

# Metabolički poremećaji i upala u pretilih pasa, mačaka, konja i goveda



Andrea Tumpa\* i Renata Barić Rafaj

## Sažetak

Pretilost je jedan od najvećih zdravstvenih problema današnjice, kako u ljudi tako i u domaćenih životinja. Procjenjuje se kako je više od 50 % pasa, mačaka i konja pretilo. Pretilost je bolest sama po sebi te je ujedno uzrok i faktor rizika za razvoj mnogih drugih oboljenja kao što su kardio-pulmonarne bolesti, poremećaji lokomotornog sustava, kronične upale, dijabetes i metabolički sindrom. Pretilost utječe na životni vijek i kvalitetu života oboljelih životinja, a u ovom radu uspoređuju se razlike u metaboličkom odgovoru pasa, mačaka, konja i goveda. Cilj rada je prikazati i usporediti najučestalije metaboličke posljedice pretilosti (inzulinska rezistencija, dijabetes, metabolički sindrom i kronična upala). Adipozno tkivo najveći je endokrini organ, proizvodi mnoge različite molekule koje kontroliraju metabolizam, imuni odgovor, diferencijaciju i upalu. Glavni hormoni su adiponektin i leptin koji kontroliraju metabolizam masti i ugljikohidrata te su izravno povezani s razvojem inzulinske rezistencije i dijabetesa. Uspoređujući njihove koncentracije u promatranim životinjama može se zaključiti kako su vrijednosti leptina uvijek više u pretilih individua, dok su koncentracije adiponektina niže nego u zdravoj populaciji. Inzulinska rezistencija česta je u svih pretilih životinja, no meta-

bolizam različitih životinjskih vrsta reagira drugačije. Inzulinske rezistentne mačke s vremenom će razviti dijabetes, dok se u pasa i konja neće razviti. U goveda inzulinska rezistencija ne utječe na metabolizam masti, a zbog proizvodnje mlijeka koncentracije glukoze bit će u referentnom intervalu. Pretilost je glavni faktor rizika za razvoj dijabetesa, no samo će mačke razviti dijabetes tipa 2 koji je izravno povezan s pretilosti. Psi rijetko obolijevaju od dijabetesa, a u pravilu je to uvijek dijabetes tipa 1. U humanoj medicini velika se pozornost posvetila istraživanju metaboličkog sindroma, njegovim uzrocima i posljedicama. Posljednjih desetljeća slične su promjene i stanja uočene i u kućnih ljubimaca i farmskih životinja te su definirani metabolički sindromi nalik humanima. Mačke razvijaju sindrom najbliži humanom, samo bez dodatnog kardiološkog rizika. Psi pate od inzulinske rezistencije, hiperlipidemije i hiperglikemije, imaju blagu hipertenziju, a ponekad i strukturne promjene srca, no još uvijek nije moguće ustvrditi izravnu povezanost kardioloških promjena i pretilosti. Konji obolijevaju od prelaminitičkog metaboličkog sindroma gdje su prekomjerna težina i inzulinska rezistencija glavni uzroci laminitisa. Metabolički sindrom goveda (Fat cow syndrome) primijećen je u prekon-

Andrea TUMPA\*, mag. med. biochem., asistentica, (dopisni autor, e-mail: andrea\_tumpa@hotmail.com), dr. sc. Renata BARIĆ-RAFAJ, dipl. ing. med. biokem., redovita profesorica, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska

dicioniranih goveda tijekom peripartuma. Sindrom obuhvaća inzulinsku rezistenciju, ketozu i hepatičku lipidozu, promjene u imunom odgovoru te povećanu sklonost infekcijama. Adipozno tkivo sadrži adipocite i makrofage, tipove stanica koji mogu proizvoditi proupalne molekule. Povećanje adipoznog tkiva vodi do velike infiltracije makrofaga u rastuće tkivo, gdje uzrokuju upalu koja se može dokazati i procijeniti mjerenjem citokina i proteina. Zbog niskih

koncentracija proupalnih molekula i bez prikladnih analitičkih testova i dalje je teško definirati ulogu upale u pretilosti. Većina se znanstvenika slaže da su koncentracije markera upale, interleukin-6, tumor nekrotični faktor  $\alpha$  i C-reaktivni protein povišene u odnosu na zdrave pojedince normalne težine te definiraju pretilost kao kronično upalno stanje.

**Ključne riječi:** pas, mačka, konj, govedo, pretilost, metabolički sindrom

## Pretilost

Pretilost je patološko stanje nakupljanja prekomjerne količine masnog tkiva koje utječe na zdravstveno stanje organizma (Kopelman, 2000.).

Prekomjerna težina i pretilost jedan su od najvećih zdravstvenih problema današnjice, podjednako u ljudi i u životinja. U populaciji pasa i mačaka koji žive u razvijenim zemljama, učestalost pretilosti povećava se usporedno sa sve većom pretilosti ljudi. Trenutna procjena ukazuje da više od 55 % pasa i oko 55 % mačaka ima prekomjernu tjelesnu težinu ili je pretilo (Calabash, 2011., Laflamme, 2012., Sapowicz i sur., 2016.). Problemi s težinom uočeni su i u konja, prije svega u onih koji se koriste u rekreativne svrhe ili se drže kao ljubimci (Robin i sur., 2015.). Više studija iz različitih zemalja pratile su i analizirale pretilost konja te je procijenjeno da oko 40-50 % njih ima prekomjernu težinu ili je pretilo (Wyse i sur., 2008., Thatcher i sur., 2012.).

Za razliku od navedenih životinja-ljubimaca, u industrijskih goveda (prije svega mliječnih krava) rijetko se govori o pretilosti. Mliječne krave koje izlaze iz norme idealne težine definiraju se kao prekondicionirane (Body condition scoring indeks, BCS veći od 2,7/5). Sama prekondicioniranost ne predstavlja toliko problem ukoliko nije riječ o steonj kravi. Nakon teljenja se, zbog laktacije, energetske potrebe

goveda znatno povećavaju, dolazi do različitih metaboličkih promjena i naglog gubitka kilograma, koji je znatno veći ukoliko je govedo prekondicionirano. Ukoliko se povećane energetske potrebe pravovremeno ne zadovolje, goveda razvijaju različite metaboličke poremećaje (Grummer i sur., 2004., Fiore i sur., 2014., Folnožić i sur., 2015.).

Glavni uzrok pretilosti je čovjek i njegov odnos prema životinjama. U današnje vrijeme ljubimci (psi, mačke, konji) se personificiraju i sve više poistovjećuju s ljudima (Kienzle i Bergler, 2006., de Godoy i Swanson, 2013.). U želji da im bude što bolje, vlasnici često pretjeruju, i to ponajprije s hranom, raznim dodatcima prehrani, poslasticama i nagradama, nesvjesni dodatne energetske vrijednosti koju na taj način životinja dobiva (Bland i sur., 2009., Johnson i sur., 2009., Sapowicz i sur., 2016.). Uz užurbani ritam života, istim je životinjama pruženo znatno manje fizičke aktivnosti, manje igre, šetnji, istrčavanja, što zbog nedostatka vremena što zbog neznanja (Kienzle i Bergler, 2006., Bland i sur., 2009., de Godoy i Swanson, 2013.). Mnogi ljudi nisu svjesni koliko je točno fizičke aktivnosti potrebno za pojedinu vrstu, ali i pasminu unutar vrste (Loftus i Wakshlag, 2015.). Najbolji primjer su konji koji se drže kao ljubimci ili u rekreativne svrhe.

Često im se dnevna aktivnost svodi na svega sat ili dva laganog treninga iako su evolucijski predodređeni za višesatno trčanje ili teži fizički rad (vuča, oranje). Takav nesrazmjeran odnos unosa hrane i odrađene aktivnosti glavni je uzrok nakupljanja masti i debljanja (Johnson i sur., 2009.).

Osim toga, veliku ulogu igra i percepcija vlasnika. Većina vlasnika nije svjesna da im životinje imaju prekomjernu težinu, zadovoljni su i ponosni na krupnije primjerke. Pojava „ponosa“ na prekomjernu težinu, osobito je učestala u izložbenih i rasplodnih konja i goveda (Wyse i sur., 2008., Johnson i sur., 2009., Stephenson i sur., 2011.). Isto tako, vlasnici pretilih pasa i mačaka rijetko će klasificirati svojeg ljubimca kao pretilog, za njih su oni tek „nešto veći“ te ne smatraju da su potrebne promjene u načinu života, prehrani i aktivnosti (Kienzle i Bergler, 2006., Bland i sur., 2009.). Kriva percepcija i neprihvatanje objektivnog stanja dovode do daljnjeg debljanja te se u relativno kratkom razdoblju razvija pretilost, a posljedično se javljaju i problemi koje ona nosi.

