

Thomas A. LUTZ
DVM, PhD



Diabetes mellitus felina: estrategias nutricionales

1- Prevalencia de la diabetes mellitus felina	183
2- Cuadro clínico	184
3- Especificidades del metabolismo felino	184
4- Clasificación de la diabetes mellitus	185
5- Introducción a la diabetes mellitus felina	186
6- Aspectos fisiológicos del control del equilibrio nutricional	187
7- Fisiopatología de la diabetes mellitus felina	189
8- Diabetes mellitus transitoria	199
9- Consecuencias a largo plazo de la diabetes mellitus	200
10- Diagnóstico de la diabetes mellitus felina	201
11- Estrategias terapéuticas	204
12- Aspectos dietéticos del tratamiento de la diabetes mellitus felina	206
13- Dietas altas en proteínas y la función renal	211
14- Recomendaciones prácticas para la alimentación del gato diabético	211
Conclusión	212
Preguntas más frecuentes	213
Referencias	214
Información nutricional de Royal Canin	218

ABREVIATURAS EMPLEADAS EN ESTE CAPÍTULO

AGNE: ácido graso no esterificado	insulinotrópico dependiente de glucosa o péptido inhibidor gástrico	IST: <i>insuline sensitivity test</i> . Prueba de sensibilidad a la insulina
AGPI: ácido graso poliinsaturado	GK: glucoquinasa	IVGTT: <i>intravenous glucose tolerance test</i> . Prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa
AGPI n-3: ácido graso poliinsaturado omega-3	GLP-1: péptido 1 análogo al glucagón	MS: materia seca
DM: diabetes mellitus	GLUT (1, 2 ó 4): transportador de glucosa tipo 1, 2, ó 4	PEA: prueba de estimulación con arginina
DM1: diabetes mellitus tipo 1	IAPP: <i>islet amyloid polypeptide</i> . Polipéptido amiloide de los islotes	PEG: prueba de estimulación con glucagón
DM2: diabetes mellitus tipo 2	IGF-1: <i>insuline-like growth factor</i> . Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1	PPAR-γ: receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas
DMID: diabetes mellitus insulinodependiente	IL-1β: interleuquina beta	TNF-α: <i>tumor necrosis factor alpha</i> . Factor alfa de necrosis tumoral
DMNID: diabetes mellitus no insulinodependiente		
FT: fibras totales		
GIP: <i>gastric inhibitory peptide</i> . Polipéptido		

Diabetes mellitus felina: estrategias nutricionales



Thomas A. LUTZ

DVM, PhD

Thomas Lutz se licenció por la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Berlín en 1989. Realizó el doctorado en el Instituto de Fisiología Veterinaria de la Universidad de Zurich en 1991. En 1995, completó el doctorado en la Universidad de Queensland (Brisbane, Australia) sobre la diabetes mellitus felina, y en 1999 regresó al Instituto de Fisiología Veterinaria de la Universidad de Zurich como director de investigación. Desde 2004, es profesor de Fisiología veterinaria aplicada en Zurich. Sus ámbitos de investigación preferidos abarcan la regulación neuroendocrina de la ingesta alimentaria y la diabetes mellitus felina. Ha publicado más de 80 artículos científicos en revistas de referencia.

La diabetes mellitus es una enfermedad endocrina frecuente en el gato. Su prevalencia ha aumentado a lo largo de los últimos 30 años siendo la media aproximada de 1 de cada 200 gatos. Este aumento podría estar directamente relacionado con el aumento de la obesidad felina. La diabetes felina tiene muchos puntos en común con la diabetes mellitus tipo 2 humana (DM2), sobre todo desde el punto de vista de la fisiopatología, factores de riesgo y estrategias terapéuticas. Las recomendaciones nutricionales para el gato diabético han ido cambiando a lo largo de estos últimos años y en la actualidad se incide sobre el uso de dietas relativamente altas en proteínas y bajas en carbohidratos. La definición de un alimento “alto en proteínas y bajo en carbohidratos” varía según los autores, pero en general, estos términos hacen referencia a un contenido respecto a la materia seca de un 50% o superior de proteínas y de un 15% o inferior de carbohidratos. Estos valores se especificarán en el capítulo en caso necesario. La dieta adecuada, junto con el tratamiento de insulina bien controlado, permite aumentar la probabilidad de remisión de la diabetes felina. En este capítulo se revisa la fisiopatología y tratamiento de la diabetes felina, teniendo en cuenta las necesidades nutricionales del gato y la recomendación de un alimento alto en proteínas y bajo en carbohidratos.

1 - Prevalencia de la diabetes mellitus felina

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad endocrina frecuente en el gato. Su prevalencia se sitúa entre 1:400 y 1:100 (Panciera y col., 1990; Rand y col., 1997). Un estudio retrospectivo realizado a partir de casos de hospitales veterinarios muestra que la prevalencia de la diabetes felina se ha multiplicado por un factor de 10 en los últimos 30 años. Mientras que en 1970 se daba menos de un caso por cada mil gatos, en 1999 se dieron más de doce casos por mil (Prahly y col., 2003; 2007). Sin embargo, en el mismo periodo, la mortalidad ha descendido desde más del 40% hasta menos del 10%, lo cual demuestra que es posible tratar con éxito a los gatos diabéticos. En parte, esto puede explicarse por la mejor comprensión de la fisiopatología de la diabetes felina. Los factores de riesgo que se han de tener en cuenta para el desarrollo de esta enfermedad son la edad, el sexo y la obesidad (Tabla 1).

► Relación entre diabetes mellitus felina y obesidad

Este último factor de riesgo es probablemente el responsable del aumento de la prevalencia actual de la DM felina, ya que la obesidad felina está directamente relacionada con la resistencia a la insulina (Scarlett y col., 1994; Hoening, 2006; 2007; véase también la Fisiopatología de la diabetes felina) y la obesidad es frecuente en gatos: de un 20% a un 35-40% de los gatos presentan sobrepeso u obesidad (Baral y col., 2003; Lund y col., 2005; Diez et Nguyen, 2006; German, 2006).

► La influencia de la edad

En general, la DM felina afecta a gatos de edad madura y avanzada, y de manera más marcada a partir de los 7 años. La probabilidad de desarrollar diabetes en gatos menores de 1 año es un 50% menor que en gatos de más de 10 años (Prahly y col., 2003).

► Influencia del sexo y esterilización

El riesgo de diabetes parece ser mayor en el gato macho que en la hembra. Esta situación es similar en las personas, al menos antes de la edad media de menopausia, pero por el momento se desconoce la razón de esta predisposición ligada al sexo en el gato. Probablemente no esté relacionada de manera directa con las hormonas sexuales, ya que la mayoría de los machos están esterilizados, y la esterilización no influye en el riesgo de desarrollo de diabetes en gatos con el mismo peso y edad (Prahly y col., 2003).

► La influencia de la raza

Pocos estudios se han realizado para investigar la posible predisposición racial. En un estudio retrospectivo norteamericano, no se demostró una mayor prevalencia en algunas razas, aunque sí se observó un menor riesgo en los gatos de raza respecto a los comunes (Prahly y col., 2003). Sin embargo, algunos datos australianos revelan una mayor prevalencia en la raza Burmés (Rand y col., 1997) (Figura 1). En Inglaterra, se ha observado una predisposición similar (McCann y col., 2007). A falta de más estudios del mismo tipo en lugares diferentes de Australia e Inglaterra, no podemos generalizar estas observaciones.

TABLA 1 – FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE LA DIABETES MELLITUS (DM) EN EL GATO (Nelson, 2005; Rand et Marshall, 2005 ; McCann y col., 2007)	
Edad	La DM felina es más frecuente en gatos mayores
Sexo	La DM afecta con más frecuencia al macho
Esterilización	Factor de riesgo indirecto, ya que la esterilización favorece la obesidad
Obesidad	Los gatos obesos tienen más riesgo de desarrollar DM
Actividad física	La DM es más frecuente en gatos inactivos
Raza	¿Burmés?
Tratamientos	Acetato de megestrol, glucocorticoides
Enfermedad subyacente	Infección sistémica, estomatitis



Figura 1 - Gato Burmés
Según un estudio australiano, el gato de raza Burmés está predispuesto genéticamente a la diabetes mellitus (Rand y col., 1997). Sin embargo, la predisposición racial sigue debatiéndose.

Contestado: Prof. C. Reusch, Universidad Veterinaria de Zúrich



Figura 2 – Gato obeso (10 kg) de 11 años de edad con diabetes.

Los gatos obesos tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus.

Contestado: Prof. C. Reusch, Universidad Veterinaria de Zúrich



Figura 3 – Neuropatía en un gato diabético con postura plantígrada. La marcha plantígrada es típica de la neuropatía diabética del gato.

2 - Cuadro clínico

(véase también: Nelson, 2005)

La mayoría de los gatos diabéticos son mayores de 7 años. Los síntomas clásicos son la poliuria osmótica que se desarrolla tras la hiperglucemia, polidipsia secundaria y, a menudo, polifagia. Un gran porcentaje de gatos diabéticos presenta sobrepeso en el momento de realizar el diagnóstico (Figura 2). Puede darse la pérdida de peso a pesar del aumento del apetito, pero los gatos suelen tener sobrepeso cuando van a la consulta del veterinario por primera vez. En la primera consulta, es muy raro que el gato esté muy delgado.

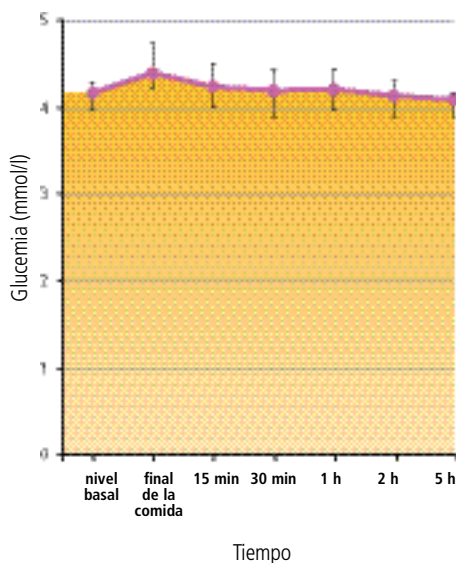
Algunos gatos diabéticos presentan letargia debido a la deshidratación. La neuropatía diabética puede provocar debilidad de las extremidades posteriores y marcha plantígrada (Figura 3). Las extremidades posteriores pueden estar atrofiadas. La lipidosis hepática puede provocar hepatomegalia. Las complicaciones de la diabetes pueden ser de origen infeccioso como la estomatitis o cistitis.

3 - Especificidades del metabolismo felino

► Adaptación a una dieta carnívora

El gato es un carnívoro estricto, a diferencia del perro que es omnívoro. Sus presas naturales, como los ratones, contienen entre un 70% y un 80% de agua. En materia seca (MS), esta dieta contiene aproximadamente un 55-60% de proteínas, un 35% de materia grasa, y menos de un 10% de carbohidratos. En cambio, la mayoría de los alimentos industriales secos para gatos contienen niveles elevados de carbohidratos, principalmente en forma de almidón de cereales. En alimentos muy digeribles, el nivel

FIGURA 4A – AUSENCIA DE HIPERGLUCEMIA POSTPANDRIAL EN GATOS ALIMENTADOS CON UNA DIETA ALTA EN PROTEÍNAS (54% DE PROTEÍNAS Y 8% DE CARBOHIDRATOS SOBRE MATERIA SECA)



Tras 24 horas de ayuno, los gatos tuvieron acceso al alimento de prueba, que se corresponde con el 50% de su aporte diario normal. Los gatos ingirieron el alimento durante 10 minutos. El gráfico muestra la glucemia de 10 gatos sanos antes y después de ofrecerles el alimento.

de carbohidratos no debería superar el 40% sobre MS. En gatos que consumían un alimento alto en proteínas (54% de MS) no se observó una hiperglucemia posprandial (Martin y Rand, 1999) (Figura 4A), salvo cuando se añadían cantidades bastante elevadas de azúcares simples (Figura 4B). Esto explica probablemente en parte, por qué los alimentos altos en proteínas, es decir, próximos a su dieta carnívora, son beneficiosos para controlar el metabolismo de los nutrientes en el gato diabético (véase más adelante).

Las necesidades de aminoácidos esenciales, como la arginina y la taurina, en general, son elevadas en los gatos. Se ha indicado la deficiencia de taurina como factor etiológico que contribuye al desarrollo de la DM. Sin embargo, la posible utilidad de la taurina para prevenir o reducir la retinopatía o la neuropatía diabética (Francis y col., 2006) no debería considerarse como evidencia de la relación causa-efecto. No existe ningún estudio que permita establecer dicha asociación en gatos.

► Gluconeogénesis intensa

En el gato, la gluconeogénesis a partir de los aminoácidos no se reduce aunque la ingesta proteica sea insuficiente (Rogers y col., 1977).

La actividad de las enzimas de la gluconeogénesis es mucho más elevada en gatos que en perros (Washizu y col., 1998; Washizu y col., 1999; Takeguchi y col., 2005). Por otro lado, los gatos parecen presentar una deficiencia de la función de la glucoquinasa hepática (GK) por baja expresión de la GK o por menor actividad (Washizu y cols, 1999; Schermerhorn, 2005; Tanaka y cols, 2005). Sin embargo, la regulación de la actividad de la GK en el gato parece ser diferente a la de otras especies, ya que la actividad de la proteína reguladora de la GK es muy débil (Schermerhorn, 2005), y en otras especies la actividad de la glucoquinasa sería mucho mayor. La actividad de las otras enzimas clave de la glucólisis, como la hexoquinasa, que quizá compense en parte la débil actividad de la GK, es mayor en el gato que en el perro (Washizu y cols, 1999).

4 - Clasificación de la diabetes mellitus

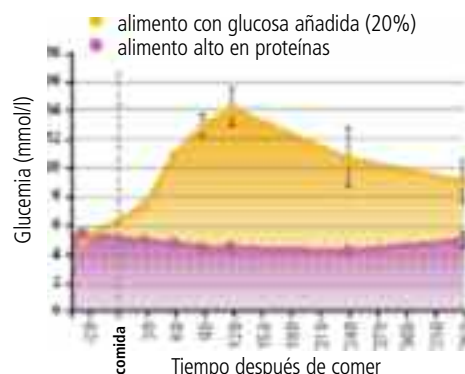
Se han descrito diversas formas de diabetes mellitus en el hombre y otras especies. La siguiente terminología se basa en la fisiopatología subyacente y se utilizará a lo largo de este capítulo. La diabetes mellitus se puede dividir en diabetes mellitus de tipo 1 (DM1) y en diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) (Tabla 2).

En el hombre, se solían emplear para esta clasificación los términos de diabetes juvenil y diabetes del adulto, respectivamente. No obstante, el gran aumento de la obesidad infantil ha provocado que actualmente hasta el 50% de los niños diabéticos sufran DM2, mientras que antes sólo la padecía un 5-10%. Por lo tanto, los términos de juvenil y adulto ya no deben utilizarse.

La diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) y la diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) son dos términos descriptivos que hacen referencia a la necesidad o no de tratar al paciente diabético con insulina para controlar el metabolismo. No reflejan estos términos la fisiopatología subyacente, y por tanto no se utilizarán en este capítulo.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la diabetes más frecuente del gato se asemeja a la DM2 humana (véase Henson y O'Brien, 2006), que se describe a continuación. Aunque en el gato se han descrito modificaciones histológicas en los islotes pancreáticos indicativos de DM1 (Nakayama y col., 1990), parece que son muy pocos casos. Además, los gatos no desarrollan autoanticuerpos contra los antígenos

FIGURA 4B – INFLUENCIA DE LA DIETA SOBRE LA GLUCEMIA POSPANDRIAL EN EL GATO



Ausencia de hiperglucemia posprandial en 12 gatos que recibieron alimentos altos en proteínas (54% de proteínas y 8% de hidratos de carbono, sobre materia seca), excepto al añadir un 20% de glucosa.



Debido a su dieta carnívora natural baja en carbohidratos, el gato ha desarrollado una gran capacidad de gluconeogénesis a partir de los aminoácidos.

TABLA 2 – CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES MELLITUS FELINA

Tipo de diabetes		Frecuencia en el gato	Principales anomalías
Diabetes mellitus primaria	Diabetes mellitus de tipo 1 (DM1)	rara	destrucción autoinmune mediada de las células β del páncreas
	Diabetes mellitus de tipo 2 (DM2)	al menos el 90% de los casos	disfunción de las células β , insulinoresistencia, amiloidosis de los islotes pancreáticos
Otras causas de DM (también denominadas DM secundarias)	Enfermedad antagonista	Infección	insulinoresistencia
		Pancreatitis, tumor pancreático	destrucción de las células β
		Acromegalia	efecto antagonista de la GH
	Inducida por esteroides		ejemplo: gatos tratados con progesterona (acetato de megestrol)

DM = diabetes mellitus GH = hormona de crecimiento

nos de las células β o contra la insulina (Hoening y col., 2000), lo cual contradice la hipótesis de una forma de diabetes autoinmune típica de la DM1. Por último, hoy se admite que en la fisiopatología de la DM2 intervienen también procesos inflamatorios e inmunomediados (Donath y col., 2005). Así pues, la presencia de un proceso inflamatorio no descarta la DM2.

5 - Introducción a la diabetes mellitus felina

► Principales anomalías asociadas a la diabetes mellitus felina

Desde el punto de vista fisiopatológico, la diabetes felina y la DM2 humana, son endocrinopatías comparables. Para comprender mejor las modificaciones subyacentes, en este capítulo, se hace referencia a datos obtenidos en modelos experimentales, normalmente en roedores.

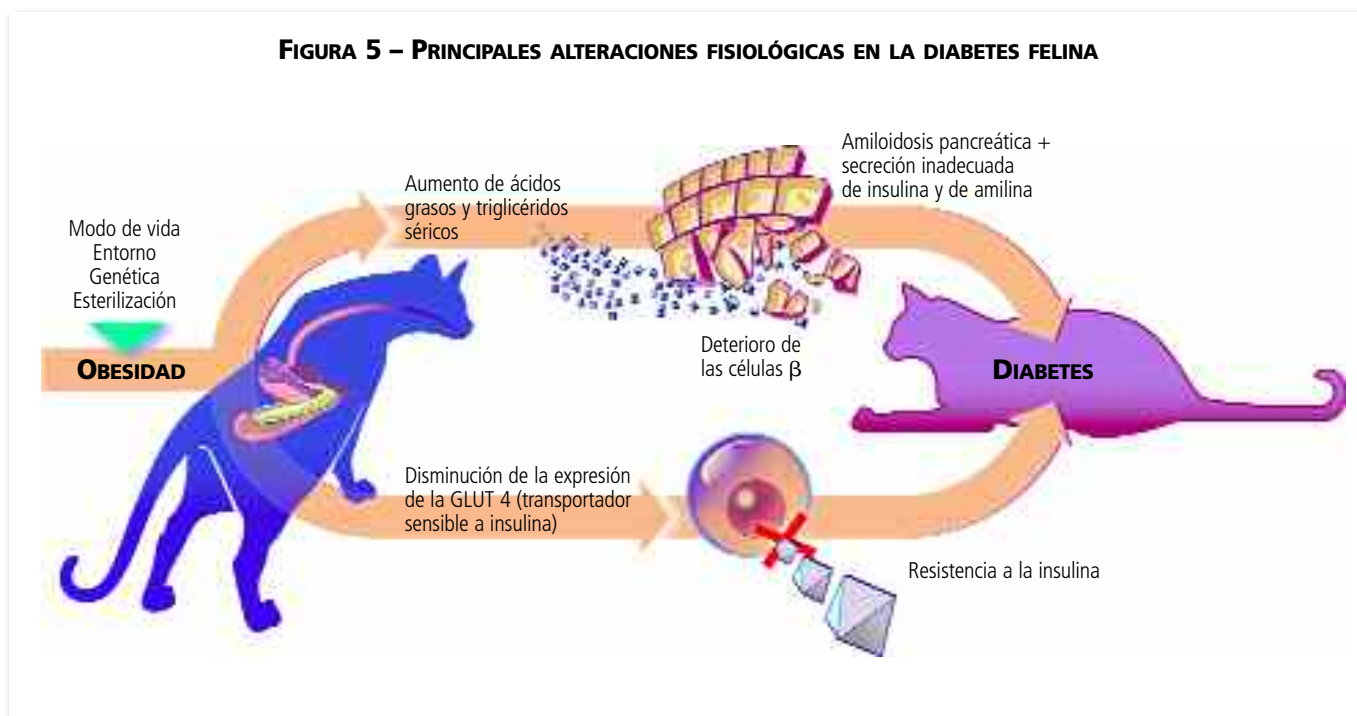
Las principales anomalías que se encuentran en el gato diabético y en la DM2 humana son:

- resistencia a la insulina, que provoca una alteración en la utilización de los nutrientes en los tejidos sensibles a la insulina.
- alteración de la función de las células β del páncreas, que provoca anomalías en la secreción y falta de insulina y amilina.
- depósitos amiloides en los islotes pancreáticos por la precipitación de la amilina (polipéptido amiloide de los islotes) (Figura 5).

Otras anomalías se comentarán más adelante. Todavía se debate si la disfunción primaria en la DM2 es la alteración de las células β o la alteración de la actividad de la insulina. Estas dos anomalías generalmente están presentes en el momento del diagnóstico y contribuyen a deteriorar el estado metabólico. Debido a la glucotoxicidad, ambas anomalías contribuyen a la perpetuación de la enfermedad.

► Diabetes mellitus felina y la genética

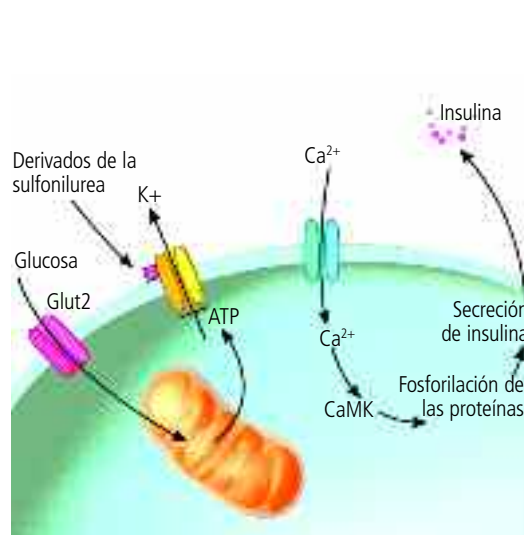
En el hombre, la determinación de los factores genéticos que predisponen a la aparición de DM2 es objeto de intensas investigaciones. Varias mutaciones y polimorfismos genéticos se han asociado a un mayor riesgo de desarrollar la DM2 en ciertas personas con diabetes (Barroso, 2005; Malecki, 2005). Sin embargo, el gran aumento de la frecuencia de DM2 en el hombre no es el resultado de un cambio principal genético, sino más bien de un cambio en el modo de vida, incluyendo la abundancia de alimento y la ausencia de actividad física, que le hace más vulnerable a la obesidad y, por tanto, a la DM2. Así, un contexto genético que resultaba favorable en el pasado puede tener efectos nefastos en la actualidad.

FIGURA 5 – PRINCIPALES ALTERACIONES FISIOLÓGICAS EN LA DIABETES FELINA

El conocimiento sobre el posible papel de la genética en el desarrollo de la diabetes está mucho menos avanzado en el gato que en el hombre. Ciertos gatos podrían presentar una predisposición a la intolerancia a la glucosa. Se ha visto que en gatos que han desarrollado una disminución más importante de la sensibilidad a la insulina al ganar peso, la secreción basal de insulina es más elevada y la sensibilidad a la insulina es más débil durante la 1ª fase de respuesta a la insulina (Appleton y col., 2001b). Wilkins y col. (2004) han descrito resultados similares. Además, algunos estudios sugieren la existencia de una predisposición racial a la DM en los gatos de raza Burmés (Rand y col., 1997). A pesar de estos indicios, no se conoce el modo de transmisión ni la naturaleza de los genes que podrían estar implicados.

