la croqueta de pienso).^{30,33} De la misma forma, en medicina humana se tiene en cuenta la densidad calórica y para el tratamiento dietético de la obesidad, aparte de realizar una restricción calórica, se aconseja consumir una dieta equilibrada en la que se incluyan alimentos con baja densidad calórica, como pueden ser las frutas o las verduras, las cuales también son unos de los principales aportes de vitaminas, minerales y fibra.^{107,108}

La AAFCO (*Association of American Feed Control Officials*) recomienda que las dietas felinas bajas en calorías que se usen para el control del peso tengan menos de 3250 kcal/kg en el caso de la comida seca, y menos de 950 kcal/kg en el de las dietas húmedas.¹³

Es importante hacer una estimación adecuada de la cantidad de ingesta y del aporte de calorías diarios, pues, como hemos mencionado, más que el tipo de dieta influye la ingesta calórica y aunque una dieta sea reducida en grasas, puede que no aporte la reducción calórica necesaria.³⁰ De la misma forma, dietas bajas en carbohidratos también pueden ser muy calóricas.²⁷

Se ha planteado que las dietas altas en proteínas podrían ser beneficiosas para la pérdida de peso en la especie felina. Algunos estudios han señalado que las dietas hiperproteicas (45,2-47%) producen un aumento del gasto energético y de la termogénesis.²⁹ Sin embargo, cuando se han administrado *ad libitum*, se ha observado que los gatos pueden llegar a ganar más peso con las dietas altas en proteínas que con las altas en carbohidratos.¹⁰⁹ No obstante, independientemente del tipo de dieta, la alimentación *ad libitum* predispone a la ganancia de peso.¹⁰⁹

En ambas especies, la restricción calórica es de gran importancia en el tratamiento de la obesidad

De cualquier forma, es importante durante la restricción calórica asegurar un buen aporte de todos los nutrientes, poniendo especial atención en el aporte proteico para evitar déficits y pérdida de masa muscular, siendo también importante para ello que la pérdida de peso semanal se mantenga entre el 0,5 y el 2%.¹³ Cuando se suministra el 80% de los RER, el Consejo Nacional de Investigación¹³ recomienda que el aporte proteico mínimo sea de 89 g/1000 kcal y, para restricciones superiores en las que se ofrece el 60% de los RER, de 104 g/1000 kcal. Los casos que requieran restricciones calóricas mayores deberían consultarse con un veterinario diplomado en nutrición con el fin evitar carencias de nutrientes en la dieta.^{13,30}

Los premios o golosinas no deben superar un 10% de la ingesta calórica total cuando se realiza un plan de pérdida de peso.¹³ De la misma forma, en personas que siguen un plan de pérdida de peso, se recomienda que la ingesta energética se reduzca a 1200-1500 kcal por día en mujeres y a 1500-1800 kcal por día en hombres.¹¹¹ Estas restricciones calóricas consisten en un aporte de calorías de un 60-75% respecto a las recomendaciones para adultos no obesos.¹¹²

En los gatos diabéticos, una dieta baja en carbohidratos y alta en proteínas parece ser favorable para el control de la enfermedad.¹¹³ Esto no significa que las dietas ricas en carbohidratos sean las causantes de la diabetes felina, si bien existe cierta controversia sobre el efecto postprandial que producen los carbohidratos sobre la glucosa y la insulina en estos animales que son carnívoros obligados. De-oliveira *et al*,¹¹⁴ utilizando dietas experimentales con un 35% de carbohidratos, apuntan a que su efecto sobre la glucosa y la insulina postprandial es menor que el observado en perros y humanos, probablemente debido a una digestión y absorción más lenta de los carbohidratos en la especie felina. Además, los gatos han demostrado tener una digestión postprandial más prolongada que los perros y los humanos.¹¹⁵

Sin embargo, Farrow *et al*,¹¹⁶ realizando un test de alimentación *ad libitum*, observaron que tras 36 horas de ingesta, el aumento de la glucemia postprandial era mayor en aquellos gatos alimentados con dietas ricas en carbohidratos (47%). Puede ser que el efecto sobre la glucosa y la insulina varíe con la cantidad de carbohidratos añadidos a la dieta¹¹⁵ o, como señalan otros autores, que se deba a la presencia de carbohidratos complejos en las dietas comerciales, que son más difíciles de digerir.²⁸