## Posljedice pretilosti

Zajednički problem svih životinja s prekomjernom težinom i pretilosti je skraćeni životni vijek, a ovisno o vrsti, pretilost je i uzrok ili faktor rizika za različita patološka stanja (German, 2010.). Pretilost je praćena hipertenzijom, hiperlipidemijom i dislipidemijom, promjenama u osjetljivosti na inzulin, hiperglikemijom i mnogim drugim metaboličkim promjenama (Mottillo i sur., 2010., Clark i Hoenig, 2016.). Pretile životinje podložnije su velikom broju bolesti, prije svega inzulinskoj rezistenciji i dijabetesu, bolestima dišnog, kardiovaskularnog, lokomotornog i mokraćnog sustava, a povećana je i vjerojatnost neoplazija (German, 2010.).

Pretilost u pasa može prouzročiti bolesti mokraćnog i reproduktivnog sustava (Lekcharoensuk i sur., 2001., German, 2006.), a glavni je uzrok otežanog kretanja, bolova u zglobovima, displazije kukova, a s vremenom i osteoartritisa (German, 2006., Sanderson, 2012., Frye i sur., 2016.). Pretilost može pogoršati već postojeće bolesti respiratornog sustava, poput kroničnog bronhitisa, brahiocefaličnog sindroma i kolapsa dušnika, a može utjecati i na funkcionalnost pluća (Manens i sur., 2012., Chandler, 2016.).

Malo je objavljenih podataka koji bi izravno povezivali pretilost pasa i kardiovaskularna oboljenja. Poznato je, da unatoč hiperlipemiji, psi nemaju povećan rizik za nastanak arterioskleroze, vjerojatno zbog visokog udjela HDL kolesterola koji ima zaštitno djelovanje (Boynosky i Stokkin, 2014., Chandler, 2016.). Piantedosi i sur. (2016.) usporedili su kardiološke podatke 20 pretilih i zdravih pasa te uočili promjene u svega četiri parametra (od 19 ispitivanih), dok je hipertenzija bila prisutna u četiri pretila psa. Slične rezultate ranije je objavio Mehlman i sur. (2013.). U novijem istraživanju uočene su strukturne i funkcionalne promjene u radu srca, no s obzirom na mali broj uzoraka i velike razlike među njima, ne može se sa sigurnošću tvrditi da je pretilost uzrok tih promjena. Veliku ulogu u stanju i radu srca ima dob koja je i ovdje jedan od faktora koji su mogli utjecati na rezultate (Tropf i sur., 2017.).

U pretilih mačaka češće se javlja *diabetes mellitus* (DM) i metabolički sindrom (Hoenig i sur., 2007., Laflamme, 2012., Osto, 2015.). Kao i u pasa, pretilost je faktor rizika za razvoj bolesti mokraćnog i reproduktivnog sustava, uzrok je otežanog kretanja i bolesti lokomotornog sustava te dermatoloških bolesti (Lund 2005., German, 2006., Lafuente, 2011.). Pretilost u mačaka može utjecati i na respiratorni sustav te prouzročiti

promjene u respiratornim volumenima (Garcia-Guasch i sur., 2015.).

Pretilost u konja vodi razvoju prelaminitičkog metaboličkog sindroma i laminitisa, koji često završava eutanazijom (Geor i Frank, 2009., Geor i Harris, 2009., Frank i sur., 2010.).

Goveda koja su u trenutku teljenja prekondicionirana teže podnose metaboličke promjene i nedostatak povećanih energetske potreba, češće obolijevaju te im je zdravstveno stanje znatno ozbiljnije nego u goveda normalne tjelesne težine (Grummer i sur., 2004., Jaakson i sur., 2010., González i sur., 2011.). U tranzicijskom periodu, period od tri tjedna prije i tri tjedna nakon teljenja (Contreras i Sordillo, 2011.), goveda najčešće obolijevaju od skupa metaboličkih, probavnih, reproduktivnih i zaraznih bolesti koje su definirane kao metabolički sindrom goveda (engl. *Fat cow syndrom*, FCS) (Morrow, 1976.), a prekondicioniranost je glavni faktor rizika (Roche i sur., 2009.).

## Masno tkivo kao endokrini organ

Bijelo masno tkivo (WAT) prepoznato je kao važan sekretorni organ, izlučuje različite molekule, proteinske faktore, citokine i hormone, sa specifičnim djelovanjem na diferencijaciju stanica, remoduliranje tkiva, energetske metabolizam, imunosti odgovor i upalu. Izlučene molekule mogu imati endokrino, parakrino ili autokrino djelovanje, a neke od najbolje istraženih su leptin, adiponektin, rezistin, interleukin 6 (IL-6), tumor nekrotizirajući faktor  $\alpha$ , (TNF- $\alpha$ ), C-reaktivni protein (CRP), angiotenzinogen i aktivator inhibitora plazminogena tip 1 (PAI-1). Molekule izlučene iz adipocita, neovisno o mjestu i načinu djelovanja, nazivaju se jednim imenom – adipokini ili adipocitokini (Tilg i Moschen, 2006.).

Do danas je otkriveno više od stotinu adipokina u glodavaca i ljudi. Utjecaj

adipokina na metabolizam iznimno je velik, sudjeluju u regulaciji metabolizma glukoze (adiponektin i leptin), hemostaze, hematopoeze i angiogeneze (angiotenzinogen, PAI-1, faktor rasta živaca (NGF)) te imaju veliku ulogu u upalnim i imunološkim reakcijama (interleukin 6 i 10 (IL-6, IL-10), TNF- $\alpha$ , CRP, serumski amiloid A (SAA), haptoglobin) (German i sur., 2009., Radin i sur., 2009., Ryan i sur., 2009.). Pretjerano nakupljanje masnog tkiva dovodi do pojačanog (leptin, rezistin, CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ ) ili smanjenog (adiponektin) izlučivanja adipokina te posljedično do različitih stanja i poremećaja prouzročenih njihovim disbalansom. Smatra se kako je upravo endokrini funkcija adipocita glavna poveznica između pretilosti, inzulinske rezistencije (IR) i metaboličkog sindroma (Trayhurn, 2005., German i sur., 2010.). U većine vrsta životinja prekomjerna tjelesna masa povezana je s nizom poremećaja, od kojih su vrlo česti metabolički sindrom, IR, DM te razvoj kronične upale.

## Metabolički sindrom

Metabolički sindrom ili sindrom X, čini skupina metaboličkih poremećaja. Bolest je u ljudi definirana pojavom pretilosti, prije svega abdominalne, dislipidemije, hiperglikemije, IR te hipertenzije. Kriteriji za postavljanje dijagnoze su koncentracija triglicerida i HDL-kolesterola, koncentracija glukoze natašte, vrijednosti krvnog tlaka te abdominalna pretilost. Dijagnoza se postavlja prisustvom barem 3 od 5 kriterija, pri čemu je pretilost nužan kriterij za postavljanje dijagnoze. Metabolički sindrom je faktor rizika za razvoj DM i kardiovaskularnih bolesti u ljudi (Grundy i sur., 2004., Leroith, 2012.).

U pretilih mačaka, pasa, konja i goveda primijećene su slične metaboličke promjene te je u svakoj od

vrsta definiran sindrom nalik humanom metaboličkom sindromu. Sindrom najbliži humanom uočen je u mačaka. Mačke razvijaju metabolički sindrom s IR i DM, no za razliku od ljudi u njih se ne razvija hipertenzija te nije uočen povećani rizik za razvoj arterioskleroze i drugih kardiovaskularnih poremećaja (Hoenig, 2012., Osto, 2015., Chandler 2016.).

Pretili psi ne razvijaju pravi metabolički sindrom - u dijela oboljelih smanjuje se osjetljivost stanica na inzulin (Rand, 2004., Verkest i sur., 2011., Nelson, 2014.) ili se javljaju blaga hipertenzija i strukturne promjene srca (Chandler, 2016.). Zbog nedostatka podataka nije moguće ustvrditi kliničku značajnost tih promjena, kao niti činjenicu je li pretilost jedini uzrok i faktor rizika (Chandler, 2016., Piantadosi i sur., 2016., Tropsf i sur., 2017.).