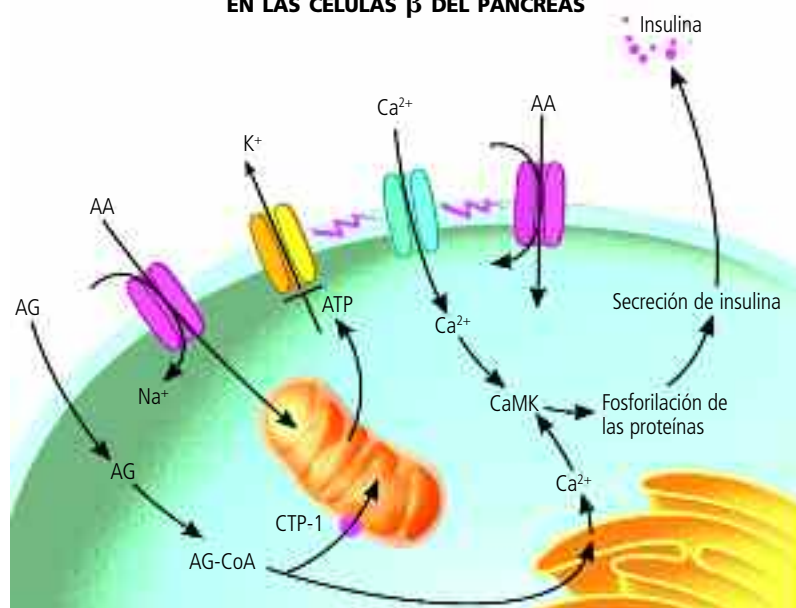
6 - Aspectos fisiológicos del control del equilibrio nutricional

Antes de detallar la fisiopatología de la diabetes felina, se resumirán brevemente algunos aspectos del papel que desempeñan factores hormonales clave. En un animal sano, la secreción pancreática de insulina está controlada por numerosos nutrientes (Figuras 6 y 7). La acción de la insulina sobre los tejidos diana es mediada por el receptor de insulina. La fijación de la insulina sobre el receptor, activa al receptor intrínseco de la tirosina quinasa, y los efectos son tanto inmediatos, como la translocación del transportador de glucosa sensible a la insulina GLUT4 y modificación de la actividad de las enzimas metabólicas, como retardados por la influencia sobre la transcripción génica. Estos efectos retardados están ligados al factor de transcripción PPAR γ (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas). Este factor de transcripción es la molécula diana de los fármacos antidiabéticos tiazolidinonas, que aumentan la sensibilidad a la insulina.

FIGURA 6 – REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE INSULINA POR LAS CÉLULAS β DEL PÁNCREAS

La glucosa penetra en las células β del páncreas gracias al transportador de glucosa GLUT2. Es metabolizada en las mitocondrias a través de la glucólisis y del ciclo de Krebs. El adenosín trifosfato (ATP) provoca el cierre de los canales de K⁺ sensibles al ATP, que son también lugares de acción del fármaco sulfonilurea. El resultado es una despolarización que abre los canales de Ca²⁺ sensibles al voltaje. El flujo de Ca²⁺ provoca la activación de las quinasas dependientes de Ca²⁺ (CaMK) y, finalmente, la secreción de insulina.

FIGURA 7 – REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE INSULINA POR LOS AMINOÁCIDOS (AA) Y ÁCIDOS GRASOS (AG) EN LAS CÉLULAS β DEL PÁNCREAS



El metabolismo de los aminoácidos (AA) y de los ácidos grasos (AG) origina la formación de ATP, al igual que el metabolismo de la glucosa (véase **Figura 6**). Algunos aminoácidos como la arginina provocan la despolarización directa (transporte electrogénico) de la membrana de las células β e induce un flujo de Ca^{2+} . Los ácidos grasos activados (AG-CoA) también pueden liberar Ca^{2+} desde el medio intracelular. CPT-1: carnitina palmitoil transferasa-1

► Detección de la glucosa por el páncreas en el gato

Tras la administración intravenosa u oral de glucosa, se produce un fuerte aumento de la secreción de insulina. Asimismo, la administración intravenosa de aminoácidos como la arginina aumenta la secreción de insulina en el gato. Cuando el gato se alimenta según su naturaleza, la secreción de insulina inducida por los nutrientes parece muy eficaz, ya que no hay hiperglucemia posprandial, cuando la dieta es alta en proteínas (**Figuras 4 A y B**). Sin embargo, queda por aclarar la participación de los aminoácidos respecto a la glucosa en el aumento posprandial de la insulina circulante. (Schermerhorn, 2006). A pesar de la baja actividad de la GK hepática, la GK pancreática está presente en el gato y su actividad parece comparable a la de otras especies. La GK es uno de los elementos clave que determinan la sensibilidad a la glucosa (Schuit y col., 2001). Otros elementos clave como las subunidades de los canales de potasio sensibles al ATP (**Figuras 6 y 7**), Kir6.2 y SUR1, también se han caracterizado en el gato (Schermerhorn, 2006).

► Potenciación de la estimulación de la secreción de insulina por las incretinas

Las hormonas incretinas, destacando al péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1) y al polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP, anteriormente denominado péptido inhibidor gástrico), potencian la secreción de insulina por estimulación de los nutrientes. Las incretinas son hormonas que se liberan como respuesta a los nutrientes y que potencian la secreción pancreática de insulina. Las incretinas generan una respuesta insulínica más fuerte cuando la glucosa se administra por vía oral, en comparación con la vía parenteral (Drucker, 2001).

En el hombre y en ratas, la secreción de GLP-1 es consecuencia de la ingesta de alimento y su nivel sanguíneo aumenta en la fase posprandial. Parte de la secreción de GLP-1 se debe al efecto directo de la glucosa intraluminal en las células L del íleon, por mecanismos sensibles a la glucosa. Se piensa, sin embargo, que los nutrientes también estimularían indirectamente la liberación ileal de GLP-1, ya que el nivel plasmático de GLP-1 aumenta unos minutos tras la comida, es decir, mucho antes de que cualquier nutriente haya alcanzado el íleon (Drucker, 2001). El potente efecto insulínico del GLP-1 depende de la glucosa y desaparece cuando el nivel plasmático de glucosa es inferior a unos 4,5 mmol/l (80 mg/dl). Por lo tanto, el GLP-1 no suele provocar hipoglucemia. El GLP-1 potencia la liberación de insulina estimulada por la glucosa, probablemente interaccionando con los canales de K^+ dependientes del ATP (véase más arriba y **Figura 6**), pero también por los efectos relacionados directamente con la secreción de insulina.

Parece que el GLP-1 también estimula la biosíntesis de insulina y la síntesis de las células sensibles a la glucosa, en particular al transportador de glucosa GLUT2 y a la glucoquinasa. Por último, el GLP-1 también tiene efectos tróficos en las células β y sus precursores, ya que estimula su diferenciación y proliferación. Este efecto va acompañado de una inhibición de la apoptosis de las células β que parece tener una función importante en el desarrollo de la DM2 del ser humano (Donath y col., 2005) y

probablemente de la DM felina. La GPL-1, al igual que la amilina, disminuye la liberación de glucagón. Esta acción depende de la glucosa, ya que este efecto existe en caso de euglucemia o de hiperglucemia, pero no en caso de hipoglucemia porque en este caso la acción del glucagón es necesaria e importante.

► Amilina pancreática

Las células β del páncreas también producen la amilina que se sintetiza y secreta junto con la insulina como respuesta a los estímulos adecuados (Lutz y Rand, 1996). La falta de amilina y de sus efectos metabólicos podría desempeñar un papel en el desarrollo de la DM2 humana y la DM felina. Estos efectos son independientes de la tendencia de la amilina humana y de la felina a formar depósitos amiloides; otro factor importante que contribuye a la aparición de la DM felina (O'Brien, 2002). Al menos, tres efectos hormonales de la amilina son importantes por su participación en la regulación del metabolismo de los nutrientes:

- inhibición de la ingesta de alimentos (Lutz, 2005)
- modulación de la secreción del glucagón pancreático reduciendo la hiperglucemia posprandial excesiva (Edelman y Weyer, 2002)
- regulación del vaciado gástrico (Edelman y Weyer, 2002).

La importancia fisiológica de estos efectos se ha demostrado claramente en el ser humano y en los roedores, pero todavía ninguno de estos efectos se ha confirmado en el gato. Sin embargo, un estudio preliminar realizado en gatos sanos revela que la amilina podría disminuir el nivel de glucagón circulante (Furrer y col, 2005) **Figura 16**. En el ser humano, está autorizada la pramlintida (Symlin 7), un análogo de la amilina, como tratamiento adyuvante de la insulina para los pacientes diabéticos, por su efecto reductor de la secreción de glucagón e inhibidor del vaciado gástrico.

7 - Fisiopatología de la diabetes mellitus felina

► Resistencia a la insulina en la diabetes mellitus felina

Después de la alteración de la función de las células β del páncreas, la segunda característica más importante de la DM2 humana y de la DM felina, es la resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina, o menor sensibilidad a la insulina se caracteriza por una respuesta reducida de los tejidos diana de la insulina, frente a una determinada cantidad de insulina. En personas resistentes a la insulina, la captura insulino-dependiente de la glucosa se reduce de manera considerable. Aunque el aumento de la secreción de insulina puede compensar en parte la resistencia a la insulina, posteriormente se desarrollará la intolerancia a la glucosa o hiperglucemia, ya que la hiperinsulinemia no se puede prolongar o el estrés mantenido sobre las células β provoca su agotamiento (**Figura 8**).

> Pruebas para determinar la sensibilidad a la insulina

Las pruebas tradicionales que permiten medir la sensibilidad a la insulina son la prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa (IVGTT) (O'Brien y col., 1985; Appleton y col., 2001a,b) o la prueba de sensibilidad a la insulina (IST; Feldhahn y col., 1999; Appleton y col., 2001a,b). La IVGTT mide la glucosa sanguínea y la concentración de insulina tras la administración intravenosa de una dosis de glucosa. En el gato sano, la semivida de la glucosa plasmática (T 1/2 de la glucosa) no debe ser superior a unos 75-80 min. (Lutz y Rand, 1996; Appleton y col., 2001a,b). La prueba de sensibilidad a la insulina mide directamente el efecto hipoglucemiante de la insulina (Appleton y col., 2001a,b).

FIGURA 8 – CÍRCULO VICIOSO DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA, DISFUNCIÓN DE LAS CÉLULAS β Y GLUCOTOXICIDAD, QUE EN OCASIONES PROVOCA EL AGOTAMIENTO DE LAS CÉLULAS β Y DIABETES



La resistencia a la insulina, a veces debida a la obesidad o a la predisposición genética, y a la alteración de las células β provocando la disminución de la secreción de insulina, inducen a la intolerancia a la glucosa y a la hiperglucemia secundaria. Como consecuencia, la demanda para la secreción de las células β restantes, aumenta. Además, la glucotoxicidad altera progresivamente la funcionalidad de las células β , favoreciendo la resistencia a la insulina. Finalmente, las células β pancreáticas ya no consiguen producir suficiente insulina, lo cual conduce a la diabetes mellitus.

Los gatos diabéticos o en fase “prediabética” presentan concentraciones de glucosa superiores en la IVGTT y una semivida prolongada de la glucosa. La insulinemia en ayunas es variable ya que hay estudios en los que se indica un aumento pero no se observa en otros (Nelson y col., 1990).

> Mecanismos de la resistencia a la insulina

En los gatos diabéticos, la alteración en la tolerancia a la glucosa se debe a la reducción de la respuesta de insulina (O'Brien y col., 1985) y a la reducción de la sensibilidad a la insulina. Esta última es seis veces menor en el gato diabético que en el gato normal (Feldhahn y col., 1999). Todavía se desconocen los mecanismos concretos que explican la resistencia a la insulina tanto en el hombre como en el gato (Reaven, 2005; Reusch y col., 2006b) pero, al igual que en el ser humano, las causas principales de la resistencia felina a la insulina son la obesidad y la vida sedentaria. La sensibilidad a la insulina es marcadamente inferior en los gatos obesos que en los gatos sanos (véase más adelante).

> Factores que favorecen la resistencia a la insulina

Las causas genéticas de la disfunción de los receptores o de post-receptores no se han estudiado en profundidad en el gato, pero en la actualidad existen herramientas moleculares que van a permitir mejorar el conocimiento de los mecanismos responsables de la resistencia periférica a la insulina. La atención se centra sobre todo en los transportadores de la glucosa en los tejidos sensibles a la insulina y en las citoquinas activas que son liberadas por el tejido adiposo (Brennan y col., 2004; Hoenig y col., 2007a; Zini y col., 2006).

La diferencia entre machos y hembras respecto a la sensibilidad a la insulina está poco aclarada. Por otro lado, se ha demostrado que los machos presentan una menor sensibilidad a la insulina y concentraciones basales de insulina más elevadas que las hembras (Appleton y col., 2001a; Rand y Marshall, 2005). Este último estudio se realizó con gatos delgados que recibían alimentos de elevado contenido en carbohidratos. Pero todos, tanto los machos como las hembras, estaban esterilizados en el momento de realizar el estudio. Por consiguiente, es poco probable que esta diferencia en cuanto a la sensibilidad a la insulina pueda explicarse por un efecto directo de las hormonas sexuales. Sin embargo, estas diferencias podrían explicarse por un efecto muy precoz de las hormonas sexuales antes de la esterilización o bien por un efecto indirecto de las hormonas sexuales.

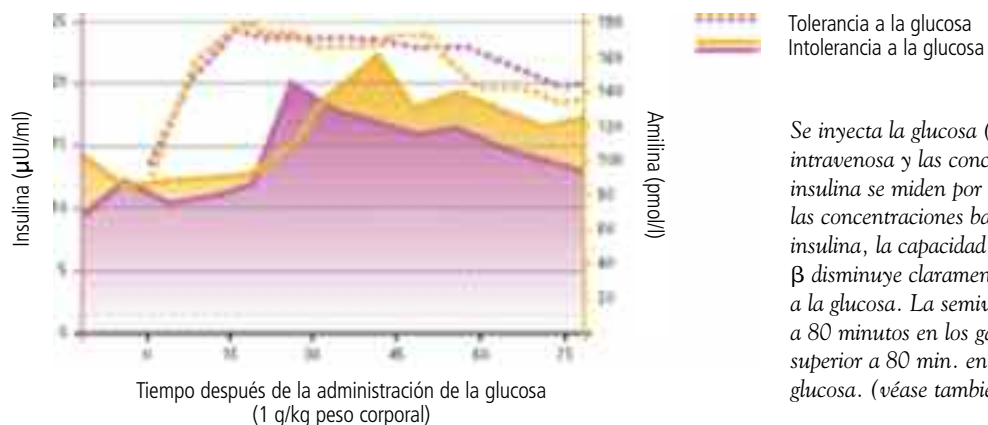
Por otro lado, la obesidad es el principal factor de riesgo de resistencia a la insulina y el aumento de peso en las hembras se produce más rápidamente que en los machos (Martin y Siliart, 2005). Estos datos contrastan con otro estudio realizado por Hoenig y col. (2007b) en el que la insulina provoca un aumento de la oxidación de la glucosa en los machos castrados mientras que las hembras esterilizadas mantienen una mayor oxidación de los ácidos grasos como respuesta a la insulina. Esta diferencia metabólica ligada al sexo podría favorecer la acumulación más rápida de masa grasa en los machos que en las hembras, lo cual explicaría el riesgo más elevado de DM en el macho castrado. No obstante, los mismos autores han demostrado también que el estado sexual no es un factor de riesgo por sí solo si se comparan los parámetros de la cinética de la glucosa entre los gatos delgados y los obesos (Hoenig et coll, 2007a,b).

Los glucocorticoides y los progestágenos son hormonas directamente antagonistas de la insulina y representan otras posibles causas de resistencia a la insulina. Además, al menos en otras especies, los glucocorticoides aumentan el consumo de alimento y por lo tanto contribuyen al desarrollo de obesidad. El hipertiroidismo y el exceso de hormona de crecimiento (acromegalia) disminuyen la tolerancia a la glucosa, probablemente debido al desarrollo de una resistencia periférica a la insulina (Hoenig y Ferguson, 1989; Feldman y Nelson, 2004).

Se necesitan más estudios para determinar la influencia del sexo en la sensibilidad a la insulina y el desarrollo de la DM felina.



FIGURA 9 – CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE AMILINA E INSULINA EN EL GATO NORMAL Y EN EL GATO CON INTOLERANCIA A LA GLUCOSA.



Se inyecta la glucosa (1 g/kg PC) por vía intravenosa y las concentraciones de amilina y de insulina se miden por radioinmunología. A pesar de las concentraciones basales invariables de amilina e insulina, la capacidad de secreción global de las células β disminuye claramente en los gatos con intolerancia a la glucosa. La semivida de la glucosa es inferior a 80 minutos en los gatos tolerantes a la glucosa y es superior a 80 min. en los gatos con intolerancia a la glucosa. (véase también **Figura 22**).

► Disfunción de las células β del páncreas

La segunda característica más importante de la diabetes felina es la alteración de la funcionalidad de las células β . Suele observarse la disminución notable o ausencia de la primera fase de secreción de insulina y el retraso de la segunda fase de liberación de insulina. Aunque en ocasiones la concentración basal de insulina no varía, la capacidad global de secreción de insulina disminuye claramente en el gato diabético (**Figura 9**). En la mayoría de los casos, se desconoce la alteración subyacente a nivel molecular, de esta disfunción de las células β .

Dado que la insulina y la amilina se secretan a la vez, las mismas anomalías o similares, afectan a la secreción de amilina (**Figura 9**). Sin embargo, la fase temprana de la DM felina parece estar relacionada con una hiperamilinemia relativa (Lutz y Rand, 1996). Todavía no se sabe con certeza si esta mayor secreción inicial de amilina contribuye a la aceleración de la formación de los depósitos de amiloide pancreático (véase más adelante). Podría tratarse también de una respuesta adaptativa para controlar mejor la glucemia, ya que la amilina inhibe la secreción del glucagón pospandrial (véase a continuación).

Una vez establecida la secreción deficiente de insulina, consecuentemente se llega a un estado de hiperglucemia. La hiperglucemia prolongada, altera progresivamente la función de las células β . Este fenómeno denominado glucotoxicidad, se explicará a continuación (Prentki y col., 2002). Otras complicaciones también surgen como consecuencia de los fenómenos inflamatorios que actualmente se consideran importantes en el proceso fisiopatológico, conduciendo a la disfunción de las células β (Donath y col., 2005; véase más adelante).

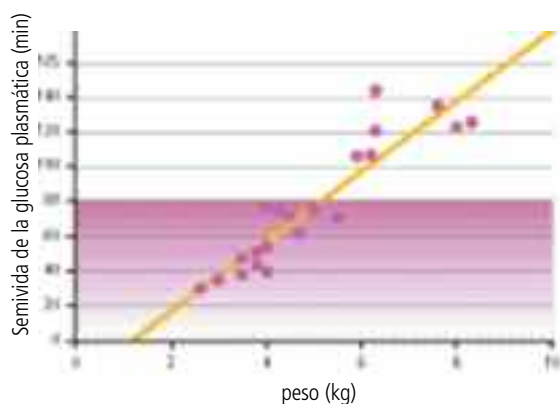
► Obesidad y aparición de la diabetes mellitus

El reciente aumento de la prevalencia de la DM felina es verdaderamente una consecuencia del incremento de la obesidad felina. Los gatos obesos tienen un riesgo cuatro veces superior de desarrollar diabetes que los gatos delgados, y como mínimo un 60% de los gatos obesos se vuelven diabéticos (Hoenig, 2006a,b). Por otra parte, al igual que en el hombre, el grado de obesidad parece estar directamente relacionado con el aumento del riesgo de DM. En los estudios realizados

FIGURA 10 – PUNTUACIÓN DE LA CONDICIÓN CORPORAL

Puntos	Características
Muy delgado: 1	- Costillas, columna vertebral, huesos pélvicos visibles fácilmente (pelaje corto) - Pérdida evidente de masa muscular - Ausencia de grasa palpable en el tórax
Delgado: 2	- Costillas, columna vertebral, huesos pélvicos visibles - Cintura abdominal evidente - Grasa abdominal mínima
Ideal: 3	- Costillas, columna vertebral no visibles pero fácilmente palpables - Cintura abdominal evidente - Poca cantidad de grasa abdominal
Sobrepeso: 4	- Costillas, columna vertebral palpables con dificultad - Ausencia de cintura abdominal - Distensión abdominal evidente
Obeso: 5	- Depósitos adiposos masivos en el tórax, columna vertebral y abdomen. - Distensión abdominal masiva

FIGURA 11 – ASOCIACIÓN ENTRE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA (DETERMINADA POR LA SEMIVIDA DE LA GLUCOSA IVGTT) Y EL PESO CORPORAL EN GATOS CLÍNICAMENTE NORMALES



El límite para la semivida de la glucosa suele ser el inferior a 80 min. En gatos con sobrepeso, la semivida aumenta de manera significativa en comparación con los gatos de peso óptimo (Lutz y Rand, 1995).

por Scarlett y col. (Scarlett y col., 1994; Scarlett y Donoghue, 1998), los gatos con sobrepeso y los gatos obesos tienen 2,2 veces y 6 veces más posibilidades respectivamente de ser diabéticos que los gatos con peso óptimo. Existen distintos sistemas para evaluar la condición corporal. La escala más utilizada se basa en un sistema de 5 puntos (Figura 10) (en el que la puntuación 3 corresponde al ideal) o de 9 puntos (5 es el ideal) (véase el capítulo 1). Por consiguiente, debe evitarse el exceso de peso para reducir el riesgo de aparición de la DM en el gato (Scarlett y Donoghue, 1998).

Una vez instaurada la obesidad, la producción de calor y por lo tanto las necesidades energéticas calculadas respecto al peso metabólico, disminuyen (Hoening y col., 2006c ; 2007a,b), lo cual contribuye a mantener la obesidad excepto si la ingesta de alimento se controla rigurosamente. Sin embargo, Nguyen y col. (2004a,b) demostraron que el gasto energético total no varía en los machos castrados y no castrados de diferente peso si se calcula en función del peso metabólico o de la masa magra. Ahora bien, el gasto energético total se calculó de distinta manera que en el estudio de Hoening y col. (2007b), lo cual podría explicar la diferencia entre ambos estudios.

> Obesidad y resistencia a la insulina

Los gatos obesos presentan un mayor riesgo de desarrollar DM, ya que su nivel basal de insulina es más elevado, su perfil de secreción de insulina medido por la IVGTT es anormal y son resistentes a la insulina (Biourge y col., 1997; Scarlett y Donoghue, 1998; Appleton y col., 2001b; Hoening y col., 2002 ; 2007b). Según la técnica experimental y el grado de obesidad, la sensibilidad a la insulina disminuye desde un 50% hasta más del 80%. En la Figura 11 se muestra la relación entre la tolerancia a la glucosa y el peso del gato (véase también la Figura 13). La tolerancia a la glucosa del gato se considera anormal cuando la semivida de la glucosa es superior a 80 min. en la IVGTT (Lutz y Rand, 1995).

La resistencia a la insulina parece estar relacionada con la disminución de la expresión del transportador de glucosa sensible a la insulina (GLUT4), en cambio no afecta a la expresión del GLUT1, transportador de glucosa no insulino dependiente (Brennan y col., 2004). Esto aparece muy pronto en el desarrollo de la obesidad, antes de que se detecte la intolerancia a la glucosa. Cabe destacar que la utilización de glucosa parece ser normal en los gatos obesos a niveles basales de insulina. Sin embargo, en caso de estimulación (por ejemplo durante una IVGTT), la sensibilidad a la insulina, y también la eficacia de la glucosa, es decir su capacidad para favorecer su propia utilización, se reduce alrededor de un 50% (Appleton y col., 2001b; Hoening y col., 2006c; 2007a,b).