En medicina humana, algunos autores han señalado que con dietas bajas en carbohidratos se produce una reducción de la HbA1c en pacientes diabéticos.¹¹⁷ Sin embargo, otros autores no han considerado que

estas dietas consigan un mejor control glucémico de estos pacientes.¹¹⁷ La recomendación dietética para las personas con diabetes se basa en una dieta equilibrada con restricción calórica a fin de disminuir el peso corporal. En caso de pacientes con otras alteraciones asociadas, como hipertensión o enfermedad renal, se puede estudiar de forma individualizada si conviene realizar algún cambio en los macronutrientes. También parece bastante aceptado evitar en estos pacientes el consumo de alimentos con carbohidratos refinados y azúcares añadidos.¹¹⁷

Respecto a los gatos, se ha observado en diferentes estudios que aquellos con una dieta alta en carbohidratos presentan niveles más altos de insulina que aquellos alimentados con una dieta rica en grasas o en proteínas.^{109,118} Sin embargo, en otro estudio se detectó una disminución de la sensibilidad a la insulina con una dieta muy baja en carbohidratos (7%) equivalente a un aporte menor que el de las dietas comerciales.¹¹⁹ Además, en este mismo estudio, los gatos alimentados con una dieta baja en proteínas (28%) mejoraban su sensibilidad a la insulina. Esto podría explicarse por el poder gluconeogénico de los aminoácidos en los carnívoros estrictos. Al comparar estos resultados con los de otros estudios, los autores postularon que el hecho de que se observe una mayor resistencia a la insulina con niveles altos y niveles bajos de carbohidratos en la dieta puede deberse a que el efecto de estos nutrientes sobre la insulina siga una representación gráfica en forma de U.¹¹⁹ Por el contrario, en 2007 Hoening *et al*²⁹ observaron que la resistencia a la insulina es mayor en gatos obesos, con independencia del tipo de dieta.²⁹

Por otro lado, en gatos alimentados con dietas grasas se ha descrito un aumento de los ácidos grasos libres y del colesterol, además de una respuesta disminuida de la insulina tras un test de tolerancia a la glucosa.¹²⁰ En el 2015, Gooding *et al*³¹ observaron que la glucosa tras 24 horas en ayunas era mayor en gatos alimentados con dietas altas en grasas que en aquellos alimentados con dietas ricas en carbohidratos.

Por lo tanto, existen varios estudios que establecen diversas teorías en relación con cómo afectan los macronutrientes de la dieta al metabolismo de la glucosa, a la sensibilidad a la insulina o al desarrollo de la obesidad en la especie felina. Sin embargo, parece que, en general, estos estudios conducen a concluir que son las dietas más calóricas las que promueven la obesidad.

Finalmente, el tratamiento farmacológico y quirúrgico de la obesidad felina no se ha desarrollado. Aunque en gatos con diabetes se han evaluado distintos fármacos hipoglucemiantes que favorecen la pérdida ponderal, hay pocos datos sobre sus efectos específicos sobre el peso. En un estudio experimental con gatos

sanos tratados con liraglutida, se observó disminución del apetito y pérdida de peso.¹²¹

Conclusión

El gato, a diferencia de muchos modelos animales, sufre obesidad de forma espontánea y con el tiempo muchos gatos obesos, al igual que muchas personas con obesidad, desarrollan DM2. Además, esta especie también se considera un modelo animal valioso porque comparte el mismo entorno medioambiental que las personas. Sin embargo, sigue siendo una incógnita en la especie felina la ausencia de aterosclerosis, así como de hipertensión ligada a la obesidad. El estudio en esta especie de los mecanismos implicados como posibles factores de protección frente a estos desórdenes supone un interesante campo de investigación para intentar dilucidar a su vez cuáles son los mecanismos implicados en el síndrome metabólico humano y establecer estrategias de prevención.

Por otro lado, se desconoce la relación que guardan la obesidad y la diabetes en el desarrollo de la ERC en los

gatos, pero parece lógico pensar que, al igual que en las personas, ambas enfermedades predispongan al daño renal. Se necesitan nuevos estudios prospectivos para buscar marcadores precoces de daño renal en esta especie y poder llegar a concluir así esta posible relación.