Metabolički sindrom konja (engl. *Equine metabolic syndrome*, EMS) prema Johnson (2002.), ili prelaminitički metabolički sindrom (engl. *Prelaminitic metabolic syndrome*, PLMS), varijanta je metaboličkog sindroma u kojoj naglasak nije na pojavi DM već na pojavi laminitisa (Johnson, 2002., Treiber i sur., 2006.). Kao i u ljudi, definiran je IR, hiperinzulinemijom i hipertrigliceridemijom koji su uz pretilost glavni čimbenici rizika za razvoj laminitisa (Geor i Frank, 2009., Geor i Harris, 2009., Frank i sur., 2010.). Metabolički sindrom goveda nalikuje sindromima promatranih životinja. Goveda s metaboličkim sindromom sklonija su daljnjem obolijevanju (Morrow, 1976.), rezistentna su na inzulin (Holtenius i Holtenius, 2007., De Koster i sur., 2015.), promijenjene su im koncentracije citokina i adipokina (Ingvarsen i Boisc-lair, 2001., Lemor i sur., 2009., Mukesh i sur., 2010., Sadri i sur., 2010.), prisutno je proinflatorno stanje (Ametaj i sur., 2005., Bradford i sur., 2009.) te im je promijenjen imunološki odgovor organizma (Ohtsuka i sur., 2001., Lacetera i sur.,

2005., Sordillo i Aitken, 2009.). Glavna razlika, u odnosu na metaboličke sindrome drugih životinja, jest činjenica da se veliki dio glukoze izlučuje laktacijom te goveda ne razvijaju hiperglikemiju unatoč smanjenoj osjetljivosti na inzulin (Herdt, 2000.).

Jedna od posljedica metaboličkog sindroma u goveda je i masna jetra. Zbog povećane mobilizacije neesterificiranih masnih kiselina (NEFA), jetra ih pojačano metabolizira na tri načina: potpunom oksidacijom, ketogenezom i reesterifikacijom (Herdt, 2000., Drackley i sur., 2005.). Pojačana ketogeneza vodi do subkliničke, a s vremenom i kliničke ketoze (Duffield, 2000., Herdt, 2000., Drackley i sur., 2001.), dok pojačana reesterifikacija NEFA vodi do nakupljanja triglicerida u jetri, što pak dovodi do pojave hepatičke lipidoze, odnosno masne jetre (Herdt, 2000., Bobe i sur., 2004.). Akumulacija triglicerida u jetri povezana je s promjenama funkcionalnosti neutrofila (Zerbe i sur., 2000.) te tako masna jetra utječe i na imunosni odgovor goveda i čini ga podložnijim infektivnim bolestima (Bobe i sur., 2004.).

## Inzulinska rezistencija i dijabetes

Inzulinska rezistencija u pretilosti dokazana je u pasa, mačaka, konja i goveda (Kopelman, 2000., Hoenig i sur., 2007., Holtenius i Holtenius, 2007., German i sur., 2009.). Promjene u koncentracijama određenih citokina, odnosno adipokina, dovode do smanjene osjetljivosti stanica na inzulin. Povećane koncentracije TNF- $\alpha$  u pretilih pasa i mačaka direktno su povezane s IR (German i sur., 2009., Okada i sur., 2017.). On dvojako promovira rezistenciju, na razini adipocita (stimulira lipolizu), ali i na razini središnjeg sustava u hipotalamusu (Hotamisligil i sur., 1994., 1995., 1999.). Interleukin 6, koji također

izlučuju adipociti, mijenja hepatičke signalne putove inzulina te na taj način utječe na razvoj IR (Senn i sur., 2002.).

Adiponektin je glavni adipokin koji povećava osjetljivost stanica na inzulin, a njegove koncentracije variraju ovisno o stupnju pretilosti. Smanjenje koncentracije adiponektina pridonosi razvoju IR te posljedično i razvoju DM (Okada i sur., 2017.). Koncentracije adiponektina u mačaka i konja prate humani model – vrijednosti mu se smanjuju s porastom težine (Kearns i sur., 2006., Gordon i sur., 2007., Radin i sur., 2009., O'Connell, 2010.). Posljedično, pretile mačke i konji imaju znatno veću vjerojatnost razvoja IR, DM i metaboličkog sindroma (Okada i sur., 2017.). Rezultati istraživanja adiponektina u pasa su dvojaki. U dijelu istraživanja nije primijećena promjena koncentracija adiponektina, neovisno o stupnju pretilosti, vrijednosti su gotovo konstantne (Verkest i sur., 2011., Wakshlag i sur., 2011., Loftus i Wakshlag, 2015.). U drugim se istraživanjima navode promjene kao i u mačaka i ljudi, koncentracije adiponektina značajno su snižene u pretilih pojedinaca (Radin i sur., 2009., Ricci i Bevilacqua, 2012., Park i sur., 2015., Piantedosi i sur., 2016., Tropf i sur., 2017.).

U istraživanjima goveda nije dokazana povezanost koncentracije adiponektina uz dobitak ili gubitak masnog tkiva (Raddatz i sur., 2008.). Novija istraživanja potvrdila su trend koji je primijećen i u ostalih životinja. Dokazane su snižene koncentracije adiponektina u prekonicioniranih goveda te pad koncentracije adiponektina netom prije teljenja i u prvim tjednima laktacije (Locher i sur., 2015., Sauerwein i Häußler, 2016., De Koster i sur., 2017., Alharthi i sur., 2018.). Leptin, tzv. hormon sitosti, djeluje na smanjenje apetita te je odgovoran za pojačavanje učinaka inzulina, povećava transport glukoze u stanice i inhibira glukoneogenezu u jetri. Smatra se da je leptin jedan od ključnih faktora u kon-

troli stanične osjetljivosti na inzulin (Barzilai i sur., 1997., Harris, 2000., Ebihara i sur., 2001.). Za razliku od adiponektina, leptin u svih životinja reagira jednako na povećanje mase: koncentracije leptina pozitivno koreliraju s količinom masnog tkiva (Appleton i sur., 2000., Ingvarstsen i Boisclair, 2001., Kearns i sur., 2006., Radin i sur., 2009., Piantedosi i sur., 2016.). Povezanost koncentracije leptina i inzulinske osjetljivosti primijećena je u pretilih mačaka i konja gdje je smanjena osjetljivost na inzulin uvijek praćena hiperleptinemijom (Appleton i sur., 2002., Kearns i sur., 2006., Frank i sur., 2010., German, 2010., Hoenig, 2013.). Unatoč visokim koncentracijama leptina koje se izlučuju u pretilih jedinki, razvija se svojevrsna rezistencija te se njegov učinak smanjuje ili potpuno gubi, što pridonosi razvoju IR (Matsubara i sur., 2000., Appleton i sur., 2002.).

U mačaka s DM, primijećena je rezistencija na inzulin. Mačke su sklonije razvijanju oblika DM usporedivog s humanim DM tipa 2 te je pretilost, kao i u ljudi, glavni faktor rizika (Nelson, 1990., Panciera i sur., 1990., Feldhahn, 1999.). Uz pretilost, faktori rizika su i hiperglikemija i hiperlipidemija te se smatra kako se u mačaka razvija metabolički sindrom jednak kao i u ljudi (Hoenig i sur., 2007., Laflamme, 2012., Osto, 2015.).

Za razliku od mačaka psi ne razvijaju pravi metabolički sindrom. U pretilih pasa, unatoč visokim koncentracijama glukoze, kolesterola i triglicerida, nije dokazana predispozicija za razvoj DM i kardiovaskularnih bolesti (Verkest, 2014.). Psi su skloniji razvijanju DM koji nalikuje humanom DM tipa 1, koji nije ovisan o IR niti je debljina rizični faktor (Rand, 2004., Nelson i Reusch, 2014., Verkest, 2014.).

Pojava DM u konja veoma je rijetka, a uglavnom se javlja u starijih konja kao posljedica disfunkcije hipofiznog pars intermedia (PPID) (Durham i sur., 2009.), a ne pretilosti. Iako nije uočena

direktna korelacija između pretilih jedinki i razvoja DM (Johnson i sur., 2012.), pretilost je izravno povezana sa smanjenom osjetljivosti tkiva na inzulin i razvojem IR (Vick i sur., 2007., Kaczmarek i sur., 2016.). Inzulinska rezistencija glavni je faktor rizika za razvoj laminitisa (Huntington i sur., 2009., Johnson i sur., 2009., Kaczmarek i sur., 2016.).