> Obesidad y metabolismo lipídico

Las concentraciones basales de ácidos grasos no esterificados (AGNE) de los gatos obesos son superiores a las de los gatos delgados. Esto demuestra que en los gatos obesos, el metabolismo del músculo esquelético tiende a utilizar preferentemente ácidos grasos en lugar de glucosa. La menor actividad de la lipoproteína lipasa en el tejido adiposo, junto con la mayor actividad de la lipoproteína lipasa y de las lipasa sensibles a hormonas en los músculos de los gatos obesos (Hoening et coll, 2006b, 2007b), podría favorecer la redistribución de los ácidos grasos del tejido adiposo hacia el músculo esquelético (Hoening y col., 2006). La acumulación de lípidos en el músculo esquelético de los gatos obesos podría disminuir la sensibilidad a la insulina, puesto que las modificaciones del metabolismo lipídico provocan una alteración de la señal de insulina y modifican la expresión del GLUT4 (Wilkins y col., 2004; Brennan y col., 2004). En los gatos obesos, aumentan tanto los lípidos intramiocelulares, como los extramiocelulares. Todavía queda por demostrar si el nivel elevado de lípidos intramiocelulares afecta a la expresión del GLUT4, y por tanto a la sensibilidad a la insulina, y en caso afirmativo, cómo. En general, la obesidad favorece claramente el desarrollo de la resistencia a la insulina en el músculo (Wilkins y col., 2004).

El vínculo entre la obesidad y las modificaciones en el metabolismo de los nutrientes en el tejido adiposo y muscular, se representa por la diferente expresión del factor alfa de necrosis tumoral (TNF α). El TNF α disminuye la lipoproteína lipasa. En un estudio se demostró que el TNF α se sobreexpresa en los adipocitos y se infraexpresa en el músculo esquelético de los gatos obesos (Hoenig y col., 2006b).

El TNF α es una de las numerosas hormonas llamadas citoquinas, producidas por el tejido adiposo, que actualmente se consideran cruciales para la regulación del metabolismo nutricional (véase Lazar, 2005). Todos los factores endocrinos secretados por el tejido adiposo se denominan adipocinas. El TNF α es especial, ya que no sólo lo producen los adipocitos sino también los macrófagos. En realidad, la obesidad se considera como una enfermedad inflamatoria de grado bajo del tejido adiposo. Muchas citoquinas liberadas por el tejido adiposo, provocan una resistencia periférica a la insulina. Por ejemplo, el TNF α , entre las más estudiadas, interfiere en la señal de insulina y provoca resistencia a la insulina.

La adiponectina es la única adipocina conocida cuya concentración está inversamente relacionada con la masa grasa (véase Ahima, 2005). La adiponectina mejora la sensibilidad a la insulina aumentando la oxidación de los ácidos grasos, reduciendo la gluconeogénesis hepática e inhibiendo la respuesta inflamatoria. En caso de obesidad, su concentración está disminuida, y esto junto con el aumento de la secreción de TNF α , favorece la resistencia a la insulina. Sin embargo, ninguno de estos efectos se ha estudiado en profundidad en el gato (Figura 12). Los niveles elevados de IGF-1 (factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1) también podrían relacionar la obesidad con la resistencia a la insulina (Leray y col., 2006). No obstante, nunca se ha demostrado en el gato y los datos son contradictorios en otras especies. Reusch y col. (2006a) demostraron que los gatos diabéticos poseen niveles inferiores de IGF-1, y estos niveles aumentan al recibir tratamiento con insulina.

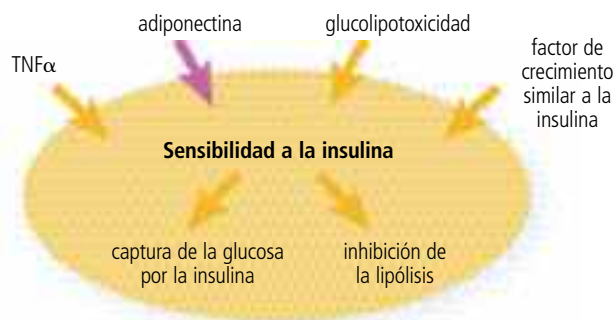
A pesar de las numerosas similitudes entre la DM2 humana y la DM felina, existen también diferencias. Por ejemplo, la insulina suprime las concentraciones séricas de AGNE, de forma más marcada en el gato obeso que en el gato delgado. Esto parece deberse al aumento de la sensibilidad a la insulina inducida por el uso de los ácidos grasos (Hoenig y Ferguson, 2003). Además, el gato obeso parece que posee cantidades similares de grasa subcutánea y grasa visceral. Esto puede ser importante, puesto que en el hombre, la grasa visceral es la principal responsable de las alteraciones metabólicas de la obesidad.

> Reversibilidad de la resistencia a la insulina

En el gato diabético, la resistencia a la insulina inducida por la obesidad es reversible tras la corrección del peso (Figura 13) (Biourge y col., 1997). Si un gato diabético presenta obesidad, en el tratamiento se debería incluir la pérdida de peso para alcanzar el peso óptimo. En el estudio mencionado antes (Biourge y col., 1997), los gatos recibieron un alimento poco apetitoso, lo cual provocó la disminución voluntaria de la ingesta. La rápida pérdida de peso altera la tolerancia a la glucosa y produce un descenso importante de la secreción de insulina.

Sin embargo esto es temporal. La resistencia a la insulina está causada probablemente por la respuesta de adaptación a la falta de nutrientes en la que el catabolismo de los carbohidratos se desplaza hacia el de las grasas. En gatos obesos y en casos de severa restricción calórica se observan niveles más elevados de triglicéridos y de ácidos grasos libres. Este fenómeno debe considerarse como una adaptación metabólica normal (véase también Banks y col., 2006).

FIGURA 12 – RESISTENCIA A LA INSULINA

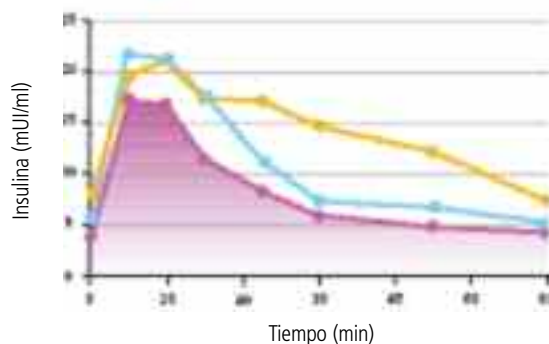


El factor alfa de necrosis tumoral (TNF α) y la glucolipototoxicidad reducen la sensibilidad a la insulina en los tejidos diana (Rossetti y col., 1990; Hoenig y col., 2006), lo cual provoca la disminución de la glucosa capturada por la insulina y aumento de la lipólisis. La adiponectina aumenta la sensibilidad a la insulina (Ahima, 2005). Los datos respecto al papel del factor de crecimiento similar a la insulina en la disminución de la sensibilidad a la insulina son contradictorios (Leray y col., 2006; Reusch y col., 2006a).

FIGURA 13 –EFECTO DEL AUMENTO DE PESO Y RECUPERACIÓN DEL PESO IDEAL SOBRE EL NIVEL DE INSULINA PLASMÁTICA

(Biourge y col., 1997)

- Valores basales con un peso óptimo: $4,7 \pm 0,1$ kg
- Fase de aumento de peso: $6,0 \pm 0,2$ kg
- Fase de pérdida de peso: $4,9 \pm 0,1$ kg



Los gatos se sometieron a una prueba de IVGTT con una dosis de glucosa de $0,5$ g/kg a $t = 0$ min.

GLUCOTOXICIDAD Y LIPOTOXICIDAD

El término de glucotoxicidad o mejor dicho de glucolipotoxicidad no es nuevo (Rossetti y col., 1990), y en los últimos años se ha progresado bastante en el estudio de sus causas y mecanismos subyacentes. La glucotoxicidad y lipotoxicidad se debe al defecto en el acoplamiento estímulo-secreción, provocando la insuficiencia de las células β . Ambos fenómenos se producen con la suficiente rapidez como para que la hiperglucemia mantenida durante sólo algunos días produzca la disminución de transporte de glucosa. El aumento de los ácidos grasos libres durante 24 horas disminuye la secreción de insulina.

Aunque el hecho de que los gatos esterilizados aumenten de peso es conocido desde hace tiempo, sólo recientemente, se han llevado a cabo estudios más específicos para determinar las causas. En los gatos esterilizados, el aumento del peso corporal y la disminución de la sensibilidad a la insulina asociada, se debe tanto al aumento de la ingesta de alimentos como a la disminución de las necesidades energéticas (Root y col., 1996; Biourge y col., 1997; Fettman y col., 1997; Harper y col., 2001; Hoening y Ferguson, 2002; Kanchuk y col., 2002; Kanchuk y col., 2003). No obstante, la disminución de las necesidades energéticas es controvertida, ya que no se observa en todos los gatos macho (Kanchuk y col., 2003). Existen distintas explicaciones para aclarar estos diferentes resultados.

Kanchuk y col (2003) determinaron los gastos energéticos con respecto a la masa magra. Así asumían que el aumento de peso en los gatos sobrealimentados se corresponde básicamente con el aumento de tejido adiposo, que es metabólicamente inactivo (Kanchuk y col., 2003; véase también Martin y col., 2001). En cualquier caso, el riesgo de obesidad es mayor en los gatos esterilizados.

► Conceptos generales sobre la glucotoxicidad, lipotoxicidad y glucolipotoxicidad

El sistema de detección de la glucosa en el páncreas parece que es similar en la especie felina y en otras especies. En las Figuras 6 y 7 se muestra cómo la glucosa y los ácidos grasos libres (o AGNE) estimulan la secreción de insulina de forma normal. Además, la glucosa estimula la expansión normal de la masa de las células β . Los dos mecanismos inducidos por la glucosa (captura por el GLUT2 y proliferación celular) parecen estar directamente relacionados a través de distintas señales intracelulares (Prentki y Nolan, 2006). Las incretinas como el GLP-1 y los ácidos grasos libres estimulan a su vez el efecto de la glucosa sobre la proliferación de las células β . El GLP-1 protege a las células β de la apoptosis y estimula el crecimiento de las células β .

En el estudio de Prentki y col. (2002), se demostró que las concentraciones de glucosa inferiores a 10 mmol/l (180 mg/dl) no suelen ser tóxicas para las células β pancreáticas. De hecho, la hiperglucemia posprandial fisiológica provoca la proliferación de las células β (Donath y col., 2005). Del mismo modo, concentraciones fisiológicas elevadas y aisladas de ácidos grasos no son tóxicas, al menos cuando el nivel de malonil-CoA es reducido. Malonil-CoA es un producto derivado del metabolismo de la glucosa en las células β que inhibe la recuperación de los ácidos grasos por las mitocondrias para su posterior, oxidación. Los ácidos grasos favorecen la secreción de insulina aumentando el Ca^{2+} y el diacilglicerol (Figura 7). Los problemas surgen cuando la hiperglucemia y el aumento de ácidos grasos se produce al mismo tiempo y durante periodos prolongados. Aunque la secreción de insulina aumenta inicialmente por el efecto de la glucosa y ácidos grasos-CoA de cadena larga (Figuras 6 y 7), el marcado aumento de la glucosa, la activación de los ácidos grasos y de moléculas de señal lipídica provocan su posterior disminución y promueven la apoptosis. Estos efectos se denominan respectivamente glucotoxicidad y lipotoxicidad. Puesto que la lipotoxicidad es más evidente en caso de hiperglucemia subyacente, se prefiere el término glucolipotoxicidad. (Prentki y Nolan, 2006).

Existen pocos estudios sobre la glucotoxicidad y la lipotoxicidad en gatos. En opinión del autor, dadas las numerosas semejanzas entre la DM felina y la DM2 de roedores y sobre todo la DM2 humana (Henson y O'Brien, 2006), varios de los aspectos que se abordan a continuación probablemente también sean ciertos para el caso del gato.

La reducción de la masa de las células β inducida por la hiperglucemia crónica y la glucotoxicidad, es consecuencia del desequilibrio entre la neogénesis celular, proliferación y apoptosis de las células β (Donath y col., 2005). Durante la hiperglucemia y la hiperlipidemia crónicas, la glucosa, los ácidos grasos saturados y los triglicéridos se acumulan en las células β e inducen la liberación de citoquinas, provocando la disminución de la secreción de insulina y apoptosis de las células β . A nivel celular, la glucotoxicidad está relacionada con la disfunción mitocondrial en la que aumenta el metabolismo oxidativo de la glucosa como consecuencia del estrés oxidativo asociado de las células β del páncreas (Prentki y Nolan, 2006). Los compuestos reactivos del oxígeno pueden “detoxificarse” (biotransformarse), a expensas del ATP y disminuyendo en la misma proporción la secreción de insulina (Figuras 6 y 7).

La disfunción del metabolismo lipídico, del ciclo de los triglicéridos y ácidos grasos libres también contribuye a la insuficiencia de las células β . Esta disfunción conlleva a la acumulación de ácidos grasos-

CoA de cadena larga, lo que influye directamente en los canales de K sensibles a ATP implicados en la liberación de insulina estimulada por la glucosa. Además, los niveles elevados de malonil-CoA intracelular, disminuyen la captura de ácidos grasos por las mitocondrias e inducen por tanto la desviación del metabolismo de las grasas desde la oxidación de ácidos grasos hacia la esterificación y acumulación de lípidos. Como consecuencia, se reduce la producción intracelular de ATP, que es importante para el acoplamiento estímulo-secreción (Prentki y Nolan, 2006).

En los últimos años se ha demostrado la relación directa entre la glucotoxicidad, lipotoxicidad y la inflamación de los islotes. La interleuquina 1- β (IL-1 β) se considera como una de las moléculas clave (Donath y col., 2005). Aunque se ha descrito un aumento de la IL-1 β en muchos modelos de animales de DM2, se necesitan más estudios sobre la relación entre la hiperglucemia y la inflamación (Prentki y Nolan, 2006). Que sepamos, todavía no se han llevado a cabo dichos estudios en el gato.

► Glucotoxicidad y lipotoxicidad en el gato

En 1948, Dohan y Lukens describieron en su artículo: "Diabetes experimental producida por la administración de glucosa", los efectos de la hiperglucemia persistente sobre los islotes de Langerhans. Indicaron que en los gatos se producía la degranulación de las células β seguida de la degeneración de los islotes. Varios gatos desarrollaron diabetes mellitus, caracterizada por la notable glucosuria.

> Glucotoxicidad

La glucotoxicidad contribuye claramente a la insuficiencia de las células β en el gato, pero es reversible, si la hiperglucemia se resuelve. Sin embargo, si la hiperglucemia se mantiene, la pérdida de las células β puede ser definitiva. En el gato sano, la hiperglucemia persistente de unos 30 mmol/l (540 mg/dl), inducida por perfusión continua de glucosa, casi suprime por completo la secreción de insulina durante 3 a 7 días tras comenzar con la administración. La histología del páncreas revela cambios importantes en la morfología de las células β : vacuolización, depósitos de glucógeno, pérdida de coloración con la insulina y pycnosis. Sin embargo, incluso estas modificaciones profundas son reversibles tras el cese de la hiperglucemia (Rand y Marshall, 2005). Datos no publicados por el autor demuestran también claramente que la hiperglucemia de 25 mmol/l (450 mg/dl), durante solo 10 días, es suficiente para disminuir considerablemente la capacidad de secreción de insulina de las células β del páncreas en los gatos sanos.

> Lipotoxicidad

La lipotoxicidad del gato no se ha estudiado detalladamente. No obstante, Hoenig (2002) ha formulado la hipótesis de un posible papel patógeno de la lipotoxicidad en el gato diabético. Como se describe en el ciclo glucosa/ácido graso (ciclo de Randle; Randle, 1998), la glucosa inhibe la oxidación de los ácidos grasos y viceversa (Figura 14). Dado que el gato obeso tiene concentraciones elevadas de AGNE y está predispuesto a desarrollar diabetes mellitus, es probable que los AGNE reduzcan el metabolismo de la glucosa en las células β . Sin embargo, el metabolismo de la glucosa es necesario para la secreción de insulina, que se reduciría por tanto. En un estudio realizado por el mismo equipo, se demuestra que los ácidos grasos saturados son perjudiciales para el control de la glucemia en el gato, mientras que los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI n-3) podrían tener efectos beneficiosos (Wilkins y col., 2004).

Mecanismos parecidos a los descritos para las células β del páncreas, parecen también desempeñar un papel importante en la glucolipotoxicidad de los tejidos diana de la insulina. Como ya se ha dicho anteriormente, la acumulación de lípidos intramiocelulares disminuye la sensibilidad de las



© Y. Lamcau/RCEmpujón

El primer artículo en el que se abordó la glucotoxicidad del gato data de 1948.

FIGURA 14 – CONCEPTO SIMPLIFICADO DEL CICLO GLUCOSA/ÁCIDOS GRASOS

(ciclo de Randle; Randle, 1998).



El aporte de glucosa promueve la oxidación de la glucosa, el almacenamiento de glucosa y lípidos e inhibe la oxidación de los ácidos grasos (A). La oxidación de los ácidos grasos afecta a la oxidación de la glucosa (B) y puede reforzar el almacenamiento de la glucosa en forma de glucógeno si las reservas de éste son escasas.

células musculares a la insulina (Wilkins y col., 2004; véase también Hoenig, 2002). En el gato diabético, la glucemia elevada y el metabolismo lipídico alterado no sólo provocan la insuficiencia de las células β , sino que también pueden disminuir la sensibilidad a la insulina en sus tejidos diana.

En resumen, la glucotoxicidad y la lipotoxicidad son fenómenos que contribuyen al deterioro progresivo del control del metabolismo en el gato diabético, por su efecto sobre las células β del páncreas y de los tejidos diana sensibles a la insulina. Esto subraya claramente la importancia clave de las estrategias cuyo objetivo es controlar la glucemia para contrarrestar este deterioro progresivo. La reducción precoz de la glucemia, preferentemente mediante un tratamiento agresivo con insulina, detiene la glucolipotoxicidad y permite revertir la diabetes en muchos gatos (véase también diabetes transitoria; Nelson y col., 1999).

FIGURA 15 – HIPERGLUCAGONEMIA BASAL EN EL GATO DIABÉTICO TRAS UN AYUNO DE 12 HORAS

(Tschuor y col., 2006).

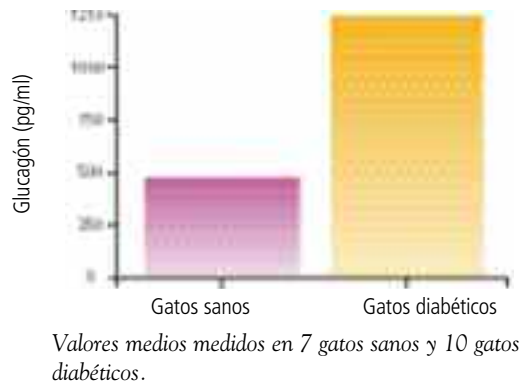
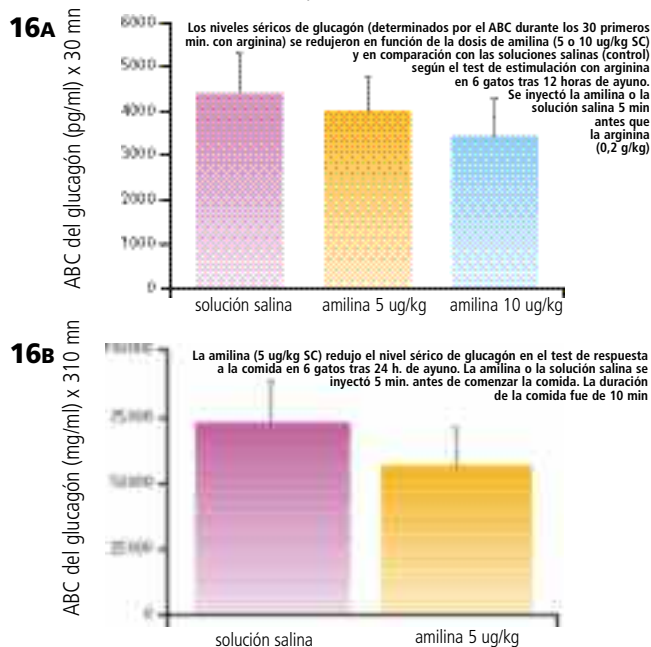


FIGURA 16 – LA AMILINA DISMINUYE LIGERAMENTE EL NIVEL DE GLUCAGÓN SANGUÍNEO EN UNA PRUEBA DE ESTIMULACIÓN CON ARGININA (PEA; FIGURA 16A) Y UNA PRUEBA DE RESPUESTA A UNA COMIDA (FIGURA 16B).

(Furrer y col., 2005)



ABC = área bajo la curva
n = 6. Las diferencias son casi significativas.

► La amilina en el desarrollo de la diabetes mellitus felina

Como se ha mencionado antes, la amilina es un compuesto de la secreción normal de las células β del páncreas en todas las especies. Se sintetiza y secreta con la insulina en respuesta a los estímulos apropiados (Lutz y Rand, 1996). Por consiguiente, las modificaciones de la insulinemia conllevan modificaciones en los niveles plasmáticos de amilina. En la DM2 humana y la DM felina, la situación hormonal se modifica a lo largo del desarrollo de la enfermedad. Las fases iniciales o las formas moderadas de la enfermedad suelen caracterizarse por una hiperinsulinemia (compensadora) y una hiperamilinemia absoluta o relativa (O'Brien y col., 1991; Lutz y Rand, 1996). La hiperamilinemia precoz podría favorecer el depósito de la amilina en amiloide pancreático (véase más adelante). Sin embargo, la degeneración progresiva de las células β en las formas más graves o tardías, provoca hipoinsulinemia e hipoamilinemia verdadera (Johnson y col., 1989; Ludvik y col., 1991). Probablemente así se presentan la mayoría de los casos de DM felina en el veterinario.

La regulación del metabolismo nutricional por la amilina incluye la modulación de la liberación del glucagón pancreático, la regulación del vaciado gástrico (Edelman y Weyer, 2002) y la inhibición del consumo alimentario (Lutz, 2005). Por consiguiente, la ausencia de amilina durante la DM comporta una secreción demasiado elevada de glucagón, una aceleración del vaciado gástrico y la estimulación del apetito. En los seres humanos y en los roedores, como mínimo, se ha demostrado que la amilina disminuye la hiper glucagonemia posprandial excesiva que se observa en la DM (Fineman y col., 2002) y regulariza el vaciado gástrico. La hiper glucagonemia también existe en el gato diabético, (Figura 15) (Tschuor et coll, 2006), pero todavía no se ha atribuido a la falta de amilina. No obstante, estudios preliminares realizados con gatos sanos ponen de manifiesto la reducción de la producción de glucagón como respuesta a la amilina (Figura 16) (Furrer y col., 2005). Todavía no se han realizado estudios similares en el gato diabético. Asimismo, no se ha demostrado una aceleración del vaciado gástrico en el gato diabético, como ocurre en el ser humano y en los roedores. Tampoco se ha estudiado si estas posibles anomalías obedecen a la insuficiencia de amilina.

En resumen, es probable que la falta de amilina contribuya a alterar el metabolismo del gato diabético. El ejemplo más convincente es la ausencia de supresión de la secreción posprandial de glucagón por la amilina. Actualmente, el tratamiento con amilina es frecuente en el ser humano, pero todavía no se aplica en el gato diabético.