La patogenia de la obesidad en esta especie, al igual que en las personas, tiene un carácter multifactorial en el que participan los factores genéticos, pero también el estilo de vida y los hábitos alimenticios. Educar a los propietarios sobre la importancia de establecer un control de la ingesta calórica de estos animales podría ayudar a la prevención de la obesidad en esta especie, sobre todo cuando son esterilizados. Esta cirugía de esterilización parece que permite un mejor control dietético cuando se realiza en hembras a edades tempranas. Además, convendría realizar nuevos estudios para confirmar si en los gatos machos se puede obtener el mismo beneficio. La esterilización temprana junto con el control de la ingesta podrían suponer un pilar fundamental en la prevención de la obesidad en la especie felina.

Fuente de financiación: este trabajo no se ha realizado con fondos comerciales, públicos o del sector privado. La revisión ha sido realizada durante el periodo de beca predoctoral de L. Pérez-López (convocatoria 2015 de programa de ayudas a la investigación de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria).

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe conflicto de intereses en los datos publicados.

Summary

Obesity is a very common disorder in cats and, as in humans, it is the main risk factor for type 2 diabetes. In addition, feline obesity shares some of the features of human metabolic syndrome. However, atherosclerosis has not been described in cats, and hypertension does not seem to be linked to obesity, either. Furthermore, the role of diabetes and obesity in the development of chronic kidney disease is uncertain. The lack of pro-inflammatory cytokines in the adipose tissue of obese cats, the lower expression of angiotensin II converting enzyme in subcutaneous adipose tissue, and their short life expectancy in comparison to humans could explain some of the differences between human and feline obesity. This review summarizes the pathogenesis of obesity in cats, describing the emergent risks factors associated with this disorder and comparing them with those associated with human obesity.

Bibliografía

1. GBD 2015 Collaborators. Health and effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 years. *N Eng J Med.* 2017; 377(1): 13-27.
2. World Health Organization. Data and Statistics (Internet): Denmark: WHO; 2008 (consultado el 1 febrero de 2018). Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/healthtopics/noncommunicablediseases/obesity/data-and-statistics>.
3. Alegría-Ezquerria E, Castellano-Vázquez C, Alegría-Barrero A. Obesity, metabolic syndrome and diabetes: cardiovascular implications and therapy. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(7):752-64.
4. Katzmarzyk Pt, Church TS, Janssen I, Ross R, Blair Sn. Metabolic syndrome, obesity, and mortality: impact of cardiorespiratory fitness. *Diabetes Care* 2005. 28(2); 391-397.
5. Van der Klaauw AA, Farooqi IS. The Hunger Genes: Pathways to Obesity. *Cell.* 2015; 161(1): 119-132.
6. Brito-Casillas Y, Melián C, Wägner AM. Study of the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus through animal models. *Endocrinol Nutr* 2016; 63(7): 345-353.
7. Hoenig, M. The cat as a model for human obesity and diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6(3): 525-533.
8. German, AJ. The growing problem of obesity in dogs and cats. *J Nutr* 2006; 136 (7): 1940S-1946S.
9. Witzel AL, Kirk CA, Henry GA, Toll PW, Brejda JJ, Paetau-Robinson I.

Use of a morphometric method and body fat index system for estimation of body composition in overweight and obese cats. *J Am Vet Med Assoc* 2014; 244, 1285-1290.