Goveda razvijaju IR tijekom tranzicijskog perioda. Ona je oblik metaboličke adaptacije na povećane energetske potrebe organizma tijekom laktacije. Unatoč IR, koncentracije glukoze u krvi su unutar referentnog intervala jer se veliki dio glukoze utroši u procesu stvaranja mlijeka. Inzulinska rezistencija u goveda posebna je po tome što je inhibiran utjecaj inzulina na glukozu, no ne i na metabolizam masti i slobodnih masnih kiselina (Herdt, 2000., Sauerwein i Häußler, 2016., De Koster i sur., 2017., Alharthi i sur., 2018.).

## Upala

Masno tkivo, osim adipocita, sadrži i makrofage koji se nakupljaju tijekom povećavanja težine. Cirkulirajući monociti privučeni su faktorima MCP-1 (*macrophage chemotactic factor*) i MIF (*macrophage migration inhibitory factor*) što ih izlučuju adipociti te se iz cirkulacije usmjeravaju u masno tkivo gdje prelaze u makrofage. Nakupljeni makrofagi znatno utječu na upalne procese u samom masnom tkivu te potiču, pojačavaju i održavaju upalne reakcije komunikacijom s lokalnim adipocitima (Trayhurn, 2005., Tilg i Moschen, 2006.). Pretilost je stoga karakterizirana kroničnom sistemskom upalom, uz povišene biljege upale, interleukin 6 (IL-6), C-reaktivni protein (CRP) i tumor nekrotični faktor alfa (TNF- $\alpha$ ) (Vincent i Taylor, 2005., Wellen i Hotamisligil, 2005.).

Povezanost pretilosti i upale utvrđena je u ljudi u kojih je u pretilih pacijenata opaženo povećanje IL-6

(Spranger i sur., 2003.). Interleukin-6 je citokin sa širokim rasponom bioloških aktivnosti u imunološkoj regulaciji, upali i homeostazi cijelog organizma. Jedan od glavnih učinaka IL-6 je aktivacija hepatocitnih receptora, što rezultira povećanom sintezom određenih proteina. Prije svega, inducirana je proizvodnja hepatičkog CRP koji je glavni protein akutne faze u pasa i ljudi (Hadžimusić, 2017.) te jedan od glavnih biljega rizika kardiovaskularnih komplikacija u ljudi (Clearfield, 2005.).

Tumor nekrotični faktor alfa jedan je od glavnih proupalnih citokina. Koncentracije mu pozitivno koreliraju s pretilosti, a izlučuju ga i adipociti i makrofagi masnog tkiva (Vick i sur., 2007.). Djelovanje adipocitnog TNF- $\alpha$  uglavnom je autokrino i parakrino unutar samog tkiva, potiče upalu, inhibira transport glukoze, pojačava lipolizu, a odgovoran je i za nastanak IR (Hotamisligil, 1999., Vernon i sur., 2001., Plomgaard i sur., 2005.). Uočena je povezanost TNF- $\alpha$  i leptina, TNF- $\alpha$  potiče izlučivanje leptina te tako indirektno utječe na apetit (Harris, 2000., Ahima i Antwi, 2008.).

Hormoni leptin i adiponektin glavni su hormoni masnog tkiva. Oba su važni modulatori upale, ali sa suprotnim djelovanjem. Leptin sudjeluje u aktivaciji imunog odgovora stimulacijom neutrofila, monocita, makrofaga i prirodnih stanica ubojica (engl. *Natural killer cells*, NK) te potiče limfopoezu i mijelopoezu (Fernández-Riejos i sur., 2010.).

Adiponektin ima jako protuupalno djelovanje, a smatra se da je povećana koncentracija proupalnih citokina u pretilosti posljedica prateće hipoadiponektinemije (Tilg i Wolf, 2005.). Većina se znanstvenika slaže da su upalni citokini i biomarkeri upale pasa (TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP) povećani u pasa s prekomjernom težinom. Povećane vrijednosti CRP-a potvrđene su u više

studija pretilosti (German, 2010., Frank i sur., 2015., Loftus i Wakshlag, 2015., Hamper, 2016., Barić Rafaj i sur., 2017.), dok su neke proučavale i povezanost vrijednosti CRP-a u ovisnosti o dobitku ili gubitku tjelesne mase (German i sur., 2009., Tvarijonavičute i sur., 2011.). U studiji Tvarijonavičute i sur. (2011.) nije uočena promjena koncentracije CRP-a u pretilih pasa. No, riječ je o istraživanju kratkotrajno inducirane pretilosti, a ne pretilosti kao dugoročnog stanja te je moguće da su rezultati koncentracije CRP-a gotovo jednaki vrijednostima pasa normalne tjelesne težine, budući da se u pretilih pasa kronična upala još nije ni razvila.

Dvojaki rezultati dobiveni su u studijama povezanosti pretilosti i koncentracije TNF- $\alpha$ . Dio studija potvrdio je povećane koncentracije TNF- $\alpha$  u pretilih pasa (Loftus i Wakshlag, 2015., Hamper, 2016.) te pad njegove koncentracije s gubitkom mase (German i sur., 2009.). Ipak, u dijelu studija nije zabilježena povezanost koncentracije TNF- $\alpha$  i pretilosti u pasa (Bastien i sur., 2015., Frank i sur., 2015., Piantedosi i sur., 2016., Tropsf i sur., 2017.), a u nekim studijama koncentracije TNF- $\alpha$  su bile ispod limita detekcije (Van de Velde i sur., 2013.).

Primarni izvor cirkulirajućeg IL-6 u pretilosti pasa su makrofagi infiltrirani i akumulirani u bijelom masnom tkivu. Povećane koncentracije IL-6 zabilježene su u nekoliko studija (Frank i sur., 2015., Barić Rafaj i sur., 2017.) te zajedno s povećanim koncentracijama CRP-a i TNF- $\alpha$ , govore u prilog teoriji da je pretilost u podlozi kronično upalno stanje (German i sur., 2009., 2010.). Međutim, u nekim studijama vrijednosti IL-6 nisu bile promijenjene (Van de Velde i sur., 2013., Piantedosi i sur., 2016., Tropsf i sur., 2017.) ili su koncentracije bile ispod limita detekcije te nije bilo moguće izvršiti usporedbe (German i sur., 2009., Bastien i sur., 2015.).

Kao i u pasa, i rezultati istraživanja konja variraju. Dio znanstvenika smatra kako pretilost u konja nije povezana s kroničnom upalom (Holbrook i sur., 2012.), a vrijednosti upalnih citokina IL-6 i TNF- $\alpha$  su snižene ili jednake zdravim konjima normalne tjelesne težine (Holbrook i sur., 2012., Suagee i sur., 2012., Elzinga i sur., 2016.). Istovremeno, u drugim su istraživanjima uočene povećane vrijednosti nekih proupalnih faktora, prije svega TNF- $\alpha$  (Vick i sur., 2007., Adams i sur., 2009., Marycz i sur., 2014.).

U pretilih mačaka nije primijećena promjena u koncentracijama ni CRP-a, niti proupalnih citokina IL-6 i TNF- $\alpha$ , a nisu uočene ni promjene u aktivnosti imunološkog odgovora (Hoenig, 2014., Loftus i Wakshlag, 2015.).

Za razliku od mačaka, u prekondicioniranih mliječnih krava s BCS > 3,5 (normalni BCS iznosi 2,5-2,7) primijećene su i povećane koncentracije TNF- $\alpha$  i IL-6 (O'Boyle i sur., 2006., Mukesh i sur., 2010.) te je smanjen imunološki odgovor (Lacetera i sur., 2005.). Uz smanjenu funkciju limfocita (Lacetera i sur., 2005.), smanjene su i koncentracije antioksidansa te su povećane koncentracije reaktivnih kisikovih spojeva (Sordillo i Aitken, 2009., Zebeli i sur., 2015.) što doprinosi smanjenoj imunoreaktivnosti stanica imunološkog sustava (Lacetera i sur., 2005., Sordillo i Aitken, 2009.), a uočena je i korelacija između povećane koncentracije TNF- $\alpha$ , osjetljivosti na inzulin i razvoja masne jetre (Ohtsuka i sur., 2001., Bradford i sur., 2009.).