► Glucagón pancreático, en el desarrollo de la diabetes mellitus felina

El glucagón pancreático como factor patógeno en el desarrollo de la DM se ha dejado de estudiar, durante muchos años dada la prioridad absoluta que se ha asignado a la falta de insulina. Ahora bien, la insuficiente inhibición de la secreción de glucagón, especialmente en el periodo pospandrial inmediato, parece ser un factor importante en la hiperglucemia pospandrial (**Figura 15**) (O'Brien y col., 1985; Furrer y col., 2005; Tschuor y col., 2006). La hiperglucagonemia diabética parece estar directamente relacionada con la insuficiencia de amilina y, por consiguiente, con la desinhibición de la secreción del glucagón. Esto también podría suceder en el gato (**Figura 16**) (Furrer y col., 2005). Sólo queda por determinar hasta qué punto.

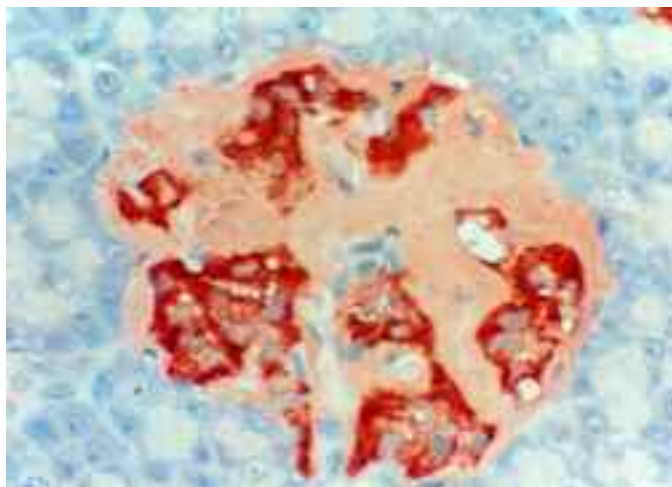
► Amiloidosis pancreática

La característica morfológica más frecuente es la amiloidosis pancreática (**Figura 17A y B**) (Yano y col., 1981; O'Brien y col., 1985; Johnson y col., 1986; Johnson y col., 1989; Lutz y col., 1994; Lutz y Rand, 1997). Se encuentran depósitos de amiloide en muchos gatos que padecen diabetes y en gatos con intolerancia a la glucosa, un estadio que se califica también como prediabético (Johnson y col., 1986; Westermarck y col., 1987; Lutz y Rand, 1995). La amiloidosis pancreática desempeña aparentemente un papel importante en la patogenia de la DM2 y de la DM felina, ya que contribuye a la pérdida progresiva de las células β , característica de esta enfermedad (Höppener y col., 2002).

Los depósitos de amiloide del páncreas contienen básicamente amilina, de ahí la otra denominación de la amilina: polipéptido amiloide de los islotes o IAPP (Westermarck y col., 1987). La tendencia de la amilina pancreática a precipitar y a formar depósitos de amiloide existe solamente en algunas especies, entre ellas, los seres humanos, los primates y los gatos (Westermarck y col., 1987; Johnson y col., 1989). Sólo estas especies desarrollan de manera natural un síndrome como el de la DM2.

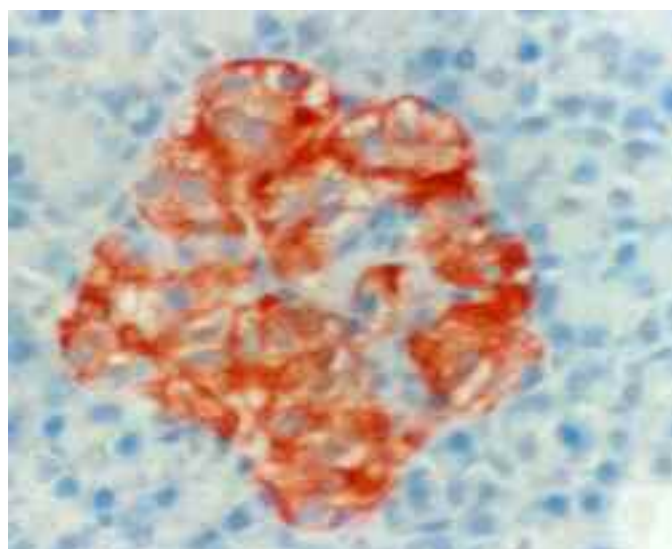
La condición necesaria es la presencia en el interior de la molécula de amilina, de una secuencia de aminoácidos específica del hombre y del gato (no de la rata), independiente de la acción hormonal de la amilina, pero que predispone a la formación de agregados fibrilares insolubles de amilina. Una segunda condición necesaria es la hipersecreción de amilina, que provoca el aumento de su concentración en los islotes pancreáticos (Cooper, 1994). Sobre todo durante el inicio de la formación de amiloide cuando los oligómeros solubles de amilina contribuyen a la toxicidad y luego a la pérdida de células β (Höppener y col., 2002; Butler y col., 2003; Konarkowska y col., 2006; Matveyenko y Butler, 2006). La tercera condición necesaria todavía mal definida es la disfunción de las células β del páncreas que provoca una transformación anómala de la amilina (Ma y col., 1998).

Como ya se ha mencionado antes, los estadios precoces de la DM felina se caracterizan por una hiperamilinemia (O'Brien y col., 1991; Lutz y Rand, 1996). Esto podría favorecer el depósito de amilina en amiloide pancreático. La insuficiencia progresiva de las células β en los estadios más avanzados de la DM felina provoca una disminución en los niveles de amilina circulante (Johnson y col., 1989; Ludvik y col., 1991; Cooper 1994).



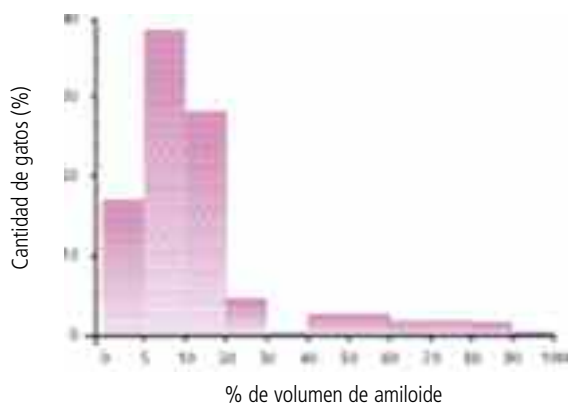
© Thomas Lutz

Figura 17A – Islote pancreático en un gato con depósito significativo de amiloide compuesto principalmente por precipitados de amilina, hormona secretada por las células β .



© Thomas Lutz

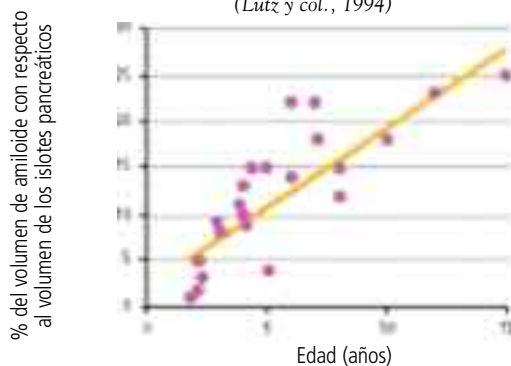
Figura 17B – Islote pancreático en un gato sano control. Tinción inmunohistoquímica con amilina: las células β intactas se colorean de rojo, el amiloide de rosa.

FIGURA 18 – FRECUENCIA DE DEPÓSITOS DE AMILOIDE EN 84 GATOS SANOS

Algunos gatos presentan depósitos significativos de amiloide sin por ello desarrollar signos clínicos de diabetes mellitus (Lutz y col., 1994). El porcentaje del volumen de amiloide se calcula con respecto al volumen total de los islotes (= 100 %).

FIGURA 19 – LOS DEPÓSITOS DE AMILOIDE AUMENTAN CON LA EDAD

(Lutz y col., 1994)



Los gatos jóvenes clínicamente normales tienen poco depósito de amiloide pancreático detectable o ninguno.

► Importancia cuantitativa de los depósitos de amiloide en el páncreas del gato

El depósito de amiloide en los islotes del páncreas es la característica histológica principal de la diabetes felina, pero es interesante observar que también se encuentra en los gatos no diabéticos. Algunos producen incluso una cantidad importante de amiloide sin por ello manifestar signos clínicos (Figura 18) (Lutz y col., 1994). La prevalencia de la presencia de amiloide pancreático aumenta con la edad (Figura 19), al igual que la prevalencia de la diabetes felina. Sin embargo, hay que constatar que los gatos diabéticos forman depósitos de amiloide mucho más grandes que los gatos sanos y que la extensión de los depósitos está directamente relacionada con la intensidad de los signos clínicos de la DM felina (O'Brien y col., 1985; Johnson y col., 1989; Lutz y col., 1994). La asociación entre la cantidad de amiloide pancreático y la intolerancia a la glucosa se observa durante la evaluación de la semivida de la glucosa plasmática mediante la prueba de IVGTT (Figura 20).

Por desgracia, aunque el amiloide pancreático desempeñe un papel importante en la fisiopatología de la DM felina, no se ha confirmado *in vivo*. Por consiguiente, no constituye en la actualidad un marcador útil para el pronóstico de esta enfermedad.

De manera general, los estudios realizados en roedores transgénicos demuestran claramente que el amiloide derivado de la amilina tiene una función importante en el desarrollo y la progresión de la DM2. Los oligómeros solubles de amilina de bajo peso molecular en las especies que poseen una secuencia de aminoácidos amiloidogénicos son responsables de la apoptosis de las células β (Muff y col., 2004). Sin embargo, aún no se han aclarado los acontecimientos primarios que originan la formación de estos oligómeros tóxicos en la DM2.

► Relación entre hiperglucemia y amiloidosis pancreática

Actualmente no se ha demostrado ninguna relación entre los principales factores que provocan la insuficiencia de las células β (glucolipotoxicidad y amiloide derivado de la amilina) del gato. Sin embargo, es posible que modificaciones del medio intracelular inducidas por un nivel de glucosa o de ácidos grasos elevado (estrés intracelular) creen condiciones favorables para la formación y precipitación de las

fibrillas de amiloide. La forma más tóxica para las células β son las fibrillas de amilina compuestas por oligómeros de bajo peso molecular, formadas probablemente durante el estadio precoz de la enfermedad. Cualquier terapia dirigida a controlar la glucemia y, por tanto, a reducir la demanda excesiva de las células β del páncreas lo antes posible, en el desarrollo de la enfermedad, puede favorecer la remisión de la diabetes observada en las DM transitorias (véase más adelante).

► Disminución de la sensibilidad a la insulina en los gatos enfermos

Igual que en el hombre, la homeostasis de la glucosa se suele alterar en los gatos con diversas enfermedades: inflamación intensa, neoplasia, septicemia, infección vírica, estadio terminal de una nefropatía e insuficiencia cardíaca crónica. Una causa subyacente sería la asociación entre el aumento de la síntesis de las citoquinas proinflamatorias y la presencia de hormonas que contrarregulan la insulina. Esto se ha demostrado en gatos con insuficiencia cardíaca congestiva y niveles elevados de TNF- α (Meurs y col., 2002).

Asimismo, las estomatitis, las lesiones pulmonares (Mexas y col., 2006) y las infecciones urinarias (Jim y Lin, 2005) parecen ser más frecuentes en el gato diabético. Los gatos gravemente enfermos tienen una marcada hiperglucemia inducida por el estrés, pero no siempre presentan una hiperinsulinemia concomitante, que indicaría una resistencia a la insulina (Chan y col., 2006).

Se desconocen los mecanismos exactos que asocian la alteración de la homeostasis de la glucosa con las distintas enfermedades en el gato, pero intervendrían diversas citoquinas. En un reciente estudio preliminar, se ha demostrado que la perfusión durante 10 días de un lipopolisacárido, constituyente de la membrana celular de una bacteria gramnegativa y que provoca la liberación de diversas citoquinas, induce una peor tolerancia a la glucosa (no publicado). Estos trastornos también podrían estar asociados a menores niveles de adiponectina, la hormona del tejido adiposo que parece ser un factor importante en la regulación de la sensibilidad a la insulina en sus tejidos diana (Hoenig y col., 2007a). Además de un efecto en los tejidos sensibles a la insulina, varias citoquinas podrían reducir directamente la secreción pancreática endocrina.

Por último, podríamos decir metafóricamente hablando, que estamos frente al problema del huevo y la gallina. Por un lado, la hiperglucemia y la DM reducen las defensas contra infecciones, por ejemplo en la zona urogenital (Lederer y col., 2003; Bailiff y col., 2006). Por otro lado, las infecciones e inflamaciones están asociadas a una resistencia a la insulina, quizás a través del TNF- α , que provoca irremediablemente la DM (Figura 21).

8 - Diabetes transitoria

La DM transitoria es relativamente frecuente en el gato diabético. Alrededor de un 20% de los gatos diabéticos suelen pertenecer a esta categoría (Nelson y col., 1999; Nelson, 2005). Sin embargo, la proporción de gatos afectados de diabetes transitoria ha aumentado recientemente (véase más adelante). La diabetes transitoria se caracteriza por una remisión espontánea, es decir, los signos clínicos como poliuria y polidipsia desaparecen, la glucemia se normaliza y la glucosuria también desaparece. Generalmente, esto sucede al cabo de 1 a 4 meses del inicio del tratamiento (Nelson y col., 1999). En ese momento, puede interrumpirse el tratamiento antidiabético. Tras la resolución de la DM, la secreción de insulina inducida por la glucosa se normaliza. No obstante, la densidad de las células β sigue disminuida y la patología de los islotes pancreáticos sigue presente. De hecho, la mayoría de estos casos constituyen estadios subclínicos de DM (Nelson et coll, 1999).

► Condiciones necesarias para observar una remisión de la diabetes felina

Todavía no se conocen por completo las condiciones necesarias para la remisión de la diabetes. Parece evidente que todavía debe existir un cierto número de células β funcionales (Nelson y col., 1999). La resolución precoz de la hiperglucemia y por lo tanto la reducción, incluso la desaparición, de la glucotoxicidad sería un factor importante. El control estricto de la glucemia, asociado a una dieta adecuada (véase más adelante) puede romper el círculo vicioso de la hiperglucemia, de la disfunción de las células β pancreáticas y de la disminución de la sensibilidad a la insulina. Dado que la glucotoxicidad es reversible en un primer momento, cabe pensar que cuanto antes se controle la glucemia, mayores serán las posibilidades de remisión. No obstante, todavía faltan más estudios que confirmen esta hipótesis.

FIGURA 20 – LA CANTIDAD DE AMILOIDE PANCREÁTICO ESTÁ CORRELACIONADA CON LA SEMIVIDA DE LA GLUCOSA (T 1/2 DE LA GLUCOSA) MEDIDA POR IVGTT

(Lutz y col., 1994)

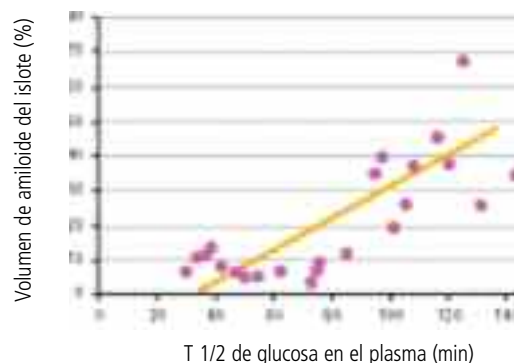
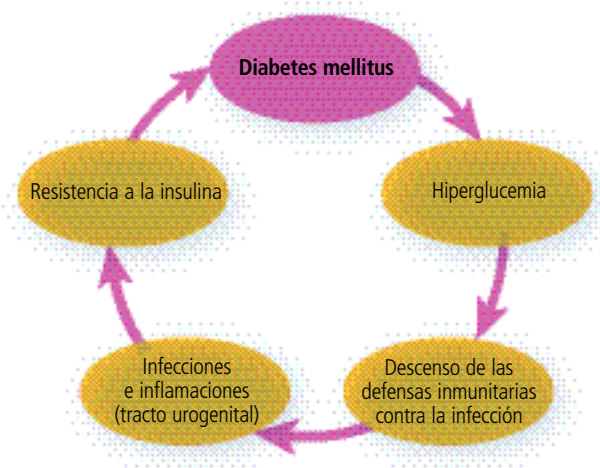


FIGURA 21 – AUTOMANTENIMIENTO DE LA DIABETES





© Yves Lancelotti/Royal Canin/Sacré de Birmanie

La medición de la glucosuria con una tira reactiva de orina, en la bandeja de arena con orina reciente, permite controlar fácilmente la evolución de la diabetes mellitus transitoria hacia un estadio subclínico o clínico.

► ¿Existen diferencias entre la diabetes permanente y la diabetes transitoria?

Es difícil predecir el carácter transitorio de la diabetes en el gato mediante la prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa (IVGTT) y la prueba de estimulación con glucagón. En un estudio prospectivo se ha evaluado la posibilidad de predecir la remisión de la diabetes en el gato mediante una prueba de estimulación con arginina (PEA; *Tschuor y col.*, 2006). Esta prueba se utiliza con éxito en personas con DM2. La glucemia basal es significativamente más elevada y la respuesta a la insulina significativamente más baja en el gato diabético que en el gato normal. El glucagón basal y la respuesta del glucagón a la arginina son significativamente más elevados en el gato diabético. A pesar de estas diferencias evidentes entre el gato diabético y el gato normal, no se ha encontrado ninguna diferencia significativa entre la diabetes transitoria y la diabetes permanente en ninguno de los parámetros medidos (glucosa, insulina, glucagón). Así pues, la PEA no es una prueba eficaz para diferenciar de manera prospectiva la diabetes transitoria de la diabetes permanente en el gato (*Tschuor y col.*, 2006); (véase más adelante y la **Figura 25**). Recientemente se ha estudiado la hipótesis según la cual las concentraciones de IGF-1 podrían ayudar a prever una diabetes mellitus transitoria en el gato, pero esta hipótesis se ha rechazado (*Alt y col.*, 2007).

En los gatos que se produjo la remisión de la DM, siempre es posible la recidiva clínica. En los gatos con diabetes transitoria suele haber una patología de los islotes del páncreas. Por tanto, la probabilidad de diagnosticar la diabetes es mayor que en los gatos que estaban sanos. Los antagonistas de la insulina (glucocorticoides, acetato de megestrol) o la obesidad podrían constituir factores de estrés que favorecen la recidiva. En general, es imposible pronosticar si van a volver a aparecer los signos clínicos y cuándo, de modo que hay que controlar a los gatos que remitieron. La diabetes en ciertos gatos podría evolucionar de un estado subclínico a uno clínico en unos 3 años (*Nelson y col.*, 1999).

► Evolución del porcentaje de la remisión de la diabetes

La proporción de gatos con diabetes transitoria parece haber aumentado (alcanza un 70% en algunos estudios), lo cual podría estar relacionado con las recientes recomendaciones dietéticas de administrar un alimento alto en proteínas y bajo en carbohidratos. Se necesitan más estudios para poder determinar si la mejoría se debe al alto contenido proteico (49-57% de la MS en estudios de *Frank y col.*, 2001; *Mazzafarro y col.*, 2003), al bajo contenido en carbohidratos (18% en el estudio de *Bennett y col.*, 2006), o a ambos (véase también más adelante). También hemos confirmado que el porcentaje de remisión de los gatos diabéticos es más elevado que el anteriormente indicado, si reciben un alimento alto en proteínas (alrededor del 54% de proteínas, el 8% de carbohidratos en MS; *Tschuor y col.*, 2006). En nuestro estudio, se ha obtenido una remisión en aproximadamente el 50% de los gatos tratados con insulina en 4 semanas. Es interesante comentar que la remisión fue precedida de una pérdida significativa de peso.

9 - Consecuencias a largo plazo de la hiperglucemia diabética

La hiperglucemia crónica tiene efectos nocivos en las células β del páncreas que producen insulina y en los tejidos diana de la insulina (véase glucotoxicidad). No obstante, la hiperglucemia prolongada también parece ser la causa principal de las complicaciones frecuentes de la diabetes felina, que son la neuropatía, nefropatía y retinopatía. Estas afecciones se basan en dos mecanismos subyacentes: la glicosilación de las proteínas y la alteración osmótica vinculada a la acumulación de los polioles.

► Glicosilación de las proteínas y acumulación de los polioles

Una de las modificaciones precoces de la DM es el aumento inespecífico de la glicosilación no enzimática de las proteínas, que provoca la agregación anómala de las fibrillas de colágeno, la producción de radicales superóxido y el deterioro del tejido conjuntivo y de las membranas basales. La acumulación del sorbitol, impermeable a las membranas celulares, es responsable de esta alteración osmótica celular. La aldosa reductasa transforma la glucosa en sorbitol. En condiciones normales, el sorbitol está presente en pequeñas cantidades, pero la hiperglucemia provoca a veces una acumulación importante de sorbitol cuando la vía de utilización de la glucosa por la hexoquinasa está saturada.

► Neuropatía, retinopatía y cataratas diabéticas

Se desconoce la prevalencia exacta de la neuropatía, nefropatía y retinopatía diabéticas en el gato. La neuropatía diabética provoca la debilidad de los miembros traseros y una marcha plantígrada típica (**Figura 3**). Esta afección parece presentar muchas similitudes con la neuropatía diabética humana (*Miszyn y col., 2007*).

Si se instauro el control de la glucemia de manera rápida tras el diagnóstico, varias de estas anomalías desaparecen y la marcha se normaliza. Aunque la nefropatía y la retinopatía diabéticas también existen en el gato, en la práctica se observan en muy pocas ocasiones. Desde el punto de vista experimental, la hiperglucemia inducida durante varios años puede provocar alteraciones en la retina, pero para detectarla se necesitan técnicas específicas (*comunicación personal del Dr M. Richter, Unidad de Oftalmología, Facultad VetSuisse de la Universidad de Zurich*).

Asimismo, y al contrario que en el perro, las cataratas diabéticas son también muy poco frecuentes en el gato (**Figura 22**). La formación de sorbitol en los gatos diabéticos de edad avanzada sería mucho menor que en los perros y los gatos jóvenes, ya que la actividad de la aldosa reductasa es mucho más moderada en los gatos de cierta edad (*Richter y col., 2002*). El exceso de sorbitol es responsable de las lesiones de la retina. A pesar de que la DM sea menos frecuente en los gatos jóvenes, estos suelen presentar una opacidad del cristalino como los perros diabéticos, probablemente debido a la gran actividad de la aldosa reductasa (*Richter y col., 2002*). Sin embargo, en un estudio se ha puesto en duda la escasa prevalencia de la catarata diabética en el gato, al demostrar que la opacidad del cristalino se detecta con mucha más frecuencia de lo que se creía antes (*Williams y Heath, 2006*). Por otra parte, este trastorno aparece en edades más tempranas en el gato diabético que en el gato no diabético.

10 - Diagnóstico de la diabetes mellitus felina

El diagnóstico de la DM siempre debe incluir la evaluación de los signos clínicos típicos de la diabetes no complicada, es decir, poliuria, polidipsia, polifagia y, con el tiempo, pérdida de peso. La presencia de uno o varios de estos signos clínicos no es, sin embargo, patognomónica. Debe completarse este estudio con análisis de laboratorio.

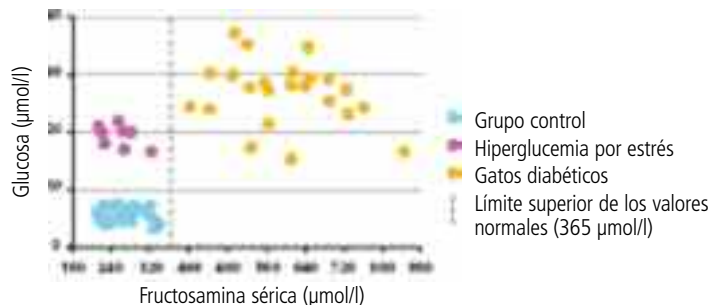
Figura 22 – Catarata en un gato diabético.



Por cortesía de: Prof. B. Späts, Universidad Veterinaria de Zurich.