10. Buelund LE, Nielsen DH, McEvoy FJ, Svalastoga EL, Bjornvad CR. Measurement of body composition in cats using computed tomography and dual energy X ray absorptiometry. *Vet Radiol Ultrasound* 2011; 52(2): 179-184.
11. Freeman L, Becvarova I, Cave N, et al. WSAVA nutritional assessment guidelines. *J Feline Med Surg* 2011;13(7):516-25.
12. Michel K, Scherk M. From Problem to success feline weight loss programs that work. *J Feline Me Surg* 2012; 14 (5): 327-336.
13. Brooks D, Churchill J, Fein K, et al. 2014 AAHA Weight Management Guidelines for Dogs and Cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2014; 50(1):1-11.
14. Lund E. Prevalence and risk factors for obesity in adults cats from private US veterinary practices. *Intern J Appl Res Vet Med* 2005; 3(2): 88-96.
15. Corbee RJ. Obesity in show cats. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition. J Anim Physiol Anim Nutr* 2014; 98(6): 1075-1080.
16. Haering T, Wichert B, Dolf G, Haase B. Segregation Analysis of Overweight Body Condition in an Experimental Cat Population. *J Hered* 2011; 102(1):S28-S31.
17. Forcada Y, Holder A, Church DB, Catchpole B. A polymorphism in the melanocortin 4 receptor gene (MC4R:c.92C>T) is associated with diabetes mellitus in overweight domestic shorthaired cats. *J Vet Intern Med* 2014; 28(2): 458-464.
18. Albuquerque D, Stice E, Rodriguez-Lopez R, Manco L, Nobrega C. Current review of genetics of human obesity: from molecular mechanisms to an evolutionary perspective. *Mol Genet Genomics* 2015; 290(4): 1191-1221.
19. German AJ. Obesity Prevention and Weight Maintenance After Loss. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2016; 46 (5): 913-929.
20. Öhlund M, Palmgren M, Holst BS. Overweight in adult cats: a cross-sectional study. *Acta Vet Scand* 2018;60(1):5.
21. Fettman MJ, Stanton CA, Banks LL, et al. Effects of neutering on body weight, metabolic rate and glucose tolerance of domestic cats. *Res Vet Sci* 1997; 62(2):131-136.
22. Kanchuk ML, Backus RC, Calvert CC, Morris JG, Rogers QR. Neutering induces changes in food intake, body weight, plasma insulin and leptin concentrations in normal and lipoprotein lipase-deficient male cats. *J Nutr* 2002; 132(6 Suppl 2): 1730S-1732S.
23. Wei A, Fascetti AJ, Kim K, Lee A, et al. Early Effects of Neutering on Energy Expenditure in Adult Male Cats. *Plos One* 2014; 9(2): e89557.
24. Allaway D, Gilham M, Colyer A, Morris PJ. The impact of time of neutering on weight gain and energy intake in female kittens. *J Nutr Sci* 2017; 6: e19.
25. Nijland ML, Stam F, Seidell JC. Overweight in dogs, but not in cats, is related to overweight in their owners. *Public Health Nutr* 2010; 13(1): 102-106.
26. Rowe E, Browne W, Casey R, Gruffydd-Jones T, Murraya J. Risk factors identified for owner-reported feline obesity at around one year of age: Dry diet and indoor lifestyle. *Prev Vet Med* 2015; 121,(3-4): 273-281.
27. Michel KE, Bader A, Shofer FS, Barbera C, Oakley DA, Giger U. Impact of time limited feeding and dietary carbohydrate content on weight loss in group-housed cats. *J Feline Med Surg* 2005; 7(6):349-355.
28. Laflamme DP. Letter to the Editor- Cats and Carbohydrates. *Top Companion Anim Med* 2008; 23(4):159-60.