## Literatura

1. ADAMS, A. A., M. P. KATEPALLI, K. KOHLER, S. E. REEDY, J. P. STILZ, M. M. VICK, B. P. FITZGERALD, L. M. LAWRENCE and D. W. HOROHOV (2009): Effect of body condition, body weight and adiposity on inflammatory cytokine responses in old horses. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 127, 286-294.



2. AHIMA, R. S. and D. A. ANTWI (2008): Brain regulation of appetite and satiety. *Endocrin. Metab. Clin.* 37, 811-823.
3. ALHARTHI, A., Z. ZHOU, V. LOPREIATO, E. TREVISI and J. J. LOOR (2018): Body condition score prior to parturition is associated with plasma and adipose tissue biomarkers of lipid metabolism and inflammation in Holstein cows. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 9, 12.
4. AMETAJ, B. N., B. J. BRADFORD, G. BOBE, R. A. NAFIKOV, Y. LU, J. W. YOUNG and D. C. BEITZ (2005): Strong relationships between mediators of the acute phase response and fatty liver in dairy cows. *Can. J. Anim. Sci.* 85, 165-175.
5. APPLETON, D. J., J. S. RAND and G. D. SUNVOLD (2002): Plasma leptin concentrations are independently associated with insulin sensitivity in lean and overweight cats. *J. Feline Med. Surg.* 4, 83-93.
6. APPLETON, D. J., J. S. RAND and G. D. SUNVOLD (2000): Plasma leptin concentrations in cats: reference range, effect of weight gain and relationship with adiposity as measured by dual energy X-ray absorptiometry. *J. Feline Med. Surg.* 2, 191-199.
7. BARIĆ RAFAJ, R., J. KULEŠ, A. MARINCULIĆ, A. TVARIJONAVICIUTE, J. CERON, Ž. MIHALJEVIĆ, A. TUMPA and V. MRLJAK (2017): Plasma markers of inflammation and hemostatic and endothelial activity in naturally overweight and obese dogs. *BMC Vet. Res.* 13, 13.
8. BARZILAI, N., J. WANG, D. MASSILON, P. VUGUIN, M. HAWKINS and L. ROSSETTI (1997): Leptin selectively decreases visceral adiposity and enhances insulin action. *J. Clin. Invest.* 100, 3105-3110.
9. BASTIEN, B. C., A. PATIL and E. SATYARAJ (2015): The impact of weight loss on circulating cytokines in Beagle dogs. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 163, 174-182.
10. BLAND, I. M., A. GUTHRIE-JONES, R. D. TAYLOR and J. HILL (2009): Dog obesity: owner attitudes and behaviour. *Prev. Vet. Med.* 92, 333-340.
11. BOBE, G., J. W. YOUNG and D. C. BEITZ (2004): Pathology, etiology, prevention, and treatment of fatty liver in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 87, 3105-3124.
12. BOYNOSKY, N. A. and L. STOKKIN (2014): Atherosclerosis associated with vasculopathic lesions in a golden retriever with hypercholesterolemia. *Can. Vet. J.* 55, 484-488.
13. BRADFORD, B. J., L. K. MAMEDOVA, J. E. MINTON, J. S. DROUILLARD and B. J. JOHNSON (2009): Daily injection of tumor necrosis factor- $\alpha$  increases hepatic triglycerides and alters transcript abundance of metabolic genes in lactating dairy cattle. *J. Nutr.* 139, 1451-1456.
14. CALABASH, N. C. (2011): Fat pets getting fatter according to latest survey. Association for Pet Obesity Prevention. [www.petobesityprevention.com/fat-pets-getting-fatteraccording-to-latest-survey/](http://www.petobesityprevention.com/fat-pets-getting-fatteraccording-to-latest-survey/).
15. CHANDLER, M. L. (2016): Impact of obesity on cardiopulmonary disease. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 46, 817-830.
16. CLARK, M. and M. HOENIG (2016): Metabolic effects of obesity and its interaction with endocrine diseases. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 46, 797-815.
17. CLEARFIELD, M. B. (2005): C-reactive protein: a new risk assessment tool for cardiovascular disease. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 105, 409-416.
18. CONTRERAS, G. A. and L. M. SORDILLO (2011): Lipid mobilization and inflammatory responses during the transition period of dairy cows. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 34, 281-289.
19. DE GODOY, M. R. C. and K. S. SWANSON (2013): Companion Animals Symposium: Nutrigenomics: Using gene expression and molecular biology data to understand pet obesity. *J. Anim. Sci.* 91, 2949-2964.
20. DE KOSTER, J., M. HOSTENS, M. VAN EETVELDE, K. HERMANS, S. MOERMAN, H. BOGAERT, E. DEPREESTER, W. VAN DEN BROECK and G. OPSOMER (2015): Insulin response of the glucose and fatty acid metabolism in dry dairy cows across a range of body condition scores. *J. Dairy Sci.* 98, 4580-4592.
21. DE KOSTER, J., C. URH, M. HOSTENS, W. VAN DEN BROECK, H. SAUERWEIN and G. OPSOMER (2017): Relationship between serum adiponectin concentration, body condition score, and peripheral tissue insulin response of dairy cows during the dry period. *Domest. Anim. Endocrin.* 59, 100-104.
22. DRACKLEY, J. K., H. M. DANN, G. N. DOUGLAS, N. A. J. GURETZKY, N. B. LITHERLAND, J. P. UNDERWOOD and J. J. LOOR (2005): Physiological and pathological adaptations in dairy cows that may increase susceptibility to periparturient diseases and disorders. *Ital. J. Anim. Sci.* 4, 323-344.
23. DRACKLEY, J. K., T. R. OVERTON and G. N. DOUGLAS (2001): Adaptations of glucose and long-chain fatty acid metabolism in liver of dairy cows during the periparturient period. *J. Dairy Sci.* 84, E100-E112.
24. DUFFIELD, T. (2000): Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. *Vet. Clin. North. Am. Food Anim. Pract.* 16, 231-253.
25. DURHAM, A. E., C. M. MCGOWAN, K. FEY, Y. TAMZALI and J. H. VAN DER KOLK (2014): Pituitary pars intermedia dysfunction: diagnosis and treatment. *Equine Vet. Educ.* 26, 216-223.
26. EBIHARA, K., Y. OGAWA, H. MASUZAKI, M. SHINTANI, F. MIYANAGA, M. AIZAWA-ABE, T. HAYASHI, K. HOSODA, G. INOUE, Y. YOSHIMASA, O. GAVRILOVA, M. L. REITMAN and K. NAKAO (2001): Transgenic overexpression of leptin rescues insulin resistance and diabetes in a mouse model of lipotrophic diabetes. *Diabetes* 50, 1440-1448.
27. ELZINGA, S., P. WOOD and A. A. ADAMS (2016): Plasma lipidomic and inflammatory cytokine