FIGURA 23 – CONCENTRACIONES SÉRICAS DE FRUCTOSAMINA EN GATOS NORMOGLUCÉMICOS Y CON HIPERGLUCEMIA DE ORIGEN DIABÉTICO O POR ESTRÉS

(Según el Profesor C. Reusch, Facultad Vetsuisse de la Universidad de Zurich)



► Hiperglucemia en ayunas

La hiperglucemia en ayunas es una de las claves de la diabetes del gato, pero este signo de forma aislada no es fiable debido al fenómeno de hiperglucemia por estrés (Figura 23), más habitual en el gato que en el perro. La glucemia de un gato con estrés en ocasiones supera los 20 mmol/l (360 mg/dl) (Laluha y col., 2004). Por lo tanto, es necesario descartar la hiperglucemia por estrés antes de instaurar un tratamiento con insulina (véase más adelante). Del mismo modo, la medición de la glucosuria puede inducir a error. La hiperglucemia por estrés, aunque normalmente esté presente en el gato diabético y ausente en el gato normal, puede ser lo suficientemente importante como para provocar la pérdida de glucosa en la orina.

► Insulinemia

Los gatos diabéticos son incapaces de secretar la suficiente insulina como para mantener su glucemia en los límites habituales. No obstante, esta insuficiencia debe relativizarse, ya que la insulinemia puede parecer normal, aun cuando sea en realidad baja con respecto a la glucemia. Por lo tanto, la medición de la insulina en ayunas es en general inútil a menos que la hipoinsulinemia absoluta no sea muy grande. Además, esta prueba es muy cara y su medición específica en el gato es de acceso limitado.

La proinsulina o la proporción insulina/proinsulina podrían ser útiles respectivamente para el diagnóstico de la DM en el gato. En el hombre, niveles elevados de proinsulina en ayunas indican lesiones de las células β y la proinsulina podría servir como marcador precoz de la disfunción celular. Recientemente se ha publicado la secuencia de aminoácidos de la proinsulina felina, de modo que es posible que se pueda disponer de pruebas para facilitar el diagnóstico precoz de la DM felina (Hoenig y col., 2006a). Asimismo, la secreción de proinsulina parece más elevada en los gatos obesos.

TABLA 3 – COMPARACIÓN DE LA FRUCTOSAMINA Y DE LA HEMOGLOBINA GLICOSILADA PARA LA EVALUACIÓN DE LA HIPERGLUCEMIA PERSISTENTE

	Fructosamina	Hemoglobina glicosilada
Características comunes	<ul style="list-style-type: none"> - Proviene de la fijación irreversible, no enzimática e inespecífica de la glucosa a los residuos de aminoácidos. - Directamente proporcionales a la glucemia media a largo plazo. - Dependen de la tasa de recambio medio de su proteína respectiva, más rápido en las proteínas séricas que en la hemoglobina. 	
Características exclusivas	<ul style="list-style-type: none"> - Fructosamina se refiere a la suma de las proteínas séricas glicosiladas que pueden medirse con pruebas colorimétricas. - Marcador de la glucemia media de los últimos 10 a 14 días. - Modificada por cambios en la concentración de proteínas séricas. 	<ul style="list-style-type: none"> - La hemoglobina glicosilada es un producto de la glicosilación de la hemoglobina con glucosa. Se mide mediante cromatografía. - Marcador de la tasa media de glucemia de las 4 a las 8 últimas semanas. - Modificada por la concentración de hemoglobina.

► Fructosamina y hemoglobina glicosilada

Como ya se ha mencionado antes, ni la medición de la glucosa en ayunas, ni la de la glucosa urinaria son marcadores fiables de la DM felina. Actualmente la fructosamina y la hemoglobina glicosilada son los dos marcadores que se utilizan con más frecuencia para la evaluación largo plazo de la glucemia en el diagnóstico y seguimiento de la DM felina (Tablas 3 y 4). Son productos de la fijación inespecífica, irreversible y no enzimática de la glucosa a residuos de aminoácidos.

- **La fructosamina** hace referencia a la suma de proteínas séricas glicosiladas; se mide mediante pruebas de tinción.
- **La hemoglobina glicosilada**, y sobre todo la fracción A1c de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), es un producto de la glicosilación de la hemoglobina y de la glucosa medida por cromatografía; la hemoglobina glicosilada es un marcador diagnóstico que raras veces se utiliza en el gato.

La concentración de fructosamina y de hemoglobina glicosilada es directamente proporcional a la concentración media de glucemia a lo largo del tiempo. Ambas dependen igualmente del ritmo medio de recambio proteico de estas dos proteínas, más rápido para las proteínas séricas que para la hemoglobina. De este modo, la concentración sérica de fructosamina refleja la hiperglucemia media de los últi-

mos 10-14 días, mientras que la concentración de la hemoglobina glicosilada indica la hiperglucemia en las 4 a 8 últimas semanas. Los niveles de fructosamina y de la hemoglobina glicosilada se alteran por los cambios en la concentración de las proteínas séricas y de la hemoglobina, respectivamente. Es preciso tener este dato en cuenta a la hora de interpretar los resultados analíticos (Nelson, 2005).

Cada vez se utiliza más la fructosamina en la práctica, porque puede cuantificarse con facilidad y rapidez. A partir de la publicación del primer artículo sobre la fructosamina como indicador de la glucemia en gatos diabéticos (Kaneko y col., 1992), en numerosas publicaciones posteriores se ha confirmado su eficacia como marcador útil y simple de la hiperglucemia crónica (Reusch y col. 1993; Lutz y col., 1995; Crenshaw y col., 1996; Thoresen y Bredal, 1996; Plier y col., 1998; Elliott y col., 1999; Reusch y Haberler, 2001). Los valores de referencia difieren ligeramente de unos laboratorios a otros, pero globalmente son de la misma magnitud (Tabla 4). Una ventaja importante con respecto a la medición de la glucemia es que la hiperglucemia por estrés de corta duración no afecta a la determinación de la fructosamina sérica, lo que permite diferenciarla de la hiperglucemia diabética (Figura 23).

► Otras pruebas

Existen pruebas más elaboradas para analizar el metabolismo de la glucosa en los gatos, aunque no suelen utilizarse en la práctica habitual. Las más utilizadas normalmente son las siguientes:

- La prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa (IVGTT), (O'Brien y col., 1985; Link y Rand, 1998; Appleton y col., 2001a,b).
- La prueba de estimulación con arginina (PEA) (Kitamura y col., 1999).
- La prueba de estimulación con glucagón (PEG).

Otras pruebas menos frecuentes son la prueba de sensibilidad a la insulina (IST) (Feldhahn y col., 1999); (Appleton y col., 2001a,b), aunque la prueba de pinzamiento euglucémico hiperinsulinémico (Petrus y col., 1998) y la prueba de pinzamiento hiperglucémico (Slingerland y col., 2007) se utilizan únicamente para fines experimentales. En el caso de la primera prueba, se administra una dosis constante de insulina y se miden los parámetros del metabolismo de la glucosa partiendo de la cantidad de glucosa que debe administrarse para mantener la glucemia dentro de los valores habituales. En la segunda prueba, se establece un valor fijo de glucemia y se obtienen los parámetros del metabolismo de la glucosa de las concentraciones de glucosa e insulina durante el período de pinzamiento.

Durante la IVGTT, la tolerancia a la glucosa se obtiene calculando la semivida plasmática de la glucosa (T_{1/2}, valor superior de referencia: aproximadamente entre 75 y 80 min), (Lutz y Rand, 1996; Appleton y col., 2001a). Del mismo modo, se determinan la sensibilidad a la insulina y el perfil de secreción de la insulina, indicadores de la funcionalidad de las células β (Figuras 9 y 24). Aunque la prueba de la IVGTT se lleve a cabo la mayor parte del tiempo en condiciones normalizadas, en un estudio se sugiere que no es posible establecer normas de referencia para esta prueba (Hoenig y col., 2002). Factores ambientales como la alimentación, el hábitat, el modo de vida y el equipo del laboratorio ejercerán una gran influencia en los resultados. Por lo tanto, la curva de respuesta a una inyección IV de glucosa es el factor que urge evaluar, más que las concentraciones absolutas de glucosa y de insulina (Hoenig y col., 2002). Durante el mismo estudio, se propuso emplear una dosis mínima de 0,8 g/kg de glucosa (suele utilizarse una dosis de 1 g/kg), ya que las dosis más bajas utilizadas en determinados estudios (Nelson y col., 1990) no permiten una evaluación completa de la respuesta insulínica en gatos de diferente peso y condición corporal.

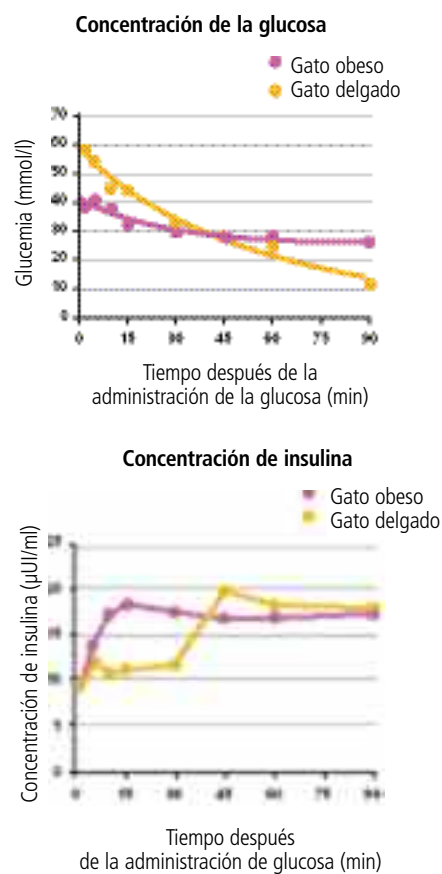
La PEA, que estimula la secreción de insulina y glucagón, se utiliza menos para diagnosticar la DM felina. Esta prueba permite distinguir fácilmente un gato normal de uno diabético, pero no diferencia los gatos que sufren una diabetes permanente de los gatos que tienen una diabetes transitoria (Figura 25), (Tschuor y col., 2006).

TABLA 4: INTERPRETACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE FRUCTOSAMINA Y HEMOGLOBINA GLICOSILADA EN GATOS DIABÉTICOS
(según Nelson, 2005)

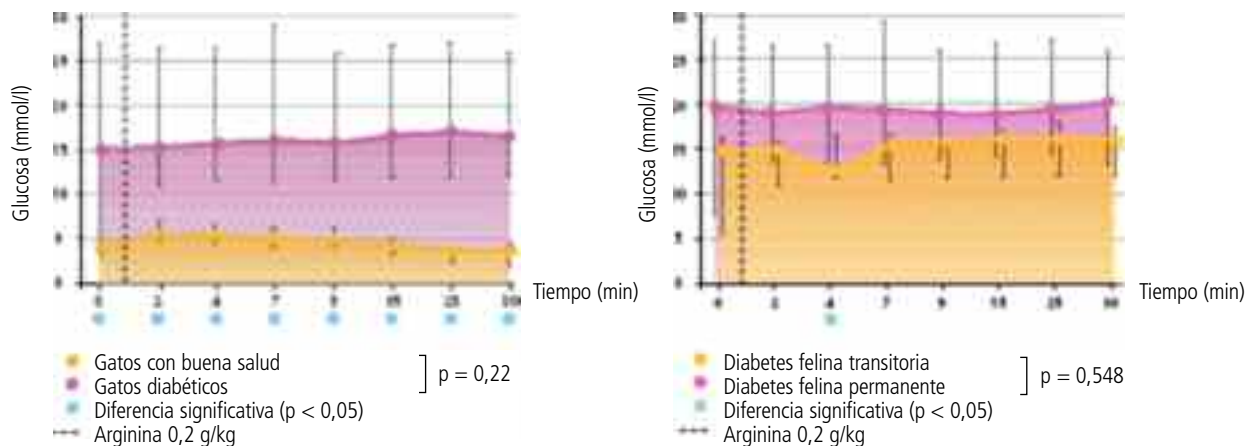
Seguimiento de los gatos diabéticos	Fructosamina (μmol/l)	Hemoglobina glicosilada (%)
valores normales	190-365 μmol/l (media de 240)	0,9 – 2,5 % (media de 1,7)
control excelente de la glucemia	350 - 400	1,0 – 2,0
buen control	400 - 450	2,0 – 2,5
control medio	450 - 500	2,5 – 3,0
control insuficiente	> 500	> 3,0
hipoglucemia mantenida	< 300	< 1,0

Los valores normales difieren ligeramente de unos laboratorios a otros.

FIGURA 24: PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA



Prueba de tolerancia a la glucosa en un gato delgado (3,5 kg) con una tolerancia a la glucosa normal (T_{1/2} de la glucosa = 37 min) y en un gato obeso (6,5 kg) con una tolerancia a la glucosa anómala (T_{1/2} de la glucosa = 125 min). La glucosa se administra a una dosis de 1 g/kg en t = 0 min.

FIGURA 25: PRUEBA DE ESTIMULACIÓN CON ARGININA

En una prueba de estimulación con arginina (inyección de arginina en un $t = 0$ min; 0,2 g/kg), las concentraciones de glucosa en sangre son significativamente menores en los gatos sanos que en los gatos diabéticos.

Sin embargo, con esta prueba no es posible diferenciar una diabetes transitoria de una diabetes permanente (Tschuor y col., 2006).

11 - Estrategias terapéuticas

► Puntos clave del tratamiento de la diabetes felina

Más allá de la simple desaparición de los signos clínicos (poliuria, polidipsia), considerada tradicionalmente como suficiente, también es posible obtener una remisión espontánea de la diabetes mellitus felina, es decir, una transición a una forma subclínica de diabetes mellitus. La remisión de la diabetes mellitus se debe principalmente a la desaparición de la glucotoxicidad una vez controlada la hiperglucemia. El objetivo fundamental del tratamiento del gato diabético es mantener la glucemia en un intervalo entre 5 y 15 mmol/l (entre 90 y 270 mg/dl).

Otro factor clave es el de tratar la glucemia lo antes posible, ya que las alteraciones en los islotes pancreáticos provocadas por la glucotoxicidad son reversibles inicialmente, pero en muy poco tiempo se vuelven irreversibles (Prentki y Nolan, 2006). No hay unanimidad respecto a esta cuestión, pero el autor considera que un tratamiento precoz induce un porcentaje de remisión más elevado en los gatos diabéticos.

Por tanto, hay que tratar pronto y con intensidad. Hoy en día el tratamiento incluye también el manejo dietético, y más concretamente la utilización de alimentos ricos en proteínas (> 50% en materia seca) y bajos en carbohidratos (< 15% en materia seca).

► La insulina como hipoglucemiante

La insulino terapia es, con mucho, el método más eficaz para lograr un buen control de la glucemia en el gato diabético. No se dispone de insulina felina, pero se emplea la insulina de origen animal (bovina o porcina), la insulina recombinada humana y un análogo sintético de la insulina humana para el tratamiento de los gatos diabéticos (Goossens y col., 1998; Marshall y Rand, 2002; Weaver y col., 2006). En la **Tabla 5** se resumen los diferentes tipos de insulina empleados.

Los protocolos de tratamiento de los gatos diabéticos ya se han descrito exhaustivamente: véase Nelson (2005). La insulina suele inyectarse por vía subcutánea, excepto para el tratamiento de la crisis diabética aguda (cetoacidosis diabética), en cuyo caso puede administrarse la insulina por vía intramuscular o intravenosa. La mayoría de los gatos diabéticos necesitan dos inyecciones diarias, ya que la duración de la acción de los preparados de insulina es corta en esta especie en comparación con la observada en seres

TABLA 5: TIPOS DE INSULINA UTILIZADOS FRECUENTEMENTE PARA EL TRATAMIENTO DEL GATO DIABÉTICO

Tipo de insulina	Vía de administración	Inicio del efecto	Efecto máximo	Duración del efecto
Cristalina normal	IV IM SC	inmediato entre 10 y 30 min entre 10 y 30 min	entre 0,5 y 2 h entre 1 y 4 h entre 1 y 5 h	entre 1 y 4 h entre 3 y 8 h entre 4 y 10 h
NPH (protamina neutra Hagedorn)	SC	entre 0,5 y 2 h	entre 2 y 8 h	entre 4 y 12 h
Lenta	SC	entre 0,5 y 2 h	entre 2 y 10 h	entre 6 y 18 h
Ultralenta	SC	entre 0,5 y 8 h	entre 4 y 16 h	entre 6 y 24 h
PZI (insulina protamina zinc)	SC	entre 0,5 y 4 h	entre 4 y 14 h	entre 6 y 20 h
Preparados insulínicos utilizados habitualmente				
Caninsulin® (insulina intermedia porcina)	SC	entre 1 y 2 h	entre 4 y 6 h	entre 8 y 12 h
Lantus® (de acción prolongada, análogo de la insulina humana, glargina)	SC		16 h	24 h

Tabla indicativa. La comercialización de estas moléculas destinadas a la especie felina varía en función de los países y de las leyes en vigor.

humanos.

El único preparado de insulina autorizado para perros y gatos en Europa es la insulina porcina de acción lenta, que contiene un 30% de insulina zinc amorfa y un 70% de insulina zinc cristalina (Caninsulin ND®). Con este tipo de insulina intermedia, la insulino terapia suele iniciarse con 2 inyecciones diarias. La dosis clásica en gatos es de 1 a 2 U/gato, adaptable según el tipo de insulina utilizada. Generalmente es necesario realizar varios controles de la glucemia, que pueden efectuarse en casa o en la clínica.

Desde hace poco tiempo se viene utilizando un nuevo preparado de insulina humana sintética en gatos diabéticos (Marshall y Rand, 2002; 2004, Rand, 2006; Weaver y col., 2006). La insulina glargina es un análogo de la insulina que se libera lentamente a partir de un depósito subcutáneo. Se utiliza en personas y permite mantener un aporte constante y regular de insulina. En los seres humanos, la glargina suele estar asociada a inyecciones de insulina de acción corta durante las comidas.

En los gatos, la utilización de la glargina parece ofrecer un mejor control de la glucemia en 24 h. En el estudio de Weaver y col. (2006), con la glargina se obtuvo un buen control de la glucemia en los gatos, aun siendo administrada una sola vez al día. Esto es una ventaja considerable para los dueños de los gatos.

► Otras formas terapéuticas

Dado que la DM felina se asemeja a la DM2 humana, se han probado otros tratamientos. Sin embargo, el mayor éxito terapéutico en la diabetes se obtiene mediante la insulina junto con la administración de la dieta adecuada (véase más adelante).

El tratamiento no insulínico de la diabetes probablemente más avanzado, se basa en la utilización de derivados de la sulfonilurea que estimulan la secreción de las células β del páncreas (Figura 6) y pueden así mejorar la sensibilidad a la insulina periférica. El derivado de la sulfonilurea de primera elección es la glipizida (Nelson y col., 1993; Feldma y col., 1997). Según varios estudios, sólo el 25% de los gatos diabéticos responden a este tratamiento. Los fracasos secundarios de este tratamiento no son infrecuentes, ya que los derivados de la sulfonilurea no sólo estimulan la secreción de insulina, sino que ejercen el mismo efecto sobre la amilina (Hoening y col., 2002). Las concentraciones elevadas de amilina local y el depósito progresivo de amiloide pancreático constituyen posiblemente un efecto secundario tardío del tratamiento (Hoening y col., 2002).

Las tiazolidinedionas (glitazonas) representan otra categoría de medicamentos antidiabéticos orales, y

son ligandos del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR α). Las glitazonas aumentan la sensibilidad a la insulina de los tejidos diana. La darglitazona, un componente de este grupo, aumenta la sensibilidad a la insulina de los gatos obesos (*Hoenig y Ferguson, 2003*). No obstante, aún no se ha demostrado la utilidad de estos medicamentos empleados de forma sistemática para el tratamiento de la diabetes mellitus felina.

La metmorfinina mejora la sensibilidad a la insulina principalmente mediante la inhibición de la gluconeogénesis hepática y de la glucogenólisis. Aunque la metmorfinina puede provocar efectos metabólicos interesantes en gatos diabéticos, su utilización como tratamiento habitual es muy controvertida. Un número muy reducido de gatos tratados con esta sustancia presentan una mejoría. A priori, la metmorfinina no aporta ventajas con respecto al tratamiento convencional (*Nelson y col., 2004*).

La hiperglucemia posprandial es una característica fundamental de la diabetes mellitus. Por tanto, la disminución de la absorción intestinal posprandial de la glucosa parecería una alternativa lógica a la terapéutica tradicional. Se ha propuesto la utilización de la acarbosa, un inhibidor competitivo de la amilasa pancreática y de las glucosidasas de la membrana intestinal. Aunque la acarbosa pueda ralentizar la absorción gastrointestinal de la glucosa, la prescripción de una dieta alta en proteínas se presenta como una alternativa mucho más eficaz.

► Opciones terapéuticas futuras

Los efectos metabólicos beneficiosos de la amilina y del GLP-1 se han descrito anteriormente: inhibición del vaciado gástrico y de la liberación posprandial del glucagón (en cuanto a la amilina, véase la **Figura 16**). Todos estos efectos no se han estudiado aún en el gato. La pramlintida (Symlin®), un análogo de la amilina asociado a la insulina, y la exendina-4, un agonista del GLP-1 (Byetta®) se utilizan actualmente para el tratamiento de la diabetes humana. Ninguna de estas moléculas ha sido utilizada aún en gatos y no existe la seguridad de que ofrezcan ventajas considerables con respecto a los tratamientos actuales.

Los compuestos químicos que activan la glucoquinasa han suscitado interés para el tratamiento de la diabetes (*Schermerhorn, 2006*). Su utilidad para la clínica es poco probable en un futuro próximo.

Uno de los objetivos fundamentales del tratamiento y prevención de la diabetes mellitus felina es el mantenimiento del peso corporal ideal.



© Yves Lecomte/RCS/Scansis

12 - Aspectos dietéticos del tratamiento de la diabetes mellitus felina

Es posible que el alimento ideal del gato diabético no exista aún. No obstante, el tratamiento dietético de la diabetes felina ha evolucionado durante estos últimos años. De hecho el principal avance en cuanto al manejo dietético fue la introducción de dietas altas en proteínas ($\geq 45\%$ de las calorías) y bajas en carbohidratos ($\leq 20\%$ de las calorías).

Puede parecer evidente el alimentar al gato con una dieta alta en proteínas, similar a su dieta natural. No obstante, este hecho, ha revolucionado el tratamiento dietético del animal diabético, que antes se basaba en la administración de una dieta alta en carbohidratos digestibles (sobre todo almidón, $\geq 30\%$ de las calorías) y alta en fibras totales (≥ 50 g de FT por 1.000 kcal). Estas recomendaciones probablemente se han extrapolado de las aplicadas a las personas y perros diabéticos, pero han quedado obsoletas, sobre todo en lo que respecta al almidón.

► Objetivos generales del tratamiento nutricional del gato diabético

(véase también: *Biourge, 2005*)

Dado que la DM felina es una enfermedad similar a la DM2 humana, uno

de los ejes principales del tratamiento y prevención se basa en el mantenimiento del peso corporal ideal. Como se describe a continuación, los alimentos altos en proteínas son de gran utilidad para la alimentación de los gatos diabéticos. No obstante, la eficacia es mayor cuando este tipo de dieta se asocia a un tratamiento para reducir la glucemia. A este respecto, el tratamiento con insulina es el más eficaz, ya que permite controlar la glucotoxicidad (véase más adelante). Los mejores resultados se han obtenido con dos inyecciones diarias de insulina. Sin la insulino terapia (u otros tratamientos cuyo objetivo sea la disminución de la glucemia), las posibilidades de tratar con éxito un gato con diabetes son muy reducidas, por lo menos durante el curso de la fase inicial del tratamiento. La asociación entre un tratamiento insulínico y una dieta adecuada aumenta las probabilidades de remisión de la diabetes y puede permitir la interrupción temprana de la administración de insulina. Con el fin de controlar bien el metabolismo y de evitar el riesgo de una hipoglucemia secundaria, la programación de las inyecciones y la alimentación deben ser lo más regulares posibles.