29. Hoenig M, Thomaseth K, Waldron M, Ferguson DC. Insulin sensitivity, fat distribution, and adipocytokine response to different diets in lean and obese cats before and after weight loss. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 292(1): R227-234.
30. Linder DE, Parker VJ. Dietary aspects of weight management in cats and dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2016; 46(5):869-882.
31. Gooding MA, JL Atkinson, Duncan IJH, Niel L, Shoveller AK. Dietary fat and carbohydrate have different effects on body weight, energy expenditure, glucose homeostasis and behaviour in adult cats fed to energy requirement. *J Nutr Sci* 2015; 4:e2.
32. Backus RC, Cave NJ, Keisler DH. Gonadectomy and high dietary fat but not high dietary carbohydrate induce gains in body weight and fat of domestic cats. *Br J Nutr* 2007; 98(3):641-650.
33. Wei A, Fascetti AJ, Villaverde C, Wong RK, Ramsey JJ. Effect of water content in a canned food on voluntary food intake and body weight in cats. *Am J Vet Res* 2011;72(7): 918-923.
34. Hoenig M. The cat as a model for human obesity and diabetes. *J Diabets Sci Technol* 2012; 6 (3): 525-33.
35. Barzilai N, Wang JL, Massilon S, Vuguin P, Hawkins M, Rossetti L. Leptin selectively decreases visceral adiposity and enhances insulin action. *J Clin Invest* 1997; 100 (12):3105-3110.
36. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316 (2):129-139.
37. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin Resistance and Chronic Cardiovascular Inflammatory Syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24(3):278–301.
38. Hoenig M, Pach N, Thomaseth K, Le A, Schaeffer D, Ferguson DC. Cats Differ From Other Species in Their Cytokine and Antioxidant Enzyme Response When Developing Obesity. *Obesity* 2013; 21 (9):E407-E414.
39. Van de Velde H, Janssens GPJ, de Rooster H, et al. The cat as a model for human obesity: insights into depot-specific inflammation associated with feline obesity. *Br J Nutr* 2013; 110 (7):1326-1335.
40. Moore JX, Chaudjary N, Akinyemiju T. Metabolic Syndrome Prevalence by Race/Ethnicity and Sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012. *Prev Chronic Dis* 2016; 14: e24.
41. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 8th Edition (Internet): IDF, 2017 (Consultado 5 de Febrero de 2018). Disponible en: <http://www.diabetesatlas.org/>
42. Hoenig M, Alexander S, Holson J, Ferguson DC. Influence of Glucose Dosage on Interpretation of Intravenous Glucose Tolerance Tests in Lean and Obese Cats. *J Vet Intern Med* 2002; 16(5): 529-532.
43. Hoenig M, Jordan ET, Ferguson DC, de Vries F. Oral glucose leads to a differential response in glucose, insulin, and GLP-1 in lean versus obese cats. *Domestic Anim Endocrinol* 2010; 38: 95-102.
44. Appleton DJ, Rand JS, Sunvold GD. Basal plasma insulin and homeostasis model assessment (HOMA) are indicators of insulin sensitivity in cats. *J Feline Med Surg* 2005; 7(3):183-193.
45. Kley S, Hoenig M, Glushka N, Jin ES, et al. The impact of obesity, sex, and diet on hepatic glucose production in cats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 296(4):R936-R943.
46. ter Horst KW, PW Gilijamse, Ackermans MT, et al. Impaired insulin action in the liver, but not in adipose tissue or muscle, is a distinct metabolic feature of impaired fasting glucose in obese humans. *Metabolism* 2016; 65(5): 757-763.
47. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002; 32(3):14-23.