- profiles of horses with equine metabolic syndrome. *J. Equine Vet. Sci.* 40, 49-55.
28. FELDHAHN, J. R., J. S. RAND and G. MARTIN (1999): Insulin sensitivity in normal and diabetic cats. *J. Feline Med. Surg.* 1, 107-115.
  29. FERNÁNDEZ-RIEJOS, P., S. NAJIB, J. SANTOS-ALVAREZ, C. MARTÍN-ROMERO, A. PÉREZ-PÉREZ, C. GONZÁLEZ-YANES, and V. SÁNCHEZ-MARGALET (2010): Role of leptin in the activation of immune cells. *Mediators Inflamm.* 2010; 2010: 568343. doi: 10.1155/2010/568343
  30. FIORE, E., M. GIANESELLA, F. ARFUSO, E. GIUDICE, G. PICCIONE, M. LORA, A. STEFANI and M. MORGANTE (2014): Glucose infusion response on some metabolic parameters in dairy cows during transition period. *Arch. Anim. Breed.* 57, 1-9.
  31. FOLNOŽIĆ, I., R. TURK, D. ĐURIČIĆ, S. VINCE, J. PLEADIN, Z. FLEGAR-MEŠTRIĆ, H. VALPOTIĆ, T. DOBRANIĆ, D. GRAČNER and M. SAMARDŽIJA (2015): Influence of Body Condition on Serum Metabolic Indicators of Lipid Mobilization and Oxidative Stress in Dairy Cows During the Transition Period. *Reprod. Dom. Anim.* 50, 910-917.
  32. FRANK, N., R. J. GEOR, S. R. BAILEY, A. E. DURHAM and P. J. JOHNSON (2010): Equine metabolic syndrome. *J. Vet. Intern. Med.* 24, 467-475.
  33. FRANK, L., S. MANN, C. B. LEVINE, B. P. CUMMINGS and J. J. WAKSHLAG (2015): Increasing body condition score is positively associated interleukin-6 and monocyte chemoattractant protein-1 in Labrador retrievers. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 167, 104-109.
  34. FRYE, C. W., J. W. SHMALBERG and J. J. WAKSHLAG (2016): Obesity, exercise and orthopedic disease. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 46, 831-841.
  35. GARCIA-GUASCH, L., A. CARO-VADILLO, J. MANUBENS-GRAU, E. CARRETON, A. A. CAMACHO and J. A. MONTOYA-ALONSO (2015): Pulmonary function in obese vs non-obese cats. *J. Feline Med. Surg.* 17, 494-499.
  36. GEOR, R. and N. FRANK (2009): Metabolic syndrome-from human organ disease to laminar failure in equids. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 129, 151-154.
  37. GEOR, R. J. and P. HARRIS (2009): Dietary management of obesity and insulin resistance: countering risk for laminitis. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 25, 51-65.
  38. GERMAN, A. J. (2006): The growing problem of obesity in dogs and cats. *J. Nutr.* 136, 1940S-1946S.
  39. GERMAN, A. J., M. HERVERA, L. HUNTER, S. L. HOLDEN, P. J. MORRIS, V. BIOUSSE and P. TRAYHURN (2009): Improvement in insulin resistance and reduction in plasma inflammatory adipokines after weight loss in obese dogs. *Domest. Anim. Endocrin.* 37, 214-226.
  40. GERMAN, A. J., V. H. RYAN, A. C. GERMAN, I. S. WOOD and P. TRAYHURN (2010): Obesity, its associated disorders and the role of inflammatory adipokines in companion animals. *Vet. J.* 185, 4-9.
  41. GONZÁLEZ, F. D., R. MUIÑO, V. PEREIRA, R. CAMPOS and J. L. BENEDITO (2011): Relationship among blood indicators of lipomobilization and hepatic function during early lactation in high-yielding dairy cows. *J. Vet. Sci.* 12, 251-255.
  42. GORDON, M. E., K. H. MCKEEVER, C. L. BETROS and H. C. MANO FILHO (2007): Plasma leptin, ghrelin and adiponectin concentrations in young fit racehorses versus mature unfit standardbreds. *Vet. J.* 173, 91-100.
  43. GRUMMER, R. R., D. G. MASHEK and A. HAYIRLI (2004): Dry matter intake and energy balance in the transition period. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 447-470.
  44. GRUNDY, S. M., B. HANSEN, S. C. JR SMITH, J. I. CLEEMAN and R. A. KAHN (2004): Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulat.* 109, 551-556.
  45. HADŽIMUSIĆ, N. (2017): C-reactive protein and serum amyloid A as biomarkers for canine and human diseases. *Vet. str.* 48, 43-50. (In Croatian).
  46. HARRIS, R. B. (2000): Leptin-much more than a satiety signal. *Annu. Rev. Nutr.* 20, 45-75.
  47. HAMPER, B. (2016): Current topics in canine and feline obesity. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 46, 785-795.
  48. HERDT, T. H. (2000): Ruminant adaptation to negative energy balance. Influences on the etiology of ketosis and fatty liver. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 16, 215-230.
  49. HOENIG, M. (2012): The cat as a model for human obesity and diabetes. *J. Diabetes Sci. Technol.* 6, 525-533.
  50. HOENIG, M. (2014): Comparative Aspects of Human, Canine, and Feline Obesity and Factors Predicting Progression to Diabetes. *Vet. Sci.* 1, 121-135.
  51. HOENIG, M., N. PACH, K. THOMASETH, A. LE, D. SCHAEFFER and D. C. FERGUSON (2013): Cats differ from other species in their cytokine and antioxidant enzyme response when developing obesity. *Obesity* 21, E407-E414.
  52. HOENIG, M., K. THOMASETH, M. WALDRON and D. C. FERGUSON (2007): 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.* 292, R227-R234.
  53. HOLTENIUS, P. and K. HOLTENIUS (2007): A model to estimate insulin sensitivity in dairy cows. *Acta Vet. Scand.* 49, 29-31.
  54. HOLBROOK, T. C., T. TIPTON and D. MCFARLANE (2012): Neutrophil and cytokine dysregulation in hyperinsulinemic obese horses. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 145, 283-289.

55. HOTAMISLIGIL, G. S. (1999): The role of TNF $\alpha$  and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J. Intern. Med.* 245, 621-625.
56. HOTAMISLIGIL, G. S., P. ARNER, J. F. CARO, R. L. ATKINSON and B. M. SPIEGELMAN (1995): Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 95, 2409-2415.
57. HOTAMISLIGIL, G. S., D. L. MURRAY, L. N. CHOY and B. M. SPIEGELMAN (1994): Tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibits signaling from the insulin receptor. *Proceeding of the National Academy of Science USA.* 91, 4854-4858.
58. HUNTINGTON, P., C. POLLITT and C. MCGOWAN (2009): Recent research into laminitis. *Advances in Equine Nutrition IV.* p. 293.
59. INGVARTESEN, K. L. and Y. R. BOISCLAIR (2001): Leptin and the regulation of food intake, energy homeostasis and immunity with special focus on periparturient ruminants. *Domest. Anim. Endocrin.* 21, 215-250.
60. JAAKSON, H., K. LING, J. SAMARÜTEL, A. ILVES, T. KAAART and O. KÄRT (2010): Field trial on glucose-induced insulin and metabolite responses in Estonian Holstein and Estonian Red dairy cows in two herds. *Acta Vet. Scand.* 52, 4.
61. JOHNSON, P. J. (2002): The equine metabolic syndrome peripheral Cushing's syndrome. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 18, 271-293.
62. JOHNSON, P. J., C. E. WIEDMEYER, A. LACARRUBBA, V. S. GANJAM and N. T. MESSER IV (2012): Diabetes, insulin resistance, and metabolic syndrome in horses. *J. Diabetes Sci. Technol.* 6, 534-540.
63. JOHNSON, P. J., C. E. WIEDMEYER, N. T. MESSER and V. K. GANJAM (2009): Medical implications of obesity in horses-lessons for human obesity. *J. Diabetes Sci. Technol.* 3, 163-174.
64. KACZMAREK, K., B. JANICKI and M. GŁOWSKA (2016): Insulin resistance in the horse: a review. *J. Appl. Anim. Res.* 44, 424-430.
65. KEARNS, C. F., K. H. MCKEEVER, V. ROEGNER, S. M. BRADY and K. MALINOWSKI (2006): Adiponectin and leptin are related to fat mass in horses. *Vet. J.* 172, 460-465.
66. KIENZLE, E. and R. BERGLER (2006): Human-Animal Relationship of Owners of Normal and Overweight Cats. *J. Nutr.* 136, 1947S-1950S.
67. KOPELMAN, P. G. (2000): Obesity as a medical problem. *Nature* 404, 635-643.
68. LACETERA, N., D. SCALIA, U. BERNABUCCI, B. RONCHI, D. PIRAZZI and A. NARDONE (2005): Lymphocyte functions in overconditioned cows around parturition. *J. Dairy Sci.* 88, 2010-2016.
69. LAFLAMME, D. P. (2012): Companion animals symposium: obesity in dogs and cats: what is wrong with being fat?. *J. Anim. Sci.* 90, 1653-1662.
70. LAFUENTE, P. (2011): Young, male neutered, obese, lame? Nontraumatic fractures of the femoral head and neck. *J. Feline Med.* 13, 498-507.
71. LEKCHAROENSUK, C., C. A. OSBORNE and J. P. LULICH (2001): Epidemiologic study of risk factors for lower urinary tract diseases in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 218, 1429-1435.
72. LEMOR, A., A. HOSSEINI, H. SAUERWEIN and M. MIELENZ (2009): Transition period-related changes in the abundance of the mRNAs of adiponectin and its receptors, of visfatin, and of fatty acid binding receptors in adipose tissue of highyielding dairy cows. *Domest. Anim. Endocrin.* 37, 37-44.
73. LEROITH, D. (2012): Pathophysiology of the metabolic syndrome: implications for the cardiometabolic risks associated with type 2 diabetes. *Am. J. Med. Sci.* 343, 13-16.
74. LOCHER, L., S. HÄUSSLER, L. LAUBENTHAL, S. P. SINGH, J. WINKLER, A. KINOSHITA, Á. KENÉZ, J. REHAGE, K. HUBER, H. SAUERWEIN and S. DÄNICKE (2015): Effect of increasing body condition on key regulators of fat metabolism in subcutaneous adipose tissue depot and circulation of nonlactating dairy cows. *J. Dairy Sci.* 98, 1057-1068.
75. LOFTUS, J. P. and J. J. WAKSHLAG (2015): Canine and feline obesity: a review of pathophysiology, epidemiology, and clinical management. *Vet. Med.* 6, 49-60.
76. LUND, E. M., P. J. ARMSTRONG, C. A. KIRK and J. S. KLAUSNER (2005): Prevalence and risk factors for obesity in adult cats from private US veterinary practices. *Intern. J. Appl. Res. Vet. Med.* 3, 88-96.
77. MANENS, J., M. BOLOGNIN, F. BERNAERTS, M. DIEZ, N. KIRSCHVINK and C. CLERCX (2012): Effects of obesity on lung function and airway reactivity in healthy dogs. *Vet. J.* 193, 217-221.
78. MARYCZ, K., K. BASINSKA, N. Y. TOKER, A. SMIESZEK and J. NICPON (2014): The activity of IL-6 and TNF- $\alpha$  in adipose tissue and peripheral blood in horses suffering from equine metabolic syndrome (EMS): Kafkas Üniv. *Vet. Fak. Derg.* 20, 493-499.
79. MATSUBARA, M., S. MARUOKA and S. KATAYOSE (2002): Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *Eur. J. Endocrinol.* 147, 173-180.
80. MEHLMAN, E., J. M. BRIGHT, K. JECKEL, C. PORSCHE, D. N. R. VEERAMACHANENI and M. FRYE (2013): Echocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy in obese dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 27, 62-68.
81. MORROW, D. A. (1976): Fat cow syndrome. *J. Dairy Sci.* 59, 1625-1629.
82. MOTTILLO, S., K. B. FILION, J. GENEST, L. JOSEPH, L. PILOTE, P. POIRIER, S. RINFRET, E. L. SCHIFFRIN and M. J. EISENBERG, (2010): The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 56, 1113-1132.
83. MUKESH, M., M. BIONAZ, D. E. GRAUGNARD, J. K. DRACKLEY and J. J. LOOR (2010): Adipose tissue depots of Holstein cows are immune

- responsive: inflammatory gene expression in vitro. *Domest. Anim. Endocrin.* 38, 168-178.
84. NELSON, R. W., C. A. HIMSEL, E. C. FELDMAN and G. D. BOTTOMS (1990): Glucose tolerance and insulin response in normal-weight and obese cats. *Am. J. Vet. Res.* 51, 1357-1362.
  85. NELSON, R. and C. REUSCH (2014): Animal models of disease: classification and etiology of diabetes in dogs and cats. *J. Endocrinol.* 222, T1-T9.
  86. O'BOYLE, N., C. M. CORL, J. C. GANDY and L. M. SORDILLO (2006): Relationship of body condition score and oxidant stress to tumor necrosis factor expression in dairy cattle. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 113, 297-304.
  87. O'CONNELL, J., L. LYNCH, T. J. CAWOOD, A. KWASNIK, N. NOLAN, J. GEOGHEGAN, A. MCCORMICK, C. O'FARRELLY and D. O'SHEA (2010): The relationship of omental and subcutaneous adipocyte size to metabolic disease in severe obesity. *Plos One* 5, e9997.
  88. OHTSUKA, H., M. KOIWA, A. HATSUGAYA, K. KUDO, F. HOSHI, N. ITOH, H. YOKOTA, H. OKADA and S. KAWAMURA (2001): Relationship between serum TNF activity and insulin resistance in dairy cows affected with naturally occurring fatty liver. *J. Vet. Med. Sci.* 63, 1021-1025.
  89. OKADA, Y., M. KOBAYASHI, M. SAWAMURA and T. ARAI (2017): comparison of Visceral Fat accumulation and Metabolome Markers among cats of Varying Bcs and novel classification of Feline Obesity and Metabolic syndrome. *Front. Vet. Sci.* 4, 17.
  90. OSTO, M. and T. A. LUTZ (2015): Translational value of animal models of obesity-Focus on dogs and cats. *Eur. J. Pharmacol.* 759, 240-252.
  91. PANCIERA, D. L., C. B. THOMAS, S. W. EICKER and C. E. ATKINS (1990): Epizootiologic patterns of diabetes mellitus in cats: 333 cases (1980 - 1986). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 197, 1504-1508.
  92. PARK, S., K. C. SADANALA and E. K. KIM (2015): A metabolomic approach to understanding the metabolic link between obesity and diabetes. *Mol. Cells.* 38, 587-596.
  93. PIANTEDOSI, D., A. DI LORIA, J. GUCCIONE, A. DE ROSA, S. FABBRI, L. CORTESE, S. CARTA and P. CIARAMELLA (2016): Serum biochemistry profile, inflammatory cytokines, adipokines and cardiovascular findings in obese dogs. *Vet. J.* 216, 72-78.
  94. PLOMGAARD, P., K. BOUZAKRI, R. KROGH-MADSEN, B. MITTENDORFER, J. R. ZIERATH and B. K. PEDERSEN (2005): Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. *Diabetes* 54, 2939-2945.
  95. RADDATZ, J. R. (2008): Measurement of Adiponectin in Lactating Dairy Cows And Adiponectin, Insulin, NEFA, and Glucagon concentrations during an IVGTT and an IVIT in Lactating vs. Non-lactating Holstein Cows. PhD Thesis, North Carolina State University, Raleigh, North Carolina, United States.
  96. RADIN, M. J., L. C. SHARKEY and B. J. HOLYCROSS (2009): Adipokines: a review of biological and analytical principles and an update in dogs, cats, and horses. *Vet. Clin. Path.* 38, 136-156.
  97. RAND, J. S., L. M. FLEEMAN, H. A. FARROW, D. J. APPLETON and R. LEDERER (2004): Canine and feline diabetes mellitus: nature or nurture? *J. Nutr.* 134, 2072S-80S.
  98. RICCI, R. and F. BEVILACQUA (2012): The potential role of leptin and adiponectin in obesity: a comparative review. *Vet. J.* 191, 292-298.
  99. ROBIN, C. A., J. L. IRELAND, C. E. WYLIE, S. N. COLLINS, K. L. P. VERHEYEN and J. R. NEWTON (2015): Prevalence of and risk factors for equine obesity in Great Britain based on owner-reported body condition scores. *Equine Vet. J.* 47, 196-201.
  100. ROCHE, J. R., N. C. FRIGGENS, J. K. KAY, M. W. FISHER, K. J. STAFFORD and D. P. BERRY (2009): Invited review: Body condition score and its association with dairy cow productivity, health and welfare. *J. Dairy Sci.* 92, 5769-5801.
  101. RYAN, V. H., A. J. GERMAN, I. S. WOOD, L. HUNTER, P. J. MORRIS and P. TRAYHURN (2009): Adipokine expression and secretion by canine adipocytes: stimulation of inflammatory adipokine production by LPS and TNF $\alpha$ . *J. Vet. Intern. Med.* 23, 714.
  102. SADRI, H., R. M. BRUCKMAIER, H. R. RAHMANI, G. R. GHORBANI, I. MOREL and H. A. VAN DORLAND (2010): Gene expression of tumor necrosis factor and insulin signaling-related factors in subcutaneous adipose tissue during the dry period and early lactation in dairy cows. *J. Anim. Physiol. An. N.* 94, 194-202.
  103. SANDERSON, S. L. (2012): The epidemic of canine obesity and its role in osteoarthritis. *Isr. J. Vet. Med.* 67, 195-202.
  104. SAPOWICZ, S. A., D. E. LINDER and L. M. FREEMAN (2016): Body condition scores and evaluation of feeding habits of dogs and cats at a low cost veterinary clinic and a general practice. *Sci. World J.* 2016, 1901679.
  105. SAUERWEIN, H. and S. HÄUßLER (2016): Endogenous and exogenous factors influencing the concentrations of adiponectin in body fluids and tissues in the bovine. *Domest. Anim. Endocrin.* 56, 533-543.
  106. SENN, J. J., P. J. KLOVER, I. A. NOWAK and R. A. MOONEY (2002): Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes* 51, 3391-3399.
  107. SORDILLO, L. M. and S. L. AITKEN (2009): Impact of oxidative stress on the health and immune function of dairy cattle. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 128, 104-119.