Los tres objetivos principales del manejo nutricional de los gatos diabéticos son los siguientes:

1. Controlar el exceso de peso
2. Reducir la hiperglucemia pospandrial
3. Estimular la secreción endógena de insulina

► Prevención o corrección de la obesidad

La obesidad está directamente relacionada con la resistencia a la insulina que predispone a los gatos a la diabetes (Scarlett y col., 1994; Scarlett y Donoghue, 1998). La prevención de la obesidad, por tanto, debe constituir uno de los objetivos principales de la alimentación de los gatos.

Los veterinarios deben aconsejar la restricción calórica tras la esterilización del gato, mediante alimentos bajos en grasas. Los alimentos secos, altos en grasas ($\geq 40\%$ de las calorías) se han asociado con un aumento de peso y obesidad en numerosos estudios, en particular en gatos esterilizados (Scarlett y col., 1994; Scarlett y Donoghue, 1998). Por el contrario, un alimento moderado en grasas (25% de las calorías) y moderado en carbohidratos (35% de las calorías) reduce la posibilidad de aumento de peso tras la esterilización en comparación con un alimento seco, alto en grasas ($> 40\%$ de las calorías) (Nguyen y col., 2004a).

Un alimento alto en proteínas con un 45% sobre materia seca y con nivel de carbohidratos del 25% sobre materia seca, contribuye más a la pérdida de peso que un alimento que contenga un 28% de proteínas y un 38% de carbohidratos sobre materia seca (Hoening y col., 2007a). Es importante ajustar el aporte calórico a las necesidades, aun cuando estos alimentos se aproximen a la dieta carnívora natural del gato, ya que, administrados a voluntad no provocan, sin embargo, una pérdida de peso significativa. No obstante, si se raciona la cantidad de alimento para lograr la pérdida de peso, las dietas ricas en proteínas tienen un efecto beneficioso añadido al favorecer la pérdida de masa grasa (Mazzafarro y col., 2003; Hoening y col., 2007a).

Un aumento moderado de la cantidad de fibras (de 25 a 30 g de FT/1.000 kcal) permite moderar la densidad energética de la dieta y reducir la cantidad de lípidos y de carbohidratos. Es necesario ajustar las cantidades distribuidas en función de la condición corporal (Nguyen y col., 2004a,b). Como media, las necesidades energéticas diarias rondan las 45 ó 55 kcal/kg. Como la mayoría de los gatos están esterilizados o son sedentarios, hay que evitar la alimentación muy apetitosa y energética. Conviene que el propietario comprenda claramente que todo aumento de peso por encima de la normalidad aumenta el riesgo de aparición de la diabetes mellitus y que, por lo tanto, debe evitarse (Scarlett y Donoghue, 1998). La obesidad es un factor de riesgo importante para la aparición de la diabetes mellitus, ya que conlleva una disminución de la sensibilidad a la insulina (Biourge y col., 1997; Appleton y col., 2001b). En los gatos obesos resistentes a la insulina, se modifica el perfil de secreción de la insulina incluso antes de que se vea afectada la tolerancia a la glucosa (Hoening, 2002).

► Reducir al mínimo el pico de glucosa pospandrial

La alimentación, además de influir en el peso del gato, también puede afectar al metabolismo. Una concentración elevada de almidón (50% de las calorías) favorece la glucemia pospandrial, en especial si la fuente de glúcidos tiene un índice glucémico elevado (Figura 26). La hiperglucemia estimula a las células β del páncreas a secretar más insulina. Esta sobrecarga puede resultar imposible de gestionar por parte del páncreas de los gatos con sobrepeso que tienen resistencia a la insulina. No obstante, ningún

PRINCIPIOS DE FORMULACIÓN DE UNA DIETA PARA GATOS DIABÉTICOS

La dieta ideal del gato diabético debe ser:

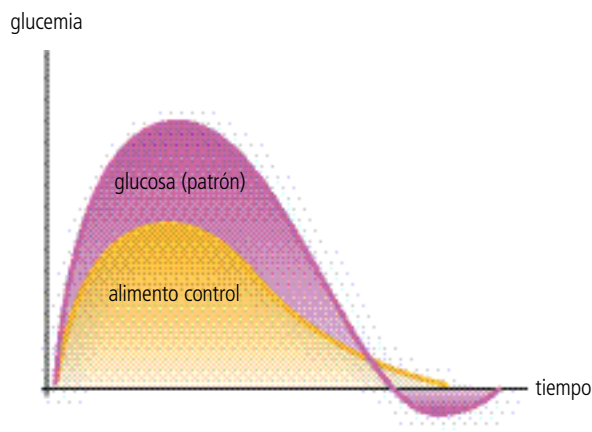
- Moderadamente energética (≤ 4.000 kcal/kg de materia seca).
- Moderada en grasa ($\leq 30\%$ de calorías).
- Alta en proteínas ($\geq 45\%$ de calorías).

FIGURA 26: ¿QUÉ ES EL ÍNDICE GLUCÉMICO?

En las personas, se mide de la siguiente manera:

- Consumo en menos de 13 min de un alimento con 50 g de carbohidratos.
- Seguimiento de la glucemia durante las 2 ó 3 horas siguientes al consumo: medición del área bajo la curva (ABC).
- Repetición del análisis 2 veces en 8 a 10 individuos.
- Índice glucémico (IG) = cociente entre el ABC obtenida con el alimento analizado y el ABC obtenida con 50 g de glucosa (método de Wolever).
- Clasificación de los resultados:
 - < 55: IG bajo
 - entre 55 y 70: IG medio
 - > 70: IG alto

En personas, este método no constituye una buena evaluación práctica de los alimentos, ya que los resultados pueden variar en función de la composición de la comida (qué alimentos acompañan a los carbohidratos), el método de cocción y los individuos. En los animales, el control de la composición de los alimentos permite obtener resultados más fiables.



estudio actual demuestra que las dietas altas en glúcidos estén directamente relacionadas con la aparición de la resistencia a la insulina o de la diabetes mellitus.

Los gatos diabéticos que reciben un alimento hiperproteico (proteínas = 57% de materia seca; carbohidratos = 8%) controlan mejor su homeostasis que los gatos que reciben un alimento alto en carbohidratos (proteínas = 40%, carbohidratos = 24%; Frank y col., 2001). Los alimentos altos en proteínas permiten disminuir la hiperglucemia posprandial (Figura 4), (por ejemplo, un 63% de proteínas, un 8% de glúcidos según el estudio de Kettelhut y col., 1980; un 54% y un 8%, respectivamente, en el estudio de Tschuor y col., 2006).

No sólo es importante el equilibrio de proteínas y carbohidratos de la dieta, también lo es la fuente de los carbohidratos. La fuente de carbohidratos para gatos diabéticos debe ser compleja y presentar un índice glucémico bajo (por ejemplo, cebada y trigo). El arroz, que posee un índice glucémico más elevado que el maíz, provoca un mayor aumento de la glucosa posprandial y de la insulinemia (Rand y col., 2004).

Considerando la baja cantidad de carbohidratos que tienen en la actualidad los alimentos para gatos diabéticos, se piensa que este factor no es relevante. Antes, el índice glucémico de las dietas altas en carbohidratos para gatos diabéticos desempeñaba un papel más importante que el de las dietas actuales. No se ha investigado ni el papel específico del índice glucémico en las dietas hipoglucídicas ni el efecto del origen de los carbohidratos.

► Estimulación de la secreción endógena de insulina

Una dieta alta en proteínas ayuda de igual modo a alcanzar este tercer objetivo, ya que la respuesta de las células β del páncreas a los aminoácidos, en gatos diabéticos, suele mantenerse durante un período más prolongado que la respuesta a la glucosa (Kitamura y col., 1999). La arginina tiene un efecto potente sobre la secreción pancreática de insulina.

► Interés de los alimentos altos en proteínas para el tratamiento de la diabetes mellitus felina

La introducción de las dietas altas en proteínas para gatos diabéticos ha representado un gran avance en el tratamiento de la diabetes mellitus felina. En diversos estudios se ha comprobado que las dietas altas en proteínas mejoran la situación metabólica de los gatos diabéticos obesos.

- Hoenig (2006 a,b) demostró que la sensibilidad a la insulina no está normalizada en los gatos obesos que han perdido peso y que reciben una dieta alta en carbohidratos, pero una dieta alta en proteínas (45% MS) mejora la sensibilidad a la insulina en los gatos obesos. Sin embargo, no se incluyeron gatos diabéticos en este estudio.
- Se ha comprobado que un alimento húmedo alto en proteínas (57% en materia seca y 50% de las calorías) y baja en carbohidratos (8% MS y 13% de las calorías) (Frank y col., 2001) presenta ventajas con respecto a un alimento más alto en carbohidratos (24% MS y 23% de las calorías) y alto en fibras (56 g de fibra total por 1000 kcal). La dosis de insulina puede reducirse hasta un 50% en gatos diabéticos que reciben una comida alta en proteínas. En 3 de cada 9 gatos, la insulina puede incluso retirarse (Frank y col., 2001; Bennett y col., 2006).
- Según los datos que poseemos (Tschuor y col., 2006), la utilización de una dieta húmeda alta en proteínas (54% en materia seca) y baja en carbohidratos induce un aumento de la tasa de remisión de la diabetes (entre un 50% y un 70%) en relación a lo descrito anteriormente. De hecho, esto se produce incluso antes de que la reducción de peso sea evidente. Aunque las dietas altas en proteínas son bien conocidas por facilitar la pérdida de peso en los gatos (Szabo y col., 2000; Michel y col., 2005), esto no parece ser necesario para obtener beneficios en gatos diabéticos.

► Importancia de los alimentos altos en proteínas para la prevención de la diabetes mellitus felina

Se ha sugerido que las células β del páncreas de los gatos no están adaptadas a una dieta hiperglucídica y que este tipo de dieta puede ser perjudicial. (Es importante precisar que los calificativos “alta en proteínas” y “alta en carbohidratos” no siempre se utilizan de modo uniforme. En general, un alimento “alto en proteínas” contiene como mínimo un 50% de proteínas en materia seca, mientras que un alimento “alto en carbohidratos” contiene entre un 30 y un 50% de glúcidos). Todavía queda por definir la influencia a largo plazo de una dieta hiperglucídica sobre la probabilidad de que aparezca diabetes en gatos sanos. Según un estudio, la sensibilidad a la insulina disminuye y la hiperinsulinemia prevalece en los gatos que reciben un alimento alto en carbohidratos en comparación con los gatos que reciben un alimento alto en proteínas (Hoenig, 2002). Por otro lado, en un estudio realizado en gatos con peso normal no se ha observado ninguna diferencia entre un alimento alto en proteínas (aproximadamente un 57% MS de proteínas y un 22% MS carbohidratos) y un alimento con una cantidad moderada de proteínas (proteínas = 32% MS, carbohidratos = 49% MS) respecto a la concentración y la sensibilidad a la insulina durante una prueba de hiperglucemia provocada por vía intravenosa o una prueba de estimulación con arginina (Leray y col., 2006). Es necesario realizar más estudios para analizar con más profundidad la influencia directa del contenido en proteínas o carbohidratos de un alimento sobre la aparición de resistencia a la insulina, fallo de las células β , y, por último, aparición de la diabetes mellitus en los gatos.

Los mecanismos subyacentes que permitirían explicar las ventajas de una dieta hiperproteica no se conocen con precisión. Podrían estar vinculados a un descenso del nivel del IGF-1 (Leray y col., 2006; Alt y col., 2007; destacan que el nivel bajo de IGF-1 en gatos diabéticos puede normalizarse mediante el tratamiento con insulina). No obstante, en el estudio de Leray y col. no se observa un efecto concreto de un alimento seco alto en proteínas (50% de calorías) sobre la sensibilidad a la insulina en gatos con peso normal. Esto es diferente en otras especies. En la actualidad no se ha establecido todavía el efecto beneficioso de un alimento alto en proteínas para prevenir la aparición de diabetes mellitus.

► Contenido de carbohidratos y fibras en el alimento para el gato diabético

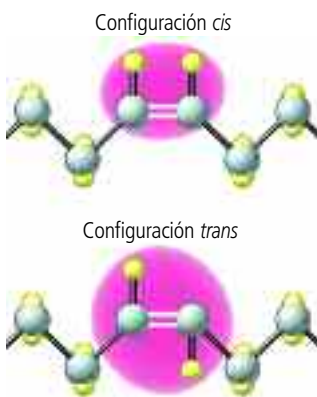
El alimento tradicional de los gatos diabéticos contenía unas concentraciones relativamente elevadas de almidón ($\geq 30\%$ de calorías) y de fibras (≥ 50 g FT/1.000 kcal). Se considera que las fibras vegetales son beneficiosas, porque retardan el vaciado gástrico y la absorción intestinal de la glucosa, aumentan la sensibilidad a la insulina y mejoran el control del metabolismo de los nutrientes a través de las hormonas digestivas (Nelson y col. 2000). Hasta ahora, las fibras viscosas solubles se consideraban muy intere-



© Roland Hrens

Las semillas de psyllium se han utilizado tradicionalmente por sus virtudes como reductoras del apetito en dietas para perder peso. Gracias a su capacidad de retención de agua, los mucílagos forman un gel voluminoso en presencia del agua del estómago y ralentizan el vaciado gástrico.

CONFIGURACIÓN CIS Y TRANS DE LOS ÁCIDOS GRASOS



En la configuración *trans*, los átomos de hidrógeno están en los lados opuestos del doble enlace.

santes, porque retardan el transporte de la glucosa hacia la superficie de la mucosa gastrointestinal (Nelson, 2005).

En un estudio se comparó el efecto sobre el control de la diabetes de dos dietas húmedas con un contenido proteico que correspondía aproximadamente al 40% de la energía. Una de ellas contenía pocos carbohidratos (12% de la energía) y pocas fibras (0,1 g/100 kcal) y la otra era moderada en carbohidratos (26% de la energía) y alta en fibras (alrededor de 5 g/100 kcal) (Bennett y col., 2006). El porcentaje de remisión de diabetes más elevado se logró con la primera dieta (> 60% frente a aproximadamente un 40%). Parece pues que un nivel bajo de carbohidratos es beneficioso y compensa el contenido relativamente bajo de fibras de esta dieta.

En un estudio llevado a cabo por Nelson y col. (2000) se ha demostrado que una dieta con un contenido considerable de fibras (13% en materia seca) es más interesante que una dieta que contiene una escasa cantidad de fibras (2% en materia seca) cuando la cantidad de proteínas es similar (44% en materia seca). No obstante, la dieta alta en fibras contenía también menos carbohidratos (27% frente al 38% en materia seca). Es posible que el efecto combinado de todos estos elementos sea responsable de las ventajas observadas en el estudio.

En la actualidad se admite que la dieta ideal de un gato diabético debe ser alta en proteínas y baja en carbohidratos. Con estas condiciones es posible que el nivel de fibra tenga menos importancia. No obstante,

al ralentizar el tránsito gastrointestinal, las fibras dietéticas desempeñan un papel importante en la alimentación de los gatos diabéticos. Asimismo, el elevado contenido en fibras del alimento tiende a diluir la concentración energética, factor que ayuda a controlar el consumo de alimento.

ÁCIDOS GRASOS TRANS

Patricia A. Schenck, DVM, PhD

Los ácidos grasos trans (AGT) son una forma específica de grasas insaturadas. La mayoría de los ácidos grasos naturales insaturados tienen una configuración *cis*, pero en el caso de los AGT, la configuración espacial es diferente, ya que los átomos de hidrógeno se encuentran en los lados opuestos del doble enlace. Las carnes de rumiantes y los productos lácteos son ricos en AGT de forma natural. La transformación de la forma *cis* a la forma *trans* tiene lugar en el rumen. También pueden obtenerse concentraciones elevadas de AGT durante la hidrogenación industrial o la desodorización de aceites vegetales. Las materias grasas obtenidas de los rumiantes contienen entre un 5 y un 8% de AGT, pero las concentraciones pueden elevarse hasta un 45% en los aceites parcialmente hidrogenados.

AGT y nutrición humana

Los posibles riesgos asociados al consumo de AGT han suscitado un interés público. Los AGT del alimento podrían aumentar la resistencia a la insulina y, por tanto, representarían un factor de riesgo de aparición de DM2. La sustitución de los AGT por otros ácidos grasos poliinsaturados sería pues una medida beneficiosa para la prevención de la diabetes. Como consecuencia, muchos países exigen un etiquetado con información clara sobre los AGT. Algunos países, como Dinamarca, restringen incluso la venta de aceites y grasas que contengan una concentración elevada de AGT (es decir, más del 2% de AGT en Dinamarca). En los Estados Unidos, los AGT deben especificarse en el etiquetado.

No todos los AGT son iguales

Es muy importante insistir en el hecho de que no todos los AGT son iguales. Los que se obtienen tras el tratamiento industrial de los aceites vegetales presentan efectos negativos que no se encuentran en los AGT producidos por la fermentación microbiana del rumen. Entre los primeros, por lo menos uno de ellos, el ácido C18 transvaccénico, podría ejercer incluso un efecto positivo sobre la salud. En efecto, este ácido graso puede ser metabolizado en ácido linoleico conjugado, cuyas propiedades anti-diabéticas y anticancerígenas ya han sido demostradas en animales.

Los AGT en la alimentación de perros y gatos

Actualmente no existe razón alguna para creer que la presencia de AGT procedentes de carne de rumiantes en los alimentos para perros y gatos pueda tener un efecto perjudicial. Todavía no existe ningún estudio sobre este tema. También queda por estudiar la distinción entre la influencia de los AGT de origen natural o los de origen industrial.

► Función de determinados ácidos grasos

También se ha estudiado el papel que desempeñan determinados ácidos grasos en los gatos obesos. En un estudio se comparó una dieta alta en ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI n-3; 20,1% de grasas en MS; los AGPI n-3 constituyen el 9,6% de grasas) con un alimento control con escasas concentraciones de AGPI n-3 (19,8% de grasas; 1,5% de AGPI n-3). La dieta alta en AGPI n-3 mejora el control a largo plazo de la glucemia y disminuye la insulinemia (Wilkins y col., 2004). Por el contrario, los ácidos grasos saturados se consideran perjudiciales para el mantenimiento de la normoglicemia. Estas observaciones podrían fundamentarse en la activación o aumento de la expresión de PPAR-gamma y, por tanto, en un aumento de la sensibilidad a la insulina.

► Oligoelementos y antioxidantes

El **romo** se ha considerado un cofactor esencial para la actividad de la insulina. Se desconoce el mecanismo exacto por el cual aumenta la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, los datos son contradictorios y no permiten ninguna conclusión. Por consiguiente, no puede recomendarse la utilización del cromo. Que sepamos, no se ha publicado el efecto del cromo en los gatos diabéticos. Sus efectos beneficiosos parecen inapreciables en relación con otros tratamientos.

El **vanadio**, otro oligoelemento, parece poseer efectos similares a los del cromo, pero por mecanismos distintos. Sólo se dispone de resultados preliminares, los cuales sugieren que el vanadio podría tener efectos beneficiosos en el gato diabético. La dosis recomendada es de 0,2 mg/kg al día, administrados con la comida o el agua (Nelson, 2005).

La hiperglucemia crónica provoca glucotoxicidad, lo que favorece la degeneración progresiva de las células, y la resistencia a la insulina. Esto se debe, en parte, al aumento del estrés oxidativo intracelular. Según los datos que poseemos, la generalización de la utilización de antioxidantes para reducir estos efectos no ha sido objeto de estudios adecuadamente controlados en gatos. Sin embargo, la inocuidad de estos compuestos permite contemplar la posibilidad de incluirlos en los alimentos.

13 - Dietas altas en proteínas y la función renal

Se ha planteado la cuestión sobre el efecto a largo plazo de los alimentos altos en proteínas en la función renal. Sin embargo, es necesario subrayar que no existe ninguna evidencia de que un alimento alto en proteínas perjudique la función renal en los gatos sanos o incluso con enfermedad renal precoz (Finco y col., 1998). No obstante, las dietas altas en proteínas están contraindicadas en gatos azotémicos (Nelson, 2005). Además, es importante realizar un seguimiento de la fosfatemia para restringir la progresión de la enfermedad renal. Según los datos que poseemos, ningún estudio profundiza en esta cuestión.

En caso de que un gato diabético presente una alteración de la función renal y azotemia, debe reducirse el aporte proteico del alimento para minimizar el riesgo de uremia. En este tipo de situaciones, puede contemplarse la adición de medicamentos como la acarbosa, que limita la absorción gastrointestinal de los glúcidos. No obstante, faltan más estudios que respalden esta recomendación.

A pesar de la clara mejoría del tratamiento de gatos diabéticos mediante el uso de dietas altas en proteínas y bajas en carbohidratos, hay muchos interrogantes sin resolver.

- ¿Cuáles son los elementos clave, las proteínas o los carbohidratos? En otras palabras, ¿cuál es el factor más importante, el hiperproteico o el hipoglucídico?
- ¿Presentan ventajas algunos aminoácidos específicos como la arginina? ¿Es importante el origen de las proteínas? (Leray y col., 2006)
- ¿Cuáles son las consecuencias a largo plazo de estas dietas con respecto al riesgo de cetoacidosis diabética o de nefropatía diabética? Hasta hoy no hay ningún estudio que demuestre que la utilización prolongada de estas dietas provoque una alteración de la función renal en gatos sanos o en gatos con una enfermedad renal precoz (Finco y col., 1998).
- ¿Cuáles son las consecuencias a largo plazo de las dietas altas en proteínas sobre el peso y la condición corporal?

14 - Recomendaciones prácticas para la alimentación del gato diabético

► Presentación del alimento

Los alimentos dietéticos para gatos diabéticos hoy en día se presentan tanto en forma húmeda (latas, tarrinas, sobres...) como en forma seca (croquetas). Los avances en el proceso de cocción- extrusión de los alimentos secos permiten fabricar alimentos secos altos en proteínas y con un bajo contenido de glúcidos. Desde el momento en el que se respeta este equilibrio entre proteínas y carbohidratos no hay ningún dato que nos permita decantarnos por una presentación u otra.

► Frecuencia de alimentación

La mayoría de los gatos diabéticos pueden alimentarse dos veces al día, junto con una inyección de insulina inmediatamente antes o después de la comida. Este ritmo de alimentación difiere del ritmo de alimentación natural, en el cual la frecuencia es de hasta 15 pequeñas comidas al día. Sin embargo, la glucosa posprandial aumenta apenas ligeramente con las dietas altas en proteínas en comparación con las dietas altas en carbohidratos (Kettelhut y col., 1980; Kienzle, 1994; Martin y Rand, 1999). Por consiguiente, la programación de las inyecciones de insulina en función de la comida parece ser menos importante. En un estudio no publicado se demuestra que la programación de la inyección de insulina, supuestamente optimizada en relación a la actividad de esta sustancia (45 min antes de una comi-



Según nuestra experiencia, la mayoría de los gatos acepta fácilmente alimentos altos en proteínas y bajos en carbohidratos. En muchos de ellos el apetito incluso aumenta en las etapas iniciales del tratamiento.

Cortesía de: Prof. C. Reusch,
Vetsuisse-Faculty University of Zürich



Figura 27: Seguimiento de la glucemia del gato en casa.

Cortesía de: Prof. C. Reusch,
Vetsuisse-Faculty University of Zürich



Se extrae sangre capilar de la oreja.

Cortesía de: Prof. C. Reusch,
Vetsuisse-Faculty University of Zürich



La glucosa se mide con ayuda de un glucómetro portátil.

da frente a su administración al inicio de la comida) tiene poco efecto sobre el control del metabolismo (Alt, 2006). La composición del alimento es, en realidad, mucho más importante que la hora de las comidas. No obstante, es necesario que se disponga de alimento cuando la insulina empieza a actuar para impedir una hipoglucemia potencialmente mortal.