48. Hoenig M, Thomaseth K, Waldron M, Ferguson DC. Fatty acid turnover, substrate oxidation, and heat production in lean and obese cats during the euglycemic hyperinsulinemic clamp. *Domestic Anim Endocrinol* 2007; 32(4): 329-338.
49. Hoening M. Carbohydrate Metabolism and Pathogenesis of Diabetes Mellitus in Dogs and Cats. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2014; 121: 377-412.
50. World Health Organization. Diabetes (Internet): Denmark: WHO; 2017 (Consultado en 5 Febrero 2018). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
51. Lederer R, Rand JS, Jonsson NN, Hughes IP, Morton JM. Frequency of feline diabetes mellitus and breed predisposition in domestic cats in Australia. *Vet J* 2009; 179(2): 254-258.
52. McCann TM, Simpson KE, Shaw DJ, Butt JA, Gunn-Moore DA. Feline diabetes mellitus in the UK: the prevalence within an insured cat population and a questionnaire-based putative risk factor analysis. *J Feline Med Surg* 2007; 9(4):289-299.
53. Obrien TD, Hayden DW, Johnson KH, Stevens JB. High dose intravenous glucose tolerance test and serum insulin and glucagon levels in diabetic and non-diabetic cats: relationships to insular amyloidosis. *Veterinary Pathology*. 1985; 22(3):250-261.
54. Zini E, Lunardi F, Zanetti R, et al. Endocrine Pancreas in Cats With Diabetes Mellitus. *Vet Pathol* 2016; 53(1): 136-144.
55. Zini E, Ferro S, Lunardi F, Zanetti R, et al. Exocrine Pancreas in Cats With Diabetes Mellitus. *Vet Pathol* 2016; 53 (1): 145-152.
56. Nelson RW, Reusch CE. Animal models of disease: Classification and etiology of diabetes in dogs and cats. *J Endocrinol* 2014; 222(3):T1-T9.
57. Hoenig M, Reusch CE, Peterson ME. Beta cell and insulin antibodies in treated and untreated diabetic cats. *Veterinary Immunol Immunopathol* 2000; 77(1-2): 93-102.
58. Rand JS. Pathogenesis of Feline Diabetes. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2013; 43(2):221-231.
59. Gilor C, Niessen SJ, Furrow E, DiBartola SP. What's in a Name? Classification of Diabetes Mellitus in Veterinary Medicine and Why It Matters. *J Vet Intern Med* 2016; 30(4):927-940.
60. Saruc M, Pour PM. Diabetes and its relationship to pancreatic carcinoma. *Pancreas* 2003; 26(4): 381-387.
61. Linderman MJ, Brodsky EM, de Lorimier LP, Clifford CA, Post GS. Feline exocrine pancreatic carcinoma: a retrospective study of 34 cases. *Vet Comp Oncol* 2013; 11(3):208-218.
62. Behrend E, Lathan P, Rucinsky R, Schulman R. Diabetes management guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2018; 54:1-21.
63. Schermerhorn T. Normal glucose metabolism in carnivores overlaps with diabetes pathology in non-carnivores. *Front Endocrinol* 2013; 4: 188-188.
64. Osbak KK, Coldough K, Saint-Martin C, et al. Update on Mutations in Glucokinase (GCK), Which Cause Maturity-Onset Diabetes of the Young, Permanent Neonatal Diabetes, and Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *Hum Mutat* 2009; 30(11): 1512-1526.
65. Hewson-Hughes AK, Gilham MS, Upton S, et al. Postprandial glucose and insulin profiles following a glucose-loaded meal in cats and dogs. *B J Nutr* 2011; 106(1):S101-S104.
66. Link KR, Rand JS. Changes in blood glucose concentration are associated with relatively rapid changes in circulating fructosamine concentrations in cats. *J Feline Med Surg* 2008; 10(6):583-592.