108. SPRANGER, J., A. KROKE, M. MOHLIG, K. HOFFMANN, M. M. BERGMANN, M. RISTOW, H. BOEING and A. F. PFEIFFER (2003): Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam Study. *Diabetes* 52, 812-817.
109. STEPHENSON, H. M., M. J. GREEN and S. L. FREEMAN (2011): Prevalence of obesity in a population of horses in the UK. *Vet. Rec.* 168, 131.
110. SUAGEE, J. K., B. A. CORL and R. J. GEOR (2012): A potential role for proinflammatory cytokines in the development of insulin resistance in horses. *Animals* 2, 243-260.
111. THATCHER, C. D., R. S. PLEASANT, R. J. GEOR and F. ELVINGER (2012): Prevalence of overconditioning in mature horses in Southwest Virginia during the summer. *J. Vet. Intern. Med.* 26, 1413-1418.
112. TILG, H. and A. R. MOSCHEN. (2006): Adipocytokines: Mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature* 6, 772-783.
113. TILG, H. and A. M. WOLF (2005): Adiponectin: a key fat-derived molecule regulating inflammation. *Expert Opin. Ther. Targets.* 9, 245-251.
114. TRAYHURN, P. (2005): Adipose tissue in obesity – an inflammatory issue. *Endocrinology* 146, 1003-1005.
115. TREIBER, K. H., D. S. KRONFELD, T. M. HESS, B. M. BYRD, R. K. SPLAN and W. B. STANIAR (2006): Evaluation of genetic and metabolic predispositions and nutritional risk factors for pasture-associated laminitis in ponies. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 228, 1538-1545.
116. TROPF, M., O. L. NELSON, P. M. LEE and H. Y. WENG (2017): Cardiac and Metabolic Variables in Obese Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 31, 1000-1007.
117. TVARIJONAVICIUTE, A., S. MARTINEZ, A. GUTIERREZ, J. J. CERON and F. TECLES (2011): Serum acute phase proteins concentrations in dogs during experimentally short-term induced overweight. A preliminary study. *Res. Vet. Sci.* 90, 31-34.
118. VAN DE VELDE, H., G. P. J. JANSSENS, K. ROCHUS, L. DUCHATEAU, L. SCHAREK-TEDIN, J. ZENTEK, P. NGUYEN, E. COX, J. BUYSE, V. BLOURGE and M. HESTA (2013): Proliferation capacity of T-lymphocytes is affected transiently after a long-term weight gain in Beagle dogs. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 152, 237-244.
119. VERKEST, K. R., L. M. FLEEMAN, J. M. MORTON, K. ISHIOKA and J. S. RAND (2011): Compensation for obesity-induced insulin resistance in dogs: assessment of the effects of leptin, adiponectin, and glucagon-like peptide-1 using path analysis. *Domest. Anim. Endocrin.* 41, 24-34.
120. VERKEST, K. R. (2014): Is the metabolic syndrome a useful clinical concept in dogs? A review of the evidence. *Vet. J.* 199, 24-30.
121. VERNON, R. G., R. G. P. DENIS and A. SØRENSEN (2001): Signals of adiposity. *Domest. Anim. Endocrin.* 21, 197-214.
122. VICK, M. M., A. A. ADAMS, B. A. MURPHY, D. R. SESSIONS, D. W. HOROHOV, R. F. COOK, B. J. SHELTON and B. P. FITZGERALD (2007): Relationships among inflammatory cytokines, obesity, and insulin sensitivity in the horse. *J. Anim. Sci.* 85, 1144-1155.
123. VINCENT, H. K. and A. G. TAYLOR (2006): Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int. J. Obesity.* 30, 400-418.
124. WAKSHLAG, J. J., A. M. STRUBLE, C. B. LEVINE, J. J. BUSHEY, D. P. LAFLAMME and G. M. LONG (2011): The effects of weight loss on adipokines and markers of inflammation in dogs. *British J. Nutr.* 106 (S1), S11-S14.
125. WELLEN, K. E. and G. S. HOTAMISLIGIL (2005): Inflammation, stress, and diabetes. *J. Clin. Invest.* 115, 1111-1119.
126. WYSE, C. A., K. A. MCNIE, V. J. TANNAHIL, S. LOVE and J. K. MURRAY (2008): Prevalence of obesity in riding horses in Scotland. *Vet. Rec.* 162, 590-591.
127. ZEBELI, Q., K. GHAREEB, E. HUMER, B. U. METZLER-ZEBELI and U. BESENFELDER (2015): Nutrition, rumen health and inflammation in the transition period and their role on overall health and fertility in dairy cows. *Res. Vet. Sci.* 103, 126-136.
128. ZERBE, H., N. SCHNEIDER, W. LEIBOLD, T. WENSING, T. A. M. KRUIP and H. J. SCHUBERTH (2000): Altered functional and immunophenotypical properties of neutrophilic granulocytes in postpartum cows associated with fatty liver. *Theriogenology* 54, 771-786.

## Metabolic disorders and inflammation in obese dogs, cats, horses and cattle

Andrea TUMPA, mag. med. biochem., Assistant, Renata BARIĆ-RAFAJ, BSc, PhD, Full Professor, Faculty of Veterinary Medicine University of Zagreb, Croatia

Obesity is a major health problem today, both in humans and in domesticated animals. It is estimated that over 50% of all dogs, cats and horses are obese. Obesity itself is a disease, and it is a cause and risk factor for many other severe conditions and illnesses, such as cardio-pulmonary diseases, locomotor disorders, chronic inflammation, diabetes, and metabolic syndrome. All obese animals have a shorter life expectancy and poorer quality of life. This study compared the differences in metabolic response to obesity between dogs, cats, horses and cattle. Insulin resistance, diabetes, metabolic syndrome, and chronic inflammation are well known metabolic consequences of excessive body weight, and therefore are the focus of the study. Adipose tissue is the largest endocrine organ, producing many different molecules that control metabolism, immune response, differentiation and inflammation. The main hormones are adiponectin and leptin, which control fat and sugar metabolism and are therefore directly associated with developing insulin resistance and diabetes. Comparing their concentrations in the observed animals, it was concluded that leptin values were always higher and that adiponectin values were lower in obese subjects than in healthy subjects. Insulin resistance is common in all obese animals, though the metabolic response varies. Insulin resistant cats will eventually develop diabetes, while dogs and horses will not. In cattle, insulin resistance does not affect fat metabolism, and due to milk production, glucose concentrations are within the reference range. Obesity is the main risk factor for developing diabetes, though only cats will develop type two diabetes, which is directly associated with excessive weight, while dogs rarely develop diabetes, and if they do it is

type one diabetes. In human medicine, a great deal of attention has been given to metabolic syndrome, its causes and consequences. In recent decades, similar changes and conditions have been observed in domesticated animals, and variations of metabolic syndromes have been defined. Cats develop syndromes similar to humans, though without the additional cardiac risk. Dogs suffer from insulin resistance, hyperlipidaemia, hyperglycaemia and hypertension, and possibly structural changes in the heart, though it is still not possible to establish a direct connection between cardiac conditions and obesity. Equine metabolic syndrome or prelaminitic metabolic syndrome is defined in horses where obesity and insulin resistance are the main risk factors for developing laminitis. Fat cow syndrome is seen in over-conditioned cattle during peripartum. This syndrome includes insulin resistance, ketosis, hepatic lipidosis and changes in the immune response, causing cattle to become prone to infection. Adipose tissue contains adipocytes and macrophages, and both cell types can produce pro-inflammatory molecules. Weight gain will lead to massive macrophage infiltration into tissue, causing inflammation that can be estimated and quantified through the measurement of inflammatory cytokines and proteins. Due to the low concentrations of proinflammatory molecules, and without appropriate tests, it is still difficult to define the role of inflammation in obesity. Most researchers agree that several markers, particularly interleukin-6, tumour necrosis factor  $\alpha$  and C-reactive protein, are indeed higher than in healthy non-obese individuals, thereby defining obesity as a chronic inflammatory condition.

**Key words:** *dog; cat; horse; cattle; obesity; metabolic syndrome*