► Seguimiento

Es preciso controlar la aparición de una posible hipoglucemia en gatos diabéticos tratados con insulina y que reciben una alimentación alta en proteínas y pobre en carbohidratos.

Los gatos deben someterse a un seguimiento regular durante el tratamiento. Para ello es posible medir la glucemia en casa gracias a los glucómetros portátiles (Figura 27; Reusch y col., 2006) junto con la medición regular de la fructosamina en el laboratorio. Los propietarios también deben conocer los signos clínicos de la hipoglucemia y de la hiperglucemia. A lo largo de todo el tratamiento, y posteriormente cuando la insulino terapia ya no sea necesaria (diabetes transitoria), los propietarios pueden detectar fácilmente la glucosuria con tiras reactivas, empleándolas en la bandeja de arena del gato ligeramente impregnada de agua. Esta información permite reajustar el tratamiento de insulina en caso necesario.

Si el tratamiento de normalización de la glucemia es eficaz, con la insulina y una dieta alta en proteínas y baja en carbohidratos, muchos gatos remitirán y no necesitarán recibir un tratamiento de por vida. De este modo, puede suspenderse la administración de insulina. Es recomendable mantener una dieta alta en proteínas durante la remisión y continuar con el seguimiento regular para detectar la posible recidiva de los signos clínicos de diabetes mellitus. En este último caso, debe iniciarse un tratamiento específico inmediatamente.

Conclusión

La DM felina es un trastorno metabólico frecuente cuya prevalencia ha aumentado en los últimos 30 años. Este aumento está sin duda relacionado con el aumento de la obesidad en los gatos domésticos. Sin embargo, el tratamiento ha mejorado mucho y la tasa de mortalidad por diabetes mellitus ha descendido notablemente en el transcurso de los 10 ó 20 últimos años. Dado que la principal anomalía fisiopatológica es la resistencia a la insulina o ausencia de la acción de la insulina, la mayoría de los gatos diabéticos han sido tratados tradicionalmente con insulina. Éste constituye siempre el tratamiento de primera elección, ya que permite controlar el metabolismo de la glucosa y contribuir a reducir la glucolipototoxicidad. A veces los signos clínicos desaparecen por completo. En los últimos años, se ha demostrado la utilidad de asociar la insulino terapia con la administración de una dieta alta en proteínas (> 50%) y baja en carbohidratos (< 15%). El porcentaje de remisión ha aumentado mucho desde la introducción de estas dietas en el tratamiento. En general, la diabetes mellitus felina es una enfermedad que puede y debe tratarse.

Preguntas más frecuentes sobre el tratamiento dietético de la diabetes mellitus felina

P	R
¿Cuál es el medio más eficaz para tratar a un gato diabético?	La experiencia de estos últimos años está claramente a favor de la insulino terapia (normalmente 2 veces al día), junto con una dieta alta en proteínas y baja en carbohidratos.
¿Los gatos diabéticos tienen hiperglucemia posprandial?	Parece que depende en gran medida de la dieta. Los gatos que reciben alimentos altos en proteínas, recomendados para la diabetes felina, no producen o es muy suave el pico de hiperglucemia. Cuanto mayor es el contenido de carbohidratos, mayor es la hiperglucemia posprandial.
¿Cuál es el efecto de los diferentes alimentos en la glucemia?	En general, es más fácil mantener una glucemia más o menos normal en los gatos diabéticos tratados con insulina cuando reciben alimentos altos en proteínas y bajos en carbohidratos. Casi no existe hiperglucemia y la glucemia media se reduce.
¿Cuánto tiempo antes o después de la inyección de insulina debe transcurrir para dar el alimento al gato diabético?	La inyección puede administrarse justo después de la comida, pero no existen recomendaciones precisas sobre este aspecto. No se ha observado ninguna diferencia metabólica importante entre una comida inmediatamente posterior a la inyección o transcurridos 45 minutos.
¿Cuál es la frecuencia de alimentación ideal para el gato diabético?	Si el mantenimiento de peso no es un problema, el alimento puede ofrecerse a voluntad. Si el gato está obeso, hay que controlar la ración ingerida. En este caso, se recomiendan dos comidas diarias seguidas de la inyección de insulina.
¿Qué debe hacerse si un gato diabético no come tras la inyección de insulina?	En una situación de urgencia, cuando el gato diabético ha recibido su dosis de insulina y no come, se le deben administrar inmediatamente carbohidratos de absorción rápida, como la miel, para impedir una hipoglucemia potencialmente mortal. Una situación de urgencia puede evitarse administrando insulina solamente después de la comida. Sin embargo, a algunos propietarios les puede resultar difícil poner en práctica esta medida.
¿Es posible variar la alimentación del gato diabético?	Lo ideal es que los gatos diabéticos reciban siempre un alimento alto en proteínas, incluso una vez remitida la diabetes. Algunos estudios han indicado casos de hiperglucemia cuando se cambia la dieta por un alimento alto en carbohidratos. Dada la situación metabólica de los gatos y el interés particular de las dietas altas en proteínas y bajas en carbohidratos, se debe mantener esta recomendación a largo plazo, incluso después de la resolución de los signos clínicos.
¿La actividad física tiene algún papel en el tratamiento?	Resulta realmente difícil controlar la actividad física de un gato. No obstante, es recomendable que el gato realice actividad física de forma regular, para que el aporte y el gasto de energía se pueda ajustar a la dieta y al tratamiento con insulina.
¿El alimento de un gato diabético debe ser alto en fibras alimentarias?	Tradicionalmente, las dietas altas en fibras se han recomendado para los gatos diabéticos. Sin embargo, el factor más importante no parece ser la concentración elevada de fibras. Las dietas altas en proteínas y bajas en carbohidratos parecen ser muy eficaces. Actualmente aún no existe la certeza de que las fibras ejerzan un efecto positivo complementario. En cualquier caso, no obstante, la baja densidad energética de las dietas altas en fibras facilita el control de peso.
¿Qué se necesita para que los gatos diabéticos alcancen su peso corporal óptimo?	La mayoría de los gatos diabéticos padecen obesidad. Por lo tanto, un objetivo es reducir el peso corporal hasta alcanzar el óptimo. La reducción del 1,5% del peso semanal parece una meta razonable (véase el capítulo 1). Cuando se administra a los gatos un alimento alto en proteínas, pierden masa grasa pero conservan su masa magra.
¿Es posible prevenir la diabetes mellitus?	La prevención de la obesidad parece el factor más importante para disminuir el riesgo de diabetes. Esto es especialmente importante en los gatos castrados, ya que suelen comer más de lo normal y gastan menos energía. El riesgo de obesidad es de 3 a 4 veces más elevado en los gatos castrados y el riesgo de diabetes es 4 veces mayor en los gatos obesos.

Referencias

- Ahima RS. Central actions of adipocyte hormones. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 307-313.
- Alt N. The effect of feeding time on the quality of metabolic control, day-to-day variability of blood glucose curves and evaluation of IGF-1 levels in cats with diabetes mellitus. Dissertation, University of Zurich, 2006.
- Alt N, Kley S, Tschuor F, et al. Evaluation of IGF-1 levels in cats with transient and permanent diabetes mellitus. *Res Vet Sci* 2007; 83: 331-335.
- Appleton DJ, Rand JS, Sunvold GD. Plasma leptin concentrations in cats: reference range, effect of weight gain and relationship with adiposity as measured by dual energy X-ray absorptiometry. *J Fel Med Surg* 2000; 2: 191-199.
- Appleton DJ, Rand JS, Priest J, et al. Determination of reference values for glucose tolerance, insulin tolerance, and insulin sensitivity tests in clinically normal cats. *Am J Vet Res* 2001a; 62: 630-636.
- Appleton DJ, Rand JS, Sunvold GD. Insulin sensitivity decreases with obesity, and lean cats with low insulin sensitivity are at greatest risk of glucose intolerance with weight gain. *J Fel Med Surg* 2001b; 3: 211-228.
- Bailiff NL, Nelson RW, Feldman EC, et al. Frequency and risk factors for urinary tract infection in cats with diabetes mellitus. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 850-855.
- Banks WA, Farr SA, Morley JE. The effects of high fat diets on the blood-brain barrier transport of leptin: failure or adaptation? *Physiol Behav* 2006; 88: 244-248.
- Baral RM, Rand JS, Catt MJ. Prevalence of feline diabetes mellitus in a feline private practice. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 433.
- Barroso I. Genetics of type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 517-535.
- Bennett N, Greco DS, Peterson ME, et al. Comparison of low carbohydrate-low fiber diet and a moderate carbohydrate-high fiber diet in the management of feline diabetes mellitus. *J Fel Med Surg* 2006; 8: 73-84.
- Biourge V, Nelson RW, Feldman EC, et al. Effect of weight gain and subsequent weight loss on glucose tolerance and insulin response in healthy cats. *J Vet Intern Med* 1997; 11: 86-91.
- Biourge VC. Feline diabetes mellitus: nutritional management. *Waltham Focus* 2005; 15: 36-40.
- Brennan CL, Hoenig M, Ferguson DC. GLUT4 but not GLUT1 expression decreases early in the development of feline obesity. *Domest Anim Endocrinol* 2004; 26: 291-301.
- Butler AE, Janson J, Soeller WC, et al. Increased beta-cell apoptosis prevents adaptive increase in beta-cell mass in mouse model of type 2 diabetes: evidence for role of islet amyloid formation rather than direct action of amyloid. *Diabetes* 2003; 52: 2304-14.
- Chan DL, Freeman LM, Rozanski EA, et al. Alterations in carbohydrate metabolism in critically ill cats. *J Vet Emerg Crit Care* 2006; 16: S7-S13.
- Cooper GJS. Amylin compared with calcitonin-gene related peptide: structure, biology and relevance to metabolic disease. *Endocr Rev* 1994; 15: 163-201.
- Crenshaw KL, Peterson ME, Heeb LA, et al. Serum fructosamine concentration as an index of glycemia in cats with diabetes mellitus and stress hyperglycemia. *J Vet Intern Med* 1996; 10: 360-364.
- Diez M, Nguyen P. The epidemiology of canine and feline obesity. *Waltham Focus* 2006; 16: 2-8.
- Dohan FC, Lukens FDW. Experimental diabetes produced by the administration of glucose. *Endocrinol* 1948; 42: 244-262.
- Donath MY, Ehses JA, Maedler K, et al. Mechanisms of beta-cell death in type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54 suppl. 2: S108-S113.
- Drucker DJ. Minireview: the glucagon-like peptides. *Endocrinol* 2001; 142: 521-527.
- Edelman SV, Weyer C. Unresolved challenges with insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes: potential benefit of replacing amylin, a second beta-cell hormone. *Diab Technol Therapeut* 2002; 4: 175-189.
- Elliott DA, Nelson RW, Reusch CE, et al. Comparison of serum fructosamine and blood glycosylated hemoglobin concentrations for assessment of glycemic control in cats with diabetes mellitus. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 214: 1794-1798.
- Feldhahn JR, Rand JS, Martin G. Insulin sensitivity in normal and diabetic cats. *J Fel Med Surg* 1999; 1: 107-115.
- Feldman EC, Nelson RW, Feldman MS. Intensive 50-week evaluation of glipizide administration in 50 cats with previously untreated diabetes mellitus. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 210: 772-777.
- Feldman EC, Nelson RW. Feline diabetes mellitus. In: Feldman EC, Nelson RW, eds. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3rd ed. St. Louis: Saunders, 2004; 539-579.
- Feldman MJ, Stanton CA, Banks LL, et al. Effects of neutering on bodyweight, metabolic rate and glucose tolerance of domestic cats. *Res Vet Sci* 1997; 62: 131-136.
- Finco DR, Brown SA, Brown CA, et al. Protein and calorie effects on progression of induced chronic renal failure in cats. *Am J Vet Res* 1998; 59: 575-82.
- Fineman M, Weyer C, Maggs DG, et al. The human amylin analog, pramlintide, reduces postprandial hyperglucagonemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 2002; 34: 504-508.
- Franconi F, Loizzo A, Ghirlanda G, et al. Taurine supplementation and diabetes mellitus. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 32-36.
- Frank G, Anderson W, Pazak H, et al. Use of high-protein diet in the management of feline diabetes mellitus. *Vet Therapeut* 2001; 2: 238-245.
- Furrer D, Tschuor F, Reusch C, et al. Effect of amylin on plasma concentrations of glucose, insulin and glucagon in an arginine stimulation and meal response test in cats, in: *Proceedings ECVIM Forum* 2005.
- German AJ. The growing problem of obesity in dogs and cats. *J Nutr* 2006; 136: 1940S-1946S.
- Goossens MMC, Nelson RW, Feldman EC, et al. Response to insulin treatment and survival in 104 cats with diabetes mellitus (1985-1995). *J Vet Intern Med* 1998; 12: 1-6.
- Harper EJ, Stack DM, Watson TDG, et al. Effects of feeding regimens on bodyweight, composition and condition score in cats following ovariohysterectomy. *J Small Anim Pract* 2001; 42: 433-438.
- Henson MS, O'Brien TD. Feline models of type 2 diabetes mellitus. *ILAR J* 2006; 47: 234-242.
- Hoenig M. Comparative aspects of diabetes mellitus in dogs and cats. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 197: 221-229.

- Hoening M. The cat as a model for human nutrition and disease. *Curr Opin Nutr Metab Care* 2006a; 9: 584-588.
- Hoening M. Unique aspects of metabolism in obese cats, in *Proceedings. 24th ACVIM Forum 2006b*; 432.
- Hoening M, Alexander S, Holson J, et al. Influence of glucose dosage on interpretation of intravenous glucose tolerance tests in lean and obese cats. *J Vet Intern Med* 2002; 16: 529-532.
- Hoening M, Caffall ZF, McGraw RA, et al. Cloning, expression and purification of feline proinsulin. *Domest Anim Endocrinol* 2006a; 30: 28-37.
- Hoening M, Ferguson DC. Effect of darglitazone on glucose clearance and lipid metabolism in obese cats. *Am J Vet Res* 2003; 64: 1409-1413.
- Hoening M, Ferguson DC. Effects of neutering on hormonal concentrations and energy requirements in male and female cats. *Am J Vet Res* 2002; 63: 634-639.
- Hoening M, Ferguson DC. Impairment of glucose tolerance in hyperthyroid cats. *J Endocrinol* 1989; 121: 249-251.
- Hoening M, Hall G, Ferguson D, et al. A feline model of experimentally induced islet amyloidosis. *Am J Pathol* 2000; 157: 2143-2150.
- Hoening M, McGoldrick JB, deBeer M, et al. Activity and tissue-specific expression of lipases and tumor-necrosis factor alpha in lean and obese cats. *Domest Anim Endocrinol* 2006b; 30: 333-344.
- Hoening M, Thomaseth K, Brandao J, et al. Assessment and mathematical modeling of glucose turnover and insulin sensitivity in lean and obese cats. *Domest Anim Endocrinol* 2006c; 31: 373-389.
- Hoening M, Thomaseth K, Waldron M, et al. Fatty acid turnover, substrate oxidation, and heat production in lean and obese cats during the euglycemic hyperinsulinemic clamp. *Domest Anim Endocrinol* 2007b; 32: 39-338.
- Hoening M, Thomaseth K, Waldron M, et al. 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* 2007a; 292: R227-R234.
- Höppener JWM, Nieuwenhuis MG, Vroom TM, et al. Role of islet amyloid in type 2 diabetes mellitus: consequence or cause? *Mol Cell Endocrinol* 2002; 197: 205-212.
- Jin Y, Lin D. Fungal urinary tract infections in the dog and cat: a retrospective study (2001-2004). *J Am Anim Hosp Assoc* 2005; 41: 373-381.
- Johnson KH, Hayden DW, O'Brien TD, et al. Spontaneous diabetes mellitus - islet amyloid complex in adult cats. *Am J Pathol* 1986; 125: 416-419.
- Johnson KH, O'Brien TD, Betsholtz C, et al. Islet amyloid, islet-amyloid polypeptide and diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1989; 321, 513-518.
- Kanchuk ML, Backus RC, Calvert CC, et al. 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: 1730S-1732S.
- Kanchuk ML, Backus RC, Calvert CC, et al. Weight gain in gonadectomized normal and lipoprotein lipase-deficient male domestic cats results from increased food intake and not decreased energy expenditure. *J Nutr* 2003; 133: 1866-1874.
- Kaneko JJ, Kawamoto M, Heusner AA, et al. Evaluation of serum fructosamine concentration as an index of blood glucose control in cats with diabetes mellitus. *Am J Vet Res* 1992; 53: 1797-1801.
- Kettelhut IC, Foss MC, Migliorini RH. Glucose homeostasis in a carnivorous animal (cat) and in rats fed a high-protein diet. *Am J Physiol* 1980; 239: R437-R444.
- Kienzle E. Blood sugar levels and renal sugar excretion after the intake of high carbohydrate diets in cats. *J Nutr* 1994; 124: 2563S-2567S.
- Kitamura T, Yasuda J, Hashimoto A. Acute insulin response to intravenous arginine in nonobese healthy cats. *J Vet Intern Med* 1999; 13: 549-556.
- Konarkowska B, Aitken J, Kistler J, et al. The aggregation potential of human amylin determines its cytotoxicity towards islet beta-cells. *FEBS J* 2006; 273: 3614-3624.
- Laluha P, Gerber B, Luluhova D, et al. Stress hyperglycemia in sick cats: a retrospective study over 4 years. *Schweiz Arch Tierheilk* 2004; 146: 375-383.
- Lazar MA. How obesity causes diabetes: not a tall tale. *Science* 2005; 307: 373-375.
- Lederer R, Rand JS, Hughes IP, et al. Chronic or recurring medical problems, dental disease, repeated corticosteroid treatment, and lower physical activity are associated with diabetes in burmese cats. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 433.
- Leray V, Siliart B, Dumon H, et al. Protein intake does not affect insulin sensitivity in normal weight cats. *J Nutr* 2006; 136:2028S-2030S.
- Link KRJ, Rand JS. Reference values for glucose tolerance and glucose tolerance status in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213: 492-496.
- Ludvik B, Lell B, Hartter E, et al. Decrease of stimulated amylin release precedes impairment of insulin secretion in type II diabetes. *Diabetes* 1991; 40: 1615-1619.
- Lund EM, Armstrong PJ, Kirk CA, et al. Prevalence and risk factors for obesity in adult cats from private US veterinary practices. *Intern J Appl Res Vet Med* 2005; 3: 88-96
- Lutz TA, Ainscow J, Rand JS. Frequency of pancreatic amyloid deposition in cats from south-eastern Queensland. *Aus Vet J* 1994; 71: 254-256.
- Lutz TA, Rand JS. Pathogenesis of feline diabetes mellitus. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1995; 25: 527-552.
- Lutz TA, Rand JS, Ryan E. Fructosamine concentrations in hyperglycemic cats. *Can Vet J* 1995 ; 36 : 155-159.
- Lutz TA, Rand JS. Plasma amylin and insulin concentrations in normoglycemic and hyperglycemic cats. *Can Vet J* 1996 ; 37 : 27-34.
- Lutz TA, Rand JS. Detection of amyloid deposition in various regions of the feline pancreas by different staining techniques. *J Comp Pathol* 1997; 116: 157-170.
- Lutz TA. The pancreatic hormone amylin as a centrally acting satiating hormone. *Curr Drug Targets* 2005; 6: 181-189.
- Ma Z, Westermarck GT, Johnson KH, et al. Quantitative immunohistochemical analysis of islet amyloid polypeptide (IAPP) in normal, impaired glucose tolerant, and diabetic cats. *Amyloid* 1998; 5: 255-261.
- Malecki MT. Genetics of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 68 suppl. 1 : S10-S21.
- Marshall RD, Rand JS. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of once versus twice daily administration of insulin glargine in normal cats. *J Vet Intern Med* 2002; 16: 373.

- Marshall RD, Rand JS. Insulin glargine and a high protein-low carbohydrate diet are associated with high remission rates in newly diagnosed diabetic cats. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 401.
- Martin GJW, Rand JS. Food intake and blood glucose in normal and diabetic cats fed ad libitum. *J Fel Med Surg* 1999; 1: 241-251.
- Martin L, Siliart B, Dumon H, et al. Leptin, body fat content and energy expenditure in intact and gonadectomized adult cats: a preliminary study. *J Anim Physiol Anim Nutr* 2001; 85: 195-199.
- Martin L, Siliart B. Hormonal consequences of neutering in cats. *Waltham Focus* 2005; 15: 32-35.
- Matveyenko AV, Butler PC. Beta-cell deficit due to increased apoptosis in the human islet amyloid polypeptide transgenic (HIP) rat recapitulates the metabolic defects present in type 2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 2106-2114.
- Matveyenko AV, Butler PC. Islet amyloid polypeptide (IAPP) transgenic rodents as models for type 2 diabetes. *ILAR J* 2006; 47: 225-233.
- Mazzaferro EM, Greco DS, Turner AS, et al. Treatment of feline diabetes mellitus using an alpha-glucosidase inhibitor and a low-carbohydrate diet. *J Fel Med Surg* 2003; 5: 183-189.
- McCann TM, Simpson KE, Sham DJ, et al. Feline diabetes mellitus in the UK: the prevalence within an insured cat population and a questionnaire-based putative risk factor analysis. *J Fel Med Surg* 2007; 9: 289-299.
- Meurs KM, Fox PR, Miller MW, et al. Plasma concentrations of tumor necrosis factor-alpha in cats with congestive heart failure. *Am J Vet Res* 2002; 63: 640-642.
- Mexas AM, Hess RS, Hawkins EC, et al. Pulmonary lesions in cats with diabetes mellitus. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 47-51.
- Michel KE, Bader A, Shofer FS, et al. Impact of time-limited feeding and dietary carbohydrate content on weight loss in group-housed cats. *J Fel Med Surg* 2005; 7: 349-355.
- Mizisin AP, Nelson RW, Sturges BK, et al. Comparable myelinated nerve pathology in feline and human diabetes mellitus. *Acta Neuropathol* 2007; 113: 431-442.
- Muff R, Born W, Lutz TA, et al. Biological importance of the peptides of the calcitonin family as revealed by disruption and transfer of corresponding genes. *Peptides* 2004; 25: 2027-2038.
- Nakayama H, Uchida K, Ono K, et al. Pathological observation of six cases of feline diabetes mellitus. *Jpn J Vet Sci* 1990; 52: 819-825.
- Nelson RW, Himsel CA, Feldman EC, et al. Glucose tolerance and insulin response in normal-weight and obese cats. *Am J Vet Res* 1990; 51: 1357-1362.
- Nelson RW, Feldman EC, Ford SL, et al. Effect of an orally administered sulfonylurea, glipizide, for treatment of diabetes mellitus in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1993; 203: 821-827.
- Nelson RW, Griffey SM, Feldman EC, et al. Transient clinical diabetes mellitus in cats: 10 cases (1989-1991). *J Vet Intern Med* 1999; 13: 28-35.
- Nelson RW, Scott-Moncrieff JC, Feldman EC, et al. Effect of dietary insoluble fiber on control of glycemia in cats with naturally acquired diabetes mellitus. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 216: 1082-1088.
- Nelson RW, Spann D, Elliott DA, et al. Evaluation of the oral antihyperglycemic drug metformin in normal and diabetic cats. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 18-24.
- Nelson RW. Diabetes mellitus. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6th ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2005; 1563-1591.
- Nguyen P, Leray V, Dumon H, et al. High protein intake affects lean body mass but not energy expenditure in nonobese neutered cats. *J Nutr* 2004a; 134 suppl.: 2084S-2086S.
- Nguyen P, Dumon HJ, Siliart BS, et al. Effects of dietary fat and energy on body weight and composition after gonadectomy in cats. *Am J Vet Res* 2004b; 65: 1708-1713.
- O'Brien TD, Hayden DW, Johnson KH, et al. High dose intravenous glucose tolerance test and serum insulin and glucagon levels in diabetic and non-diabetic cats: relationships to insular amyloidosis. *Vet Pathol* 1985; 22: 250-261.
- O'Brien TD, Westermarck P, Johnson KH. Islet amyloid polypeptide and insulin secretion from isolated perfused pancreas of fed, fasted, glucose-treated and dexamethasone treated rats. *Diabetes* 1991; 40: 1701-1706.
- O'Brien TD. Pathogenesis of feline diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 197: 213-219.
- Pancieria DL, Thomas CB, Eicker SW, et al. Epizootiologic patterns of diabetes mellitus in cats: 333 cases (1980-1986). *J Am Vet Med Assoc* 1990; 197: 1504-1508.
- Petrus DJ, Jackson MW, Kemnitz JW, et al. Assessing insulin sensitivity in the cat: evaluation of the hyperinsulinemic euglycemic clamp and the minimal model analysis. *Res Vet Sci* 1998; 65: 179-181.
- Plier ML, Grindem CB, MacWilliams PS, et al. Serum fructosamine concentration in nondiabetic and diabetic cats. *Vet Clin Pathol* 1998; 27: 34-39.
- Prahl A, Glickman L, Guptill L, et al. Time trends and risk factors for diabetes mellitus in cats. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 434.
- Prahl A, Guptill L, Glickman NW, et al. Time trends and risk factors for diabetes mellitus in cats presented to veterinary teaching hospitals. *J Fel Med Surg* 2007, 9(5): 351-358.
- Prentki M, Joly E, El-Assad W, et al. Malonyl-CoA signaling, lipid partitioning, and glucolipotoxicity. *Diabetes* 2002; 51 suppl. 3: S405-S413.
- Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2006; 116: 1802-1812.
- Rand JS, Bobbermien LM, Hendrikz JK, et al. Over representation of Burmese cats with diabetes mellitus. *Aust Vet J*. 1997; 75: 402-405.
- Rand JS, Fleeman LM, Farrow HA, et al. Canine and feline diabetes mellitus: nature or nurture? *J Nutr* 2004; 134 suppl.: 2072S-2080S.
- Rand JS, Marshall RD. Diabetes mellitus in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2005; 35: 211-224.
- Rand J. Editorial: Glargine, a new long-acting insulin analog for diabetic cats. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 219-220.
- Randle PJ. Regulatory interactions between lipids and glucides: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab Rev* 1998; 14: 263-283.
- Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *An Rev Nutr* 2005; 25: 391-406.

- Reusch CE, Liehs MR, Hoyer M, et al. Fructosamine. A new parameter for diagnosis et metabolic control in diabetic dogs and cats. *J Vet Intern Med* 1993; 7: 177-182.
- Reusch CE, Haberer B. Evaluation of fructosamine in dogs and cats with hypo- or hyperproteinaemia, azotaemia, hyperlipidaemia and hyperbilirubinaemia. *Vet Rec* 2001; 148: 370-376.
- Reusch CE, Kley S, Casella M, et al. Measurements of growth hormone and insulin-like growth factor 1 in cats with diabetes mellitus. *Vet Rec* 2006a; 158: 195-200.
- Reusch CE, Tschuor F, Kley S, et al. Diabetes mellitus in the cat: a review. *Schweiz Arch Tierheilk* 2006b; 148: 130-138.
- Richter M, Guscetti F, Spiess B. Aldose reductase activity and glucose-related opacities in incubated lenses from dogs et cats. *Am J Vet Res* 2002; 63: 1591-1597.
- Rogers QR, Morris JG, Freedland RA. Lack of hepatic enzymatic adaptation to low and high levels of dietary protein in the adult cat. *Enzyme* 1977; 22: 348-356.
- Root MV, Johnston SD, Olson PN. Effect of prepuberal and postpuberal gonadectomy on heat production measured by indirect calorimetry in male and female domestic cats. *Am J Vet Res* 1996; 57: 371-374.
- Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990; 13: 610-630.
- Scarlett JM, Donoghue S, Saidla J. Overweight cats: prevalence and risk factors. *Int J Obes* 1994; 18 suppl. 1: S22-S28.
- Scarlett JM, Donoghue S. Associations between body condition and disease in cats. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 212: 1725-1731.
- Schermerhorn T. Clinical aspects of feline hepatic glucose metabolism, in: *Proceedings 23rd ACVIM Forum* 2005; 556-558.
- Schermerhorn T. Pancreatic glucose sensing in dogs and cats, in: *Proceedings 24th ACVIM Forum* 2006; 433-435.
- Schuit FC, Huypens P, Heimberg H, et al. Glucose sensing in pancreatic beta-cells. *Diabetes* 2001; 50: 1-11.
- Slingerland LI, Robben JH, vanHaeften TW, et al. Insulin sensitivity and beta-cell function in healthy cats: assessment with the use of the hyperglycemic glucose clamp. *Horm Metab Res* 2007; 39: 341-346.
- Szabo J, Ibrahim WH, Sunvold GD, et al. Influence of dietary protein and lipid on weight loss in obese ovariohysterectomized cats. *Am J Vet Res* 2000; 61: 559-565.
- Takeguchi A, Urabe S, Tanaka A, et al. Activities of enzymes in some types of peripheral leucocytes may reflect the differences in nutrient metabolism between dogs and cats. *Res Vet Sci* 2005; 78: 21-24.
- Tanaka A, Inoue A, Takeguchi A, et al. Comparison of expression of glucokinase gene and activities of enzymes related to glucose metabolism in livers between dogs and cats. *Vet Res Commun* 2005; 29: 477-485.
- Thoresen SI, Bredal WP. Clinical usefulness of fructosamine measurements in diagnosing and monitoring feline diabetes mellitus. *J Small Anim Pract* 1996; 37: 64-68.
- Tschuor F, Furrer D, Kaufmann, et al. Intravenous arginine stimulation test in cats with transient et non-transient diabetes mellitus, in: *Proceedings 24th ACVIM Forum* 2006.
- Washizu T, Kuramoto E, Abe M, et al. A comparison of the activities of certain enzymes related to energy metabolism in leukocytes in dogs and cats. *Vet Res Commun* 1998; 22: 187-192.
- Washizu T, Tanaka A, Sako T, et al. Comparison of the activities of enzymes related to glycolysis and gluconeogenesis in the liver of dogs et cats. *Res Vet Sci* 1999; 67: 205-206.
- Weaver KE, Rozanski EA, Mahony OM, et al. Use of glargine and lente insulins in cats with diabetes mellitus. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 234-238.
- Westermarck P, Wernstedt C, O'Brien TD, et al. Islet amyloid in type 2 human diabetes mellitus and adult diabetic cats contains a novel putative polypeptide hormone. *Am J Pathol* 1987; 127: 414-417.
- Wilkins C, Long RC, Waldron M, et al. Assessment of the influence of fatty acids on indices of insulin sensitivity and myocellular lipid content by use of magnetic resonance spectroscopy in cats. *Am J Vet Res* 2004; 65: 1090-1099.
- Williams DL, Heath MF. Prevalence of feline cataract: results of a cross-sectional study of 2000 normal animals, 50 cats with diabetes and one hundred cats following dehydrational crises. *Vet Ophthal* 2006; 9: 341-349.
- Yano BL, Hayden DW, Johnson KH. Feline insular amyloid. Ultrastructural evidence for intracellular formation by nonendocrine cells. *Lab Invest* 1981; 45: 149-56.
- Zini E, Linscheid P, Franchini M, et al. Expression of genes involved in glucose metabolism in non-diabetic diseased cats. *Proceedings European College of Veterinary Internal Medicine* 2006.

Centrándonos en: La arginina

La arginina es un aminoácido esencial para el gato que interviene en la síntesis de numerosas proteínas. También desempeña funciones esenciales:

- es un intermediario obligatorio para la síntesis de la urea
- es el precursor de la síntesis del óxido nítrico y de aminos biogénicas
- por último, estimula la secreción de varias hormonas como insulina, glucagón y gastrina.

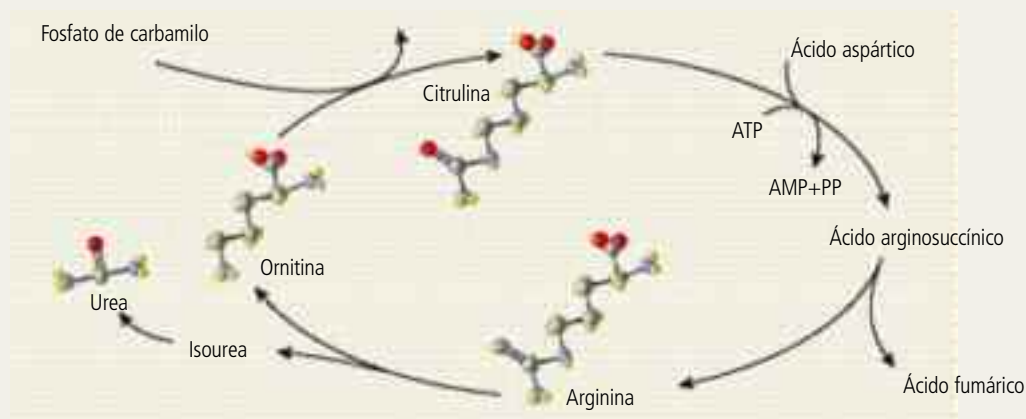
Consecuencias de la deficiencia de arginina

Es evidente que para el crecimiento de un gatito es indispensable el aporte suficiente de arginina en su alimentación, pero también debemos recordar que el gato adulto es extremadamente sensible a la deficiencia de arginina, incluso leve. Cuando la dieta es alta en aminoácidos, pero sin arginina, se presentan signos de intoxicación amoniacal entre 1 y 3 horas tras su consumo. Estos signos son: tialismo, vómitos,

ataxia, hiperestesia y trastornos nerviosos (Morris y Rogers, 1978). En determinadas condiciones, esta intoxicación puede ser mortal.

La intensa dependencia de arginina puede explicarse por la gran adaptación del gato a una dieta carnívora, ya que la arginina es ciertamente abundante en las proteínas de origen animal. Por otra parte, aunque la ornitina y la citrulina son posibles precursores de la arginina en otros mamíferos, la tasa de conversión en el gato es demasiado reducida para cubrir sus necesidades de arginina.

ESQUEMA DE LA SÍNTESIS DE UREA



En el gato, la arginina es indispensable para la síntesis de la urea.

Aportes de arginina recomendados en los gatos

Para el gato adulto, las recomendaciones de la NRC (2006) son de un contenido mínimo del 0,77% MS (para una EM de 4.000 kcal/kg), o de 1,93 g/1.000 kcal. Cuanto más alta sea la dieta en proteínas, más debe aumentarse proporcionalmente la concentración de arginina (+ 0,02 g de arginina, por cada g de proteínas superior al nivel mínimo de 20%).

La arginina, un promotor de la secreción de insulina

En los gatos, los aminoácidos y, sobre todo, la arginina, estimulan considerablemente la secreción pancreática de insulina (Curry y col., 1982). La arginina provoca una despolarización directa de la membrana de las células β , del páncreas e induce un flujo de iones de calcio.

Esta estimulación se mantiene incluso cuando hay glucotoxicidad. En caso de hiperglucemia crónica, la

secreción de insulina como respuesta a la arginina es la normal o está aumentada, mientras que la secreción de insulina en respuesta a la glucosa disminuye (Kitamura y col., 1999).

Estas observaciones podrían explicar la importancia de las dietas altas en proteínas para los gatos diabéticos. Una dieta alta en arginina (> 7 g/1.000 kcal) contribuye a estimular la secreción de insulina y favorece la remisión de la enfermedad.



© C. Hemming/Diffomedia/Birmese

La diabetes mellitus se observa con mayor frecuencia en gatos mayores, especialmente entre los 10 y 12 años.

Diabetes

Factores de riesgo de diabetes mellitus en gatos

Las enfermedades endocrinas se están convirtiendo poco a poco en el nuevo reto de la medicina felina. Junto con el hipertiroidismo, la diabetes mellitus es una de las endocrinopatías más frecuentes en los gatos. Desde hace algunos años, el número de gatos obesos aumenta de forma constante en la población felina y la incidencia de casos de diabetes mellitus sigue la misma evolución.

La obesidad

La obesidad representa el principal factor de riesgo: es responsable de la disminución de la sensibilidad periférica a la insulina. La hiperinsulinemia compensatoria puede provocar un agotamiento de las células β del páncreas.

La edad

La enfermedad suele aparecer en individuos maduros con resistencia a la insulina (deficiencia en la acción periférica de la insulina) y un déficit de secreción de insulina. Se observa una mayor incidencia entre los 10 y 12 años de edad

El sexo

Los machos parecen tener un mayor riesgo de sufrir diabetes (en asociación con la obesidad).

Fármacos

Los glucocorticoides y progestágenos reducen la sensibilidad a la insulina.

Las enfermedades endocrinas

Por ejemplo, la acromegalia y el hiperadrenocorticismismo, aunque son enfermedades muy poco frecuentes en gatos.

Signos clínicos

La diabetes mellitus es una enfermedad heterogénea caracterizada por la marcada hiperglucemia como consecuencia de la secreción o acción anómala de la insulina. Por analogía con la observación en humana, la mayoría de los gatos parecen sufrir una diabetes tipo 2.

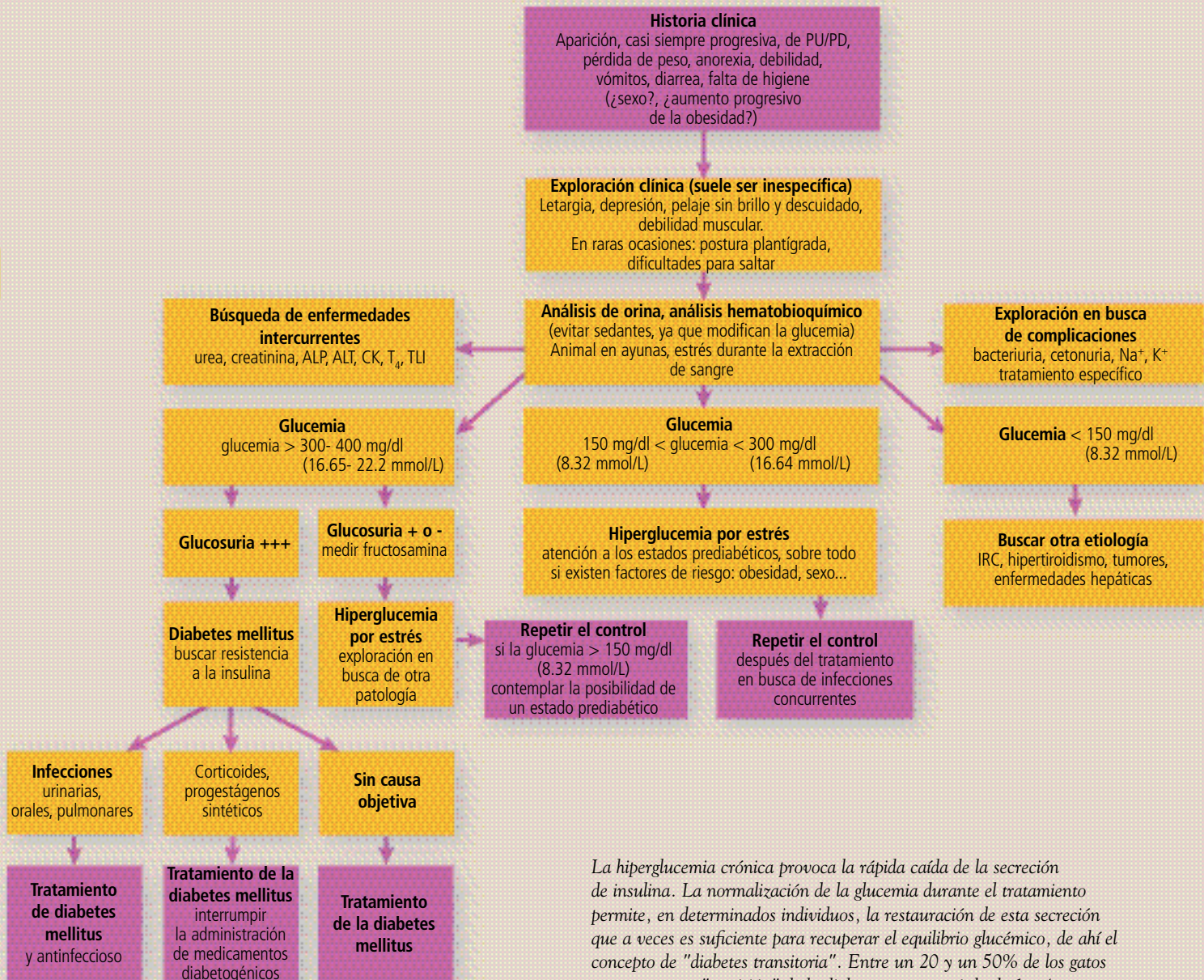
Los signos más frecuentes observados por los propietarios son:

- Poliuria y polidipsia
- Pérdida de peso en varias semanas
- Anorexia
- Debilidad, letargia
- Vómitos
- Polifagia

En ocasiones, la falta de aseo del gato y los trastornos locomotores, como dificultad para saltar, constituyen motivos de consulta. Todos estos signos suelen ser poco severos y se presentan muy progresivamente.

DIAGRAMA DE DECISIONES ANTE LA SOSPECHA DE DIABETES EN UN GATO

(Dr. Dominique Péchereau)



La hiperglucemia crónica provoca la rápida caída de la secreción de insulina. La normalización de la glucemia durante el tratamiento permite, en determinados individuos, la restauración de esta secreción que a veces es suficiente para recuperar el equilibrio glucémico, de ahí el concepto de "diabetes transitoria". Entre un 20 y un 50% de los gatos presentan una "remisión" de la diabetes en un período de 1 a 4 meses después del inicio del tratamiento. Por este motivo, y con el fin de salvaguardar lo máximo posible la función pancreática, la insulinoterapia es el tratamiento de elección inicial.

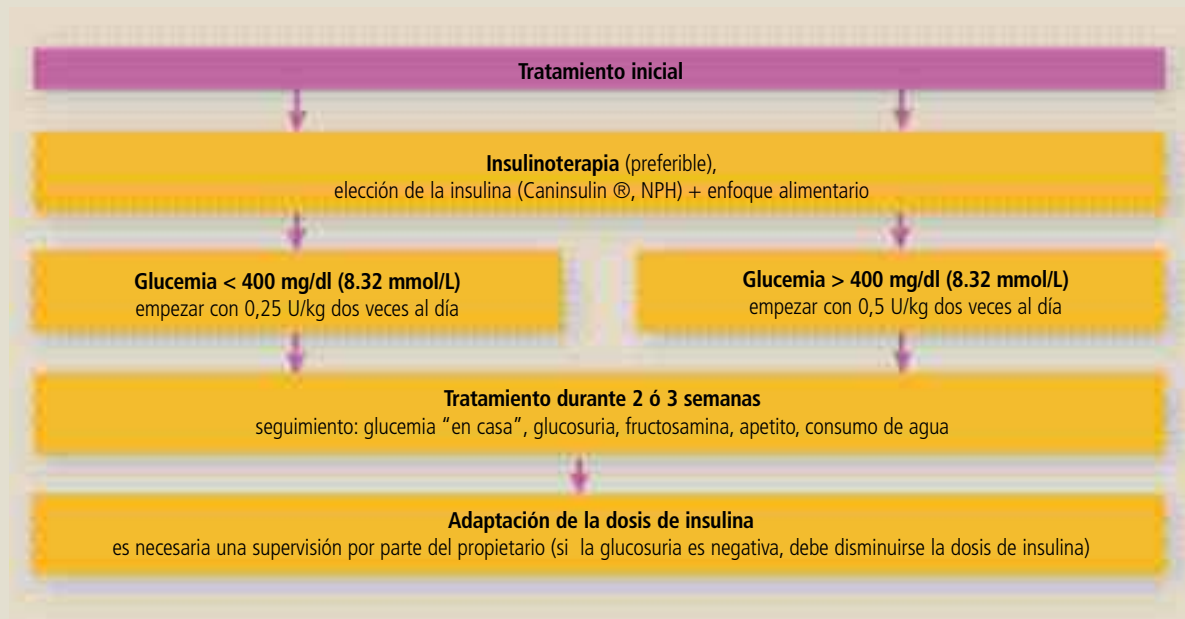
Referencias

Curry DL, Morris JG, Rogers QR, et al. Dynamics of insulin and glucagon secretion by the isolated perfused cat pancreas. *Com Biochem Physiol* 1982, 72A: 333-338.

Kitamura T, Yasuda J, Hashimoto A. Acute insulin response to intravenous arginine in non-obese healthy cats. *J Vet Intern Med* 1999, 13: 549-556.

Morris JG, Rogers QR. Ammonia intoxication in the near-adult cat as a result of a dietary deficiency in arginine. *Sci* 1978; 1999: 431-432.

Diabetes



Ritmo de la insulinoterapia

Dar preferencia a dos inyecciones diarias de insulina verificando la actividad de la insulina seleccionada

- No empezar nunca con más de 0,5 U/kg dos veces al día (por lo menos las dos primeras semanas).
- Asegurarse de la formación correcta del propietario, para facilitar la aplicación de un tratamiento eficaz: practicar la inyección, respetar la posología, establecer el punto de inyección, signos que deben ser controlados (concretamente los de la hipoglucemia).

Controlar el exceso de peso

Teniendo en cuenta que la obesidad es un factor de riesgo importante de resistencia a la insulina, es primordial proponer una dieta que respete los siguientes principios: moderada en energía y en grasas y alta en proteínas para mantener la condición corporal ideal y conservar la masa magra. La administración de complementos de L-carnitina es igualmente aconsejable para facilitar la utilización de los ácidos grasos y, por tanto, la pérdida de peso.

Seguimiento

Evolución de la glucemia

El propietario puede realizar por sí mismo el seguimiento de la glucemia gracias a un "glucómetro". El objetivo es mantener la glucemia entre 120 mg/dl y 160 mg/dl (6,66 y 8,88 mmol/l). Si desciende bruscamente por debajo de 120 mg/dl, es necesario disminuir la dosis de insulina.

Control de la cantidad de agua bebida
Es un parámetro muy fiable para detectar la polidipsia.

Control regular de la glucosuria
Es importante enseñar al propietario a utilizar adecuadamente una tira reactiva de orina y saber interpretar-

la. En los gatos, el umbral de la glucosa renal se sitúa entre los 200 y los 270 mg/dl de glucemia.

El seguimiento de la glucosuria suele permitir reducir la posología de la insulina durante una "diabetes transitoria". Si los resultados de la glucosuria son negativos durante varias muestras consecutivas, puede reducirse la dosis de insulina.

Concentraciones de la fructosamina y de la hemoglobina glicosilada

El análisis de estas variables simplifica el control por parte del propietario. La fructosamina debe mantenerse por debajo de los 500 µmol/l y la hemoglobina glicosilada por debajo del 3%.

Normas dietéticas

Reducir al mínimo la estimulación de las células β por parte de la glucosa

Las dietas muy altas en proteínas (> 45% de la materia seca o MS) y con un contenido moderado de carbohidratos (< 20% en MS) procedente de una fuente con un índice glucémico reducido, permiten limitar los picos de hiperglucemia posprandial. Estas dietas combaten la resistencia a la insulina. La presencia de fibras de *psillyum*, fibras solubles que retardan el vaciado gástrico y regulan el tránsito digestivo, es un factor igualmente positivo para ralentizar la asimilación de la glucosa.

Estimulación de la secreción endógena de insulina

Varios aminoácidos, en particular la arginina, son promotores de la secreción endógena de insulina en los gatos. Este hecho constituye un argumento a favor de la utilización de dietas hiperproteicas en gatos con diabetes mellitus.

Si se respetan estas normas dietéticas se podrá reducir la dosis de insulina e incluso lograr la remisión de la diabetes.