67. Lecube A, Monereo S, Rubio MA, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of obesity. 2016 position statement of the Spanish Society for the Study of Obesity. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017; 64(1):15-22.
68. Jordan E, Kley S, Le NA, Waldron M, Hoenig M. Dyslipidemia in obese cats. *Domestic Anim Endocrinol* 2008; 35(3): 290-299.
69. Taylor SS, Sparkes AH, Briscoe K, et al. ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Hypertension in Cats. *J Feline Med Surg* 2017;19:288-303.
70. Payne JR, Brodbelt DC, Fuentes VL. Blood Pressure Measurements in 780 Apparently Healthy Cats. *J Vet Intern Med* 2017;31(1):15-21.
71. Bijmans ES, Jepson RE, Chang YM, Syme HM, Elliott J. Changes in Systolic Blood Pressure over Time in Healthy Cats and Cats with Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med* 2015; 29(3): 855-861.
72. Sennello KA, Schulman RL, Prosek R, Siegel AM. Systolic blood pressure in cats with diabetes mellitus. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003; 223(2):198-201.
73. Chetboul V, Lefebvre HP, Pinhas C, Clerc B, Boussouf M, Pouchelon JL. Spontaneous feline hypertension: Clinical and echocardiographic abnormalities, and survival rate. *J Vet Intern Med* 2003; 17(1): 89-95.
74. Paeppe D, Ghys LE, Smets P, Lefebvre HP, Croubels S, Daminet S. Routine kidney variables, glomerular filtration rate and urinary cystatin C in cats with diabetes mellitus, cats with chronic kidney disease and healthy cats. *J Feline Intern Med* 2015;17(10):880-888.
75. Al-Ghazlat SA, Langston CE, Greco DS, Reine NJ, May SN, Shofer FS. The prevalence of Microalbuminuria in cats with diabetes mellitus. *Top Companion Anim Med* 2011; 26(3):154-157.
76. Riedel J, Badewien-Rentzsch B, Kohn B, Hoeke L, Einspanier R. Characterization of key genes of the renin-angiotensin system in mature feline adipocytes and during invitro adipogenesis. *J Anim Physiol Anim Nutr* 2006; 100:1139-1148.
77. Liu C, Lv X-H, H-X Li H-X, Cao X, et al. Angiotensin-(1-7) suppresses oxidative stress and improves glucose uptake via Mas receptor in adipocytes. *Acta Diabetol* 2012; 49(4):291-299.
78. Pyram R, Kansara A, Banerji MA, Loney-Hutchinson L. Chronic kidney disease and diabetes. *Maturitas* 2012; 71(2):94-103.
79. de Vries APJ, Ruggenenti P, Ruan XZ, et al. Fatty kidney: Emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(5):417-426.
80. Hill CJ, Cardwell CR, Maxwell AP, et al. Obesity and kidney disease in type 1 and 2 diabetes: an analysis of the National Diabetes Audit. *Q J Med* 2013; 106: 933-942.
81. Lorenzo C, Nath SD, Hanley AJG, Abboud HE, Haffner SM. Relation of Low Glomerular Filtration Rate to Metabolic Disorders in Individuals without Diabetes and with Normoalbuminuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(3):783-789.
82. Abe R, Minami J, Ohrui M, Ishimitsu T. Association of metabolic syndrome with urinary albumin excretion, low-grade inflammation, and low glomerular filtration rate among non-diabetic Japanese subjects. *Intern Med* 2009; 48(21):1855-62.
83. Johns BR, Pao AC, Kim SH. Metabolic syndrome, insulin resistance and kidney function in non-diabetic individuals. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(4):1410-59.
84. Yang T, Chu CH, Hsu CH, et al. Impact of metabolic syndrome on the incidence of chronic kidney disease: A Chinese cohort study. *Nephrology* 2012;17:532-538.
85. Cheng HT, Huang JW, Chiang CK, et al. Metabolic syndrome and in-

