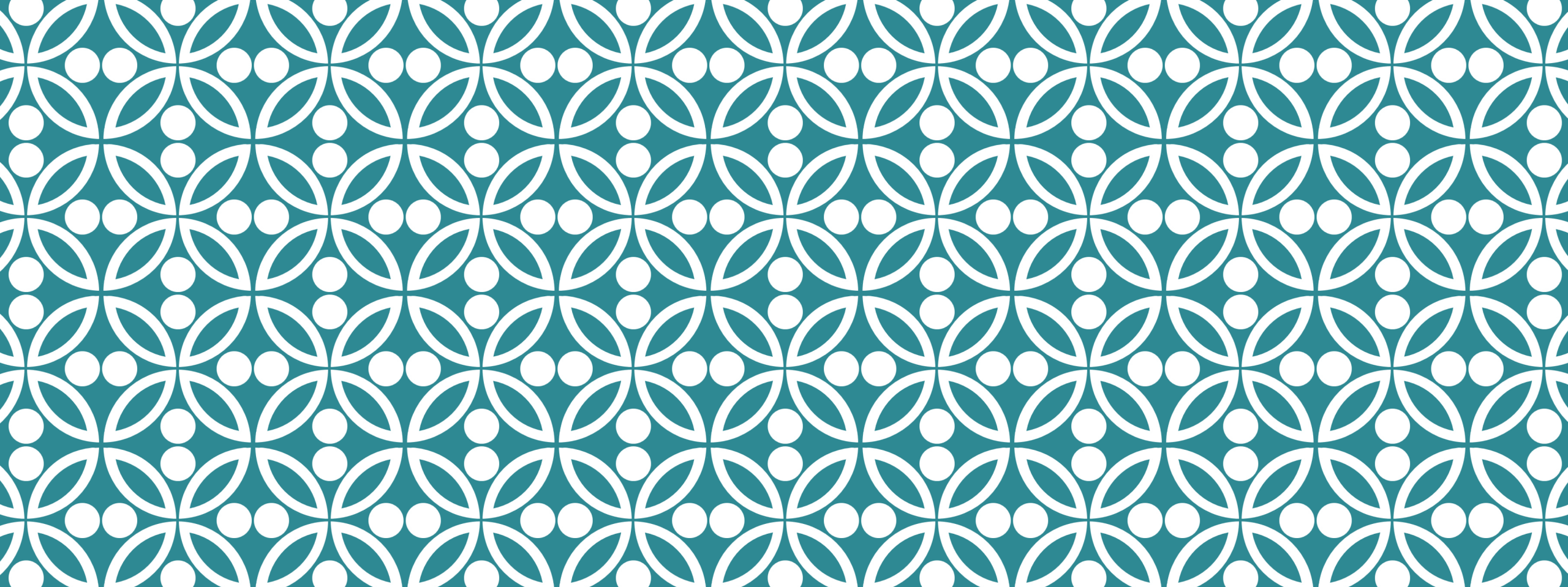




METABOLICZNE KONSEKWENCJE OTYŁOŚCI PSÓW

DR JACEK WILCZAK

ZAKŁAD BIOCHEMII I DIETETYKI

KATEDRA NAUK FIZJOLOGICZNYCH

INSTYTUT MEDYCYNY WETERYNARYJNEJ
SGGW W WARSZAWIE

email: jacek_wilczak@sggw.edu.pl

TABLE 2 Hazard ratios for the effect of overweight body condition on risk of death in pet dogs

Breed	Size class	Hazard ratio	99.79% CI	P value
Chihuahua	I	2.42	1.87-3.13	<.001
Pomeranian	I	2.25	1.62-3.12	<.001
Yorkshire Terrier	I	2.86	2.14-3.83	<.001
Shih Tzu	II	2.19	1.39-3.45	<.001
American Cocker Spaniel	III	2.21	1.66-2.93	<.001
Beagle	III	2.40	1.69-3.43	<.001
Dachshund	III	2.77	2.03-3.79	<.001
Boxer	IV	1.62	1.27-2.07	<.001
Pit Bull	IV	1.57	1.08-2.29	<.001
German Shepherd	V	1.35	1.05-1.73	<.001
Golden Retriever	V	1.56	1.26-1.94	<.001
Labrador Retriever	V	1.83	1.54-2.17	<.001

Data reported are hazard ratios, 99.79% confidence interval (CI), and associated *P* values for risk of death for dogs in overweight body condition relative to dogs in normal body condition.



TABLE 3 Differences in life span between dogs in normal and overweight body condition

Breed	Size class	Male dogs		Female dogs
		Normal ¹	Overweight ²	Normal ¹
Chihuahua	I	16.0 (15.6, 16.4)	13.9 (13.5, 14.2)	16.1 (15.7, 16.5)
Pomeranian	I	15.5 (15.2, 16.3)	13.7 (13.3, 14.1)	15.5 (15.0, 16.0)
Yorkshire Terrier	I	16.2 (15.7, 16.5)	13.7 (13.3, 14.2)	15.5 (15.3, 15.7)
Shih Tzu	II	14.5 (14.5, 15.3)	13.8 (13.6, 14.3)	14.5 (14.5, 14.5)
American Cocker Spaniel	III	14.9 (14.4, 15.6)	13.4 (13.2, 13.6)	14.8 (14.3, 15.3)
Beagle	III	15.2 (14.5, 16.1)	13.2 (13.0, 13.5)	15.3 (14.6, 16.0)
Dachshund	III	16.4 (15.8, 16.8)	14.1 (13.8, 14.4)	16.4 (15.9, 16.9)
Boxer	IV	12.4 (12.2, 12.6)	11.8 (11.5, 12.0)	12.3 (12.1, 12.5)
Pit Bull	IV	13.8 (13.3, 14.5)	13.0 (12.5, 13.5)	13.8 (13.3, 14.3)
German Shepherd dog	V	12.5 (12.2, 12.9)	12.1 (11.8, 12.4)	13.1 (12.7, 13.5)
Golden Retriever	V	13.3 (13.0, 13.6)	12.5 (12.4, 12.7)	13.5 (13.1, 13.9)
Labrador Retriever	V	13.3 (12.8, 13.6)	12.7 (12.6, 12.8)	13.6 (13.2, 14.0)

Data reported are median (99.79% confidence interval) life span for male and female dogs of the 12 breeds in the study,¹ when their body condition was recorded as "normal" between 5.5 and 9.5 years and if they were never recorded as "normal" were classified as "overweight" when their body condition was recorded as "heavy" at every visit between 5.5 and 9.5 years.

2,1	2,1
1,8	1,9
2,5	2
0,7	0,6
1,5	1,5
2,0	2,0
3,3	2,3
0,6	0,6
0,8	0,9
0,4	0,6
0,8	0,8
0,6	0,6

Received: 1 May 2018 | Accepted: 24 October 2018

DOI: 10.1111/jvim.15367

STANDARD ARTICLE

Association between life span and body condition in neutered client-owned dogs

Carina Salt¹ | Penelope J. Morris¹ | Derek Wilson¹ | Elizabeth M. Lund² | Alexander J. German³ 

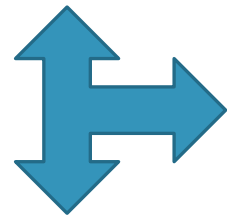
Journal of Veterinary Internal Medicine

Open Access

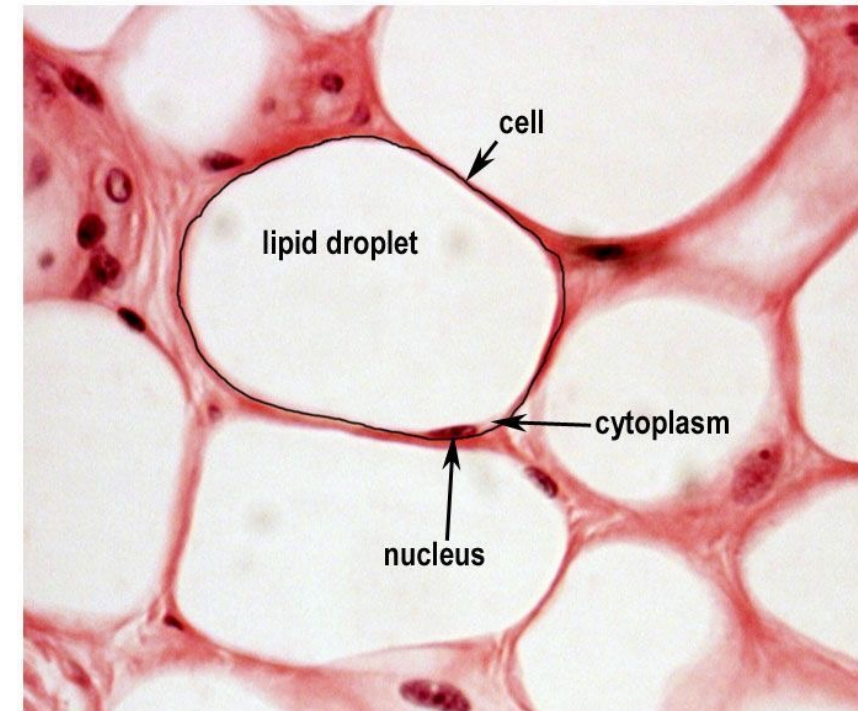
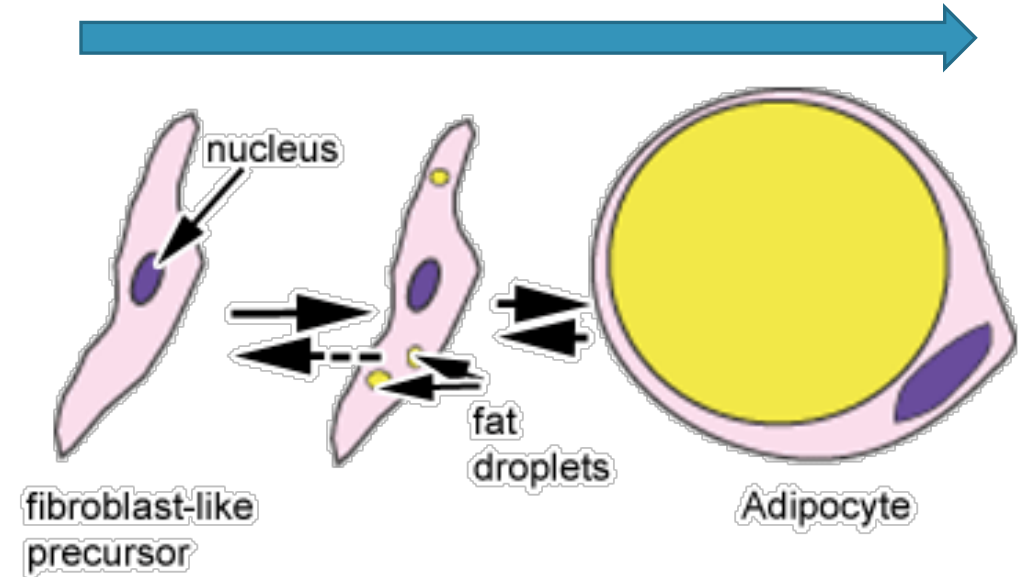
ACVIM
American College of
Veterinary Internal Medicine



Skala BCS



9	Znaczna otyłość
8	Otyłość
7	Nadwaga
6	Nieznaczna nadwaga
5-4	Prawidłowa masa ciała
3	Szczupły
2	Bardzo szczupły
1	Wychudzenie



ZACHOWANIEM ZWIERZĄT KIERUJĄ DWA MECHANIZMY NERWOWE

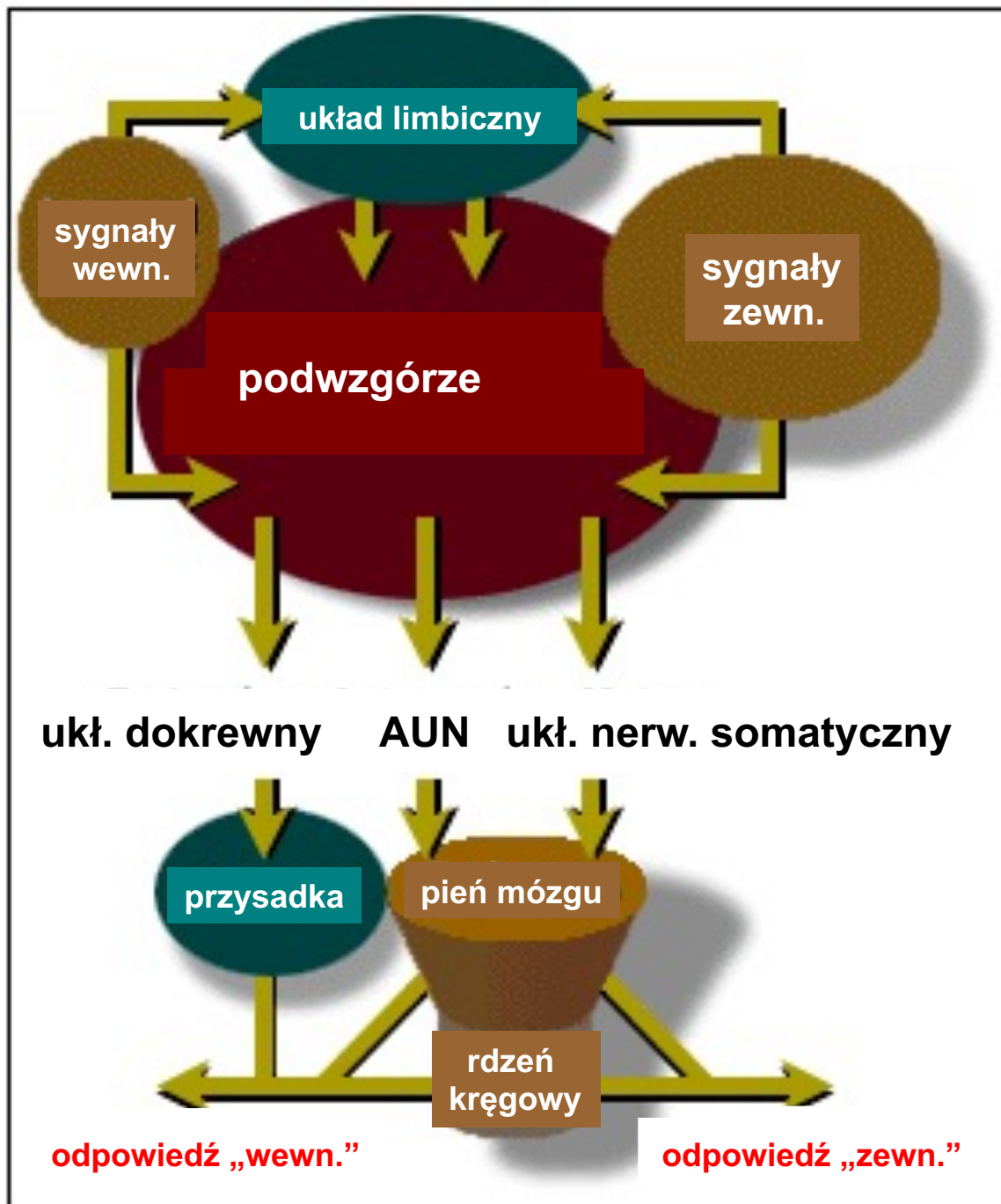
Mechanizm zdobywania (**apetytywny**) – kieruje aktywnością somatyczną tak, aby były zaspokojone potrzeby organizmu

Mechanizm unikania (**awersyjny**) – antagonistyczny do apetytywnego, hamuje aktywność somatyczną, najsilniej wyrażony wyzwała reakcję ucieczki, chroni organizm przed działaniem czynników szkodliwych

Wzmocnienia pozytywne i negatywne osiągają ten skutek w inny sposób:

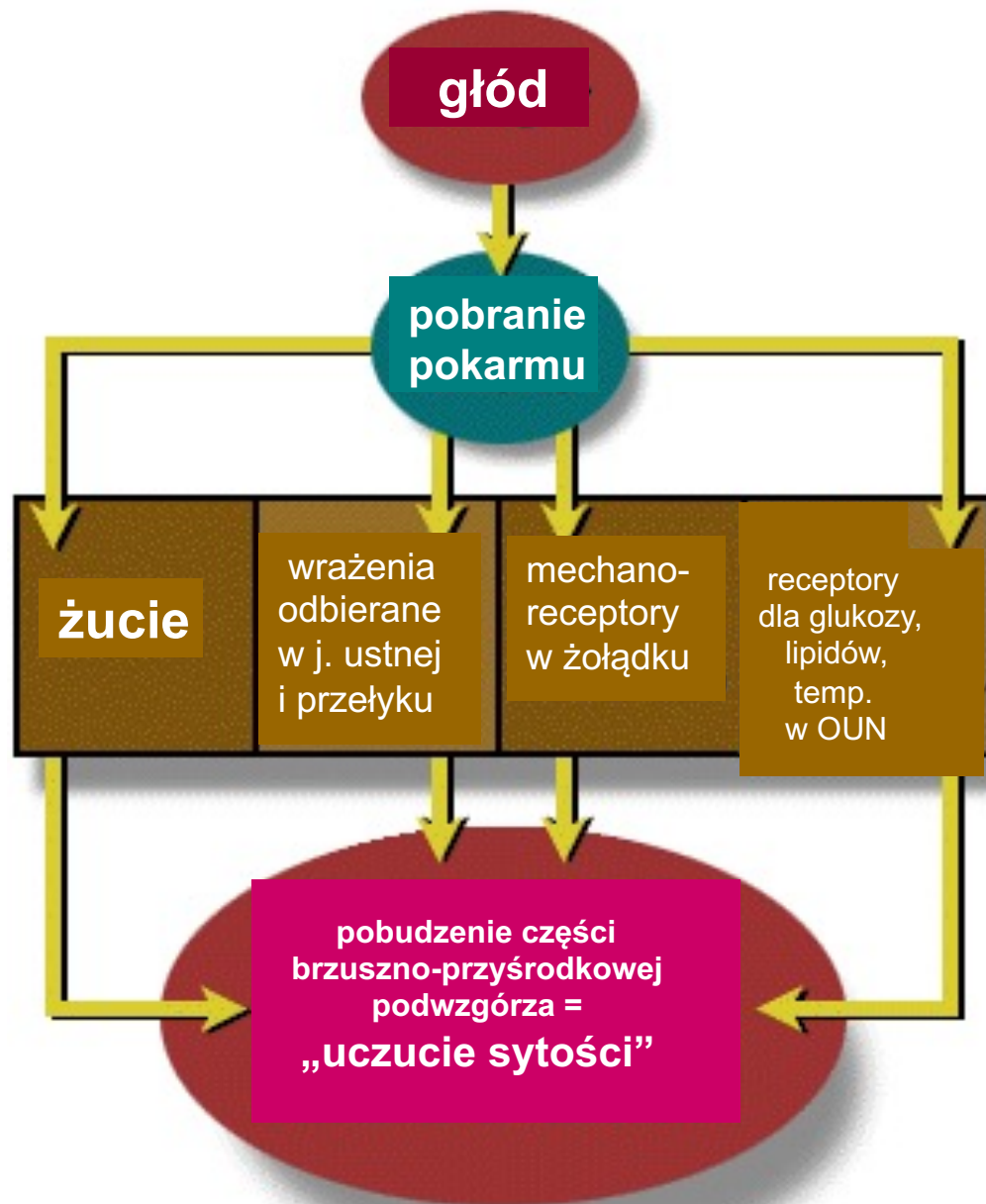
- wzmocnienia pozytywne zwiększają prawdopodobieństwo reakcji przez podanie bodźca apetytywnego
- wzmocnienie negatywne (usunięcie bodźca przyjemnego) – zwiększa prawdopodobieństwo reakcji przez usunięcie, redukcję lub niedopuszczenie do wystąpienia bodźca awersyjnego
- zastosowanie bodźca awersyjnego zmniejsza prawdopodobieństwo zachowań niepożądanych

	<u>Bodziec</u> <u>apetytywny</u>	<u>Bodziec</u> <u>awersyjny</u>
<u>Podanie</u>	Nagradzanie pozytywne	Karanie pozytywne
<u>Usunięcie</u>	Karanie negatywne	Nagradzanie negatywne

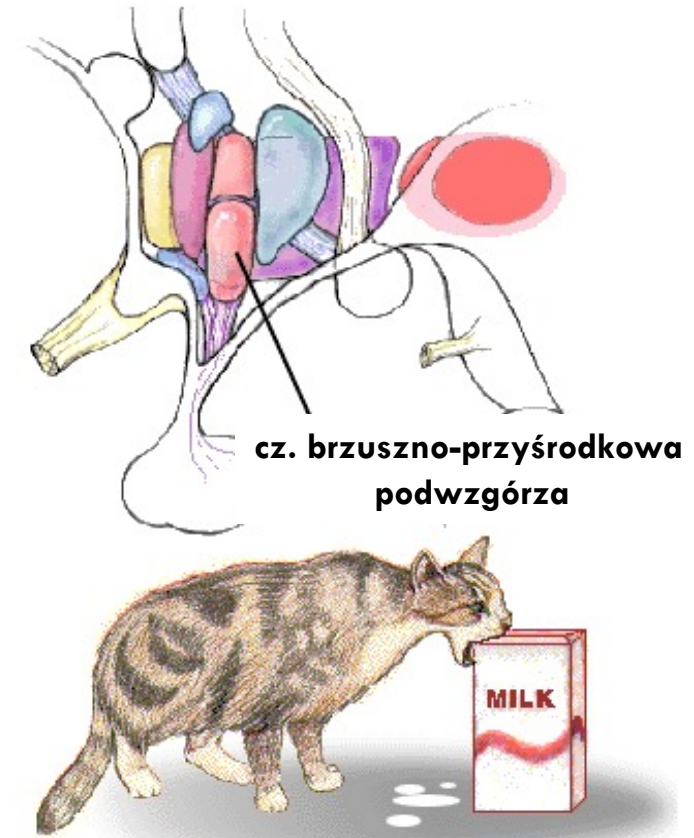


W podwzgórze:

- **układ melanokortynowy** (hormon stymulujący α -melanocyty, hormon uwalniający kortykotropinę, hormon uwalniający tyreotropinę, kokaina wraz z interleukiną-1 β - neuronalna synteza tych peptydów wzrasta w odpowiedzi na zwiększoną sygnalizację ośrodka sytości w mózgu $\rightarrow$ otyłość; syntetyczny agonista tych receptorów hamuje przyjmowanie pokarmu - przyszłość)
- **neuropeptyd Y** (cząsteczka oreksygeniczna, anaboliczna cząsteczka sygnalizacyjna, stymuluje pobieranie pokarmu, zmniejsza całkowity wydatek energetyczny $\rightarrow$ otyłość; ekspresja genu NPY i sekrecja peptydu NPY w podwzgórze są zwiększone podczas lipolizy tkanki tłuszczowej)
- **grelina** (silne działanie pobudzające apetyt, poziom greliny wzrasta na czczo, podawanie egzogenne $\rightarrow$ otyłość)
- **neuroprzekaźniki** (np. serotonina, dopamina i noradrenalina)
- **insulina i leptyna**
- Leptyna – kontrola masy ciała, szybkości wzrostu, kontrola metaboliczna, regulacja odporności, regulacja wrażliwości na insulinę
- Niedobór leptyny powoduje ciężką otyłość z hiperfagią, która utrzymuje się pomimo wysokiego poziomu insuliny $\rightarrow$ **otyłość nie jest wywołana niedoborem insuliny**

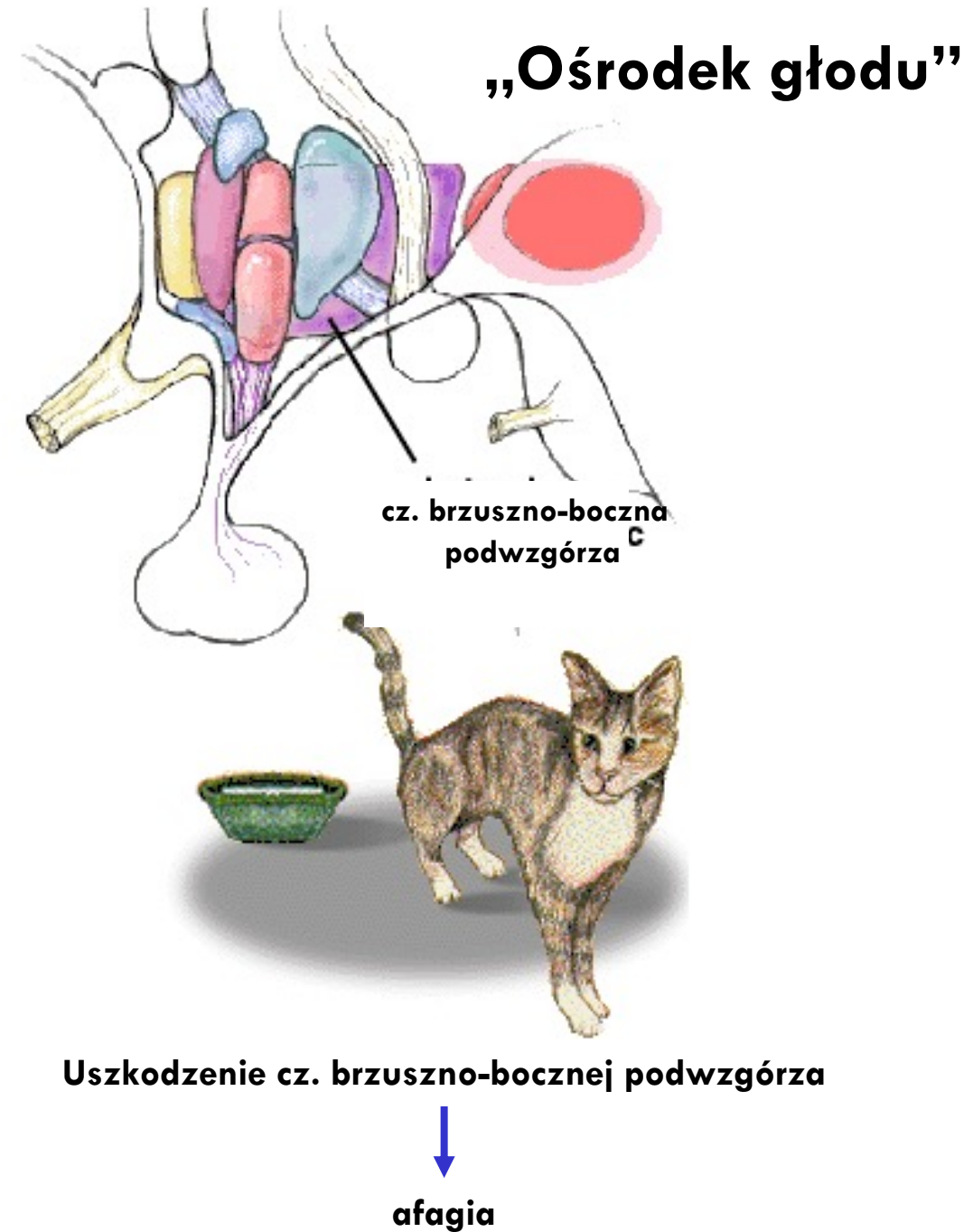