- sulin resistance as risk factors for development of chronic kidney disease and rapid decline in renal function in elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(4):1268-1276.
86. Saito T, Mochizuki T, Uchida K, Suchiya K, Nitta K. Metabolic syndrome and risk of progression of chronic kidney disease: A single center cohort study in Japan. *Heart Vessels* 2013; 28:323-329.
87. Boronat M, Bosch E, Lorenzo D, Quevedo V, et al. Prevalence and determinants of the metabolic syndrome among subjects with advanced nondiabetes-related chronic kidney disease in Gran Canaria, Spain. *Ren Fail* 2016; 38(2):198-203.
88. Sparkes AH, Caney S, Chalhoub S, et al. ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Feline Chronic Kidney Disease. *J Feline Animal Surg* 2016;18:219-239.
89. International Renal Interest Society. Iris Staging on CKD(Internet): IRIS 2015. (Consultado el 5 de Febrero de 2018). Disponible en: <http://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html>
90. Hall JA, Yerramilli M, Obare E Jewell DE. Comparison of Serum Concentrations of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine as Kidney Function Biomarkers in Cats with Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med* 2014; 28:1676-1683.
91. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3(1).
92. Reynolds BS, Lefebvre HP. Feline CKD Pathophysiology and risk factors - what do we know? *J Feline Med Surg* 2013;15(1):3-14.
93. Zini E, Benali S, Coppola L, et al. Renal Morphology in Cats With Diabetes Mellitus. *Vet Pathol* 2014; 51(6): 1143-1150.
94. Valtolina C, Favier RP. Feline Hepatic Lipidosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2017; 47(3): 683-702.
95. Huynh M, Laloi F. Diagnosis of liver disease in domestic ferrets (*Mustela putorius*). *Vet Clin North Am Exot Anim Pract* 2013; 16(1):121-44.
96. Mazaki-Tovi M, Abood SK, Segev G, Schenck PA. Alterations in Adipokines in Feline Hepatic Lipidosis. *J Vet Intern Med* 2013; 27:242-249.
97. Finn E, Freeman LM, Rush JE, Lee Y. The Relationship Between Body Weight, Body Condition, and Survival in Cats with Heart Failure. *J Vet Intern Med* 2010; 24(6):1369-1374.
98. Kapoor JR, Heidenreich PA. Obesity and survival in patients with heart failure and preserved systolic function: A U-shaped relationship. *Am Heart J* 2010; 159(1):75-80.
99. Bertoni AG, Saydah S, Brancati FL. Diabetes and the risk of infection related mortality in the U.S. *Diabetes Care* 2001;24(6):1044-1049.
100. Little CJL, Gettinby B. Heart failure is common in diabetic cats: findings from a retrospective case-controlled study in first-opinion practice. *J Small Anim Pract* 2008; 49(1):17-25.
101. Pereira NJ, Matos N, Toaldo MB, Bartoszuk U, Summerfield N, Riederer A. Cats with diabetes mellitus have diastolic dysfunction in the absence of structural heart disease. *Vet J* 2017;225:50-55.
102. Garcia-Guasch L, Caro-Vadillo, J. Manubens-Grau, E. Carreton, Camacho AA Montoya-Alonso JA. Pulmonary function in obese vs non-obese cats. *J Feline Med Surg* 2015; 17(6):494-499.
103. Bennett D, Ariffin S, Johnston P.(2012) Osteoarthritis in the cat: 1. How common is it and how easy to recognise?. *J Feline Med Surg* 2012; 14(1):65-75.
104. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet* 2014; 384:755-765.
105. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer - Viewpoint of the IARC Working Group. *N Eng J Med* 2016; 375(8):794-798
106. German AJ. Weight management in obese pets: the tailoring concept and how it can improve results. *Acta Vet Scand* 2016; 58(Suppl 1):57.
107. Drewnowski A. Nutrient density addressing the challenge of obesity. *Br J Nutr* 2017; 30: 1-7.
108. Slavin JL, Lloyd B. Health Benefits of Fruits and Vegetables. *Adv Nutr* 2012; 3(4): 506-516.
109. Coradini M, Rand JS, Morton JM, Rawlings JM. Effects of two commercially available feline diets on glucose and insulin concentrations, insulin sensitivity and energetic efficiency of weight gain. *Br J Nutr* 2011; 106(1): S64-77.
110. Hewson-Hughes AK, Hewson-Hughes VL, Miller AT, Hall SR, Simpson SJ, Raubenheimer D. Geometric analysis of macronutrient selection in the adult domestic cat, *Felis catus*. *J Exp Biol* 2014; 214(Pt 6):1039-1051.
111. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Eng J Med* 2017;376(15): 1492.
112. Dietary guidelines for Americans 2015-2020. (8th edition). Office of Disease Prevention and Health Promotion. HealthyPeople.org (Internet): USA: ODPHP; 2015 (Consultado en 5 Junio 2018). Disponible en: <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/appendix-2/#table-a2-1>
113. Bennett N, Greco DS, Peterson ME, Kirk C, Mathes M, Fettman MJ. Comparison of a low carbohydrate low fiber diet and a moderate carbohydrate high fiber diet in the management of feline diabetes mellitus. *J Feline Med Surg* 2006; 8(2): 73-84.
114. de-Oliveira LD, Carciofi AC, Oliveira MC, et al. Effects of six carbohydrate sources on diet digestibility and postprandial glucose and insulin responses in cats. *J Am Sci* 2008; 86(9): 2237-2246.
115. Farrow H, Rand JS, Morton JM, Sunvold G. Postprandial glycaemia in cats fed a moderate carbohydrate meal persists for a median of 12 hours -female cats have higher peak glucose concentration. *J Feline Med Surg* 2012; 14(10): 706-715.
116. Farrow H, Rand JS, Morton JM, O'Leary CA, Sunvold G. Effect of dietary carbohydrate, fat, and protein on postprandial glycemia and energy intake in cats. *J Vet Intern Med* 2013; 27(5): 1121-1135.
117. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40(1): S4-S5.
118. Keller C, Liesegang A, Frey D, Wichert B. Metabolic response to three different diets in lean cats and cats predisposed to overweight. *BMC Vet Res* 2017;13:184.
119. Verbrugge A, Hesta M, Van Weyenberg S, et al. The glucose and insulin response to isoenergetic reduction of dietary energy sources in a true carnivore: the domestic cat (*Felis catus*). *Br J Nutr* 2010;104(2):214-221.
120. Thiess S, Becskei C, Tomsa K, Lutz TA, Wanner M. Effects of high carbohydrate and high fat diet on plasma metabolite levels and on i.v. glucose tolerance test in intact and neutered male cats. *J Feline Med Surg* 2004;6(4):207-218.
121. Hall MJ, Adin CA, Borin-Crivellenti S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in healthy cats. *Domestic Anim Endocrinol* 2015;51:114-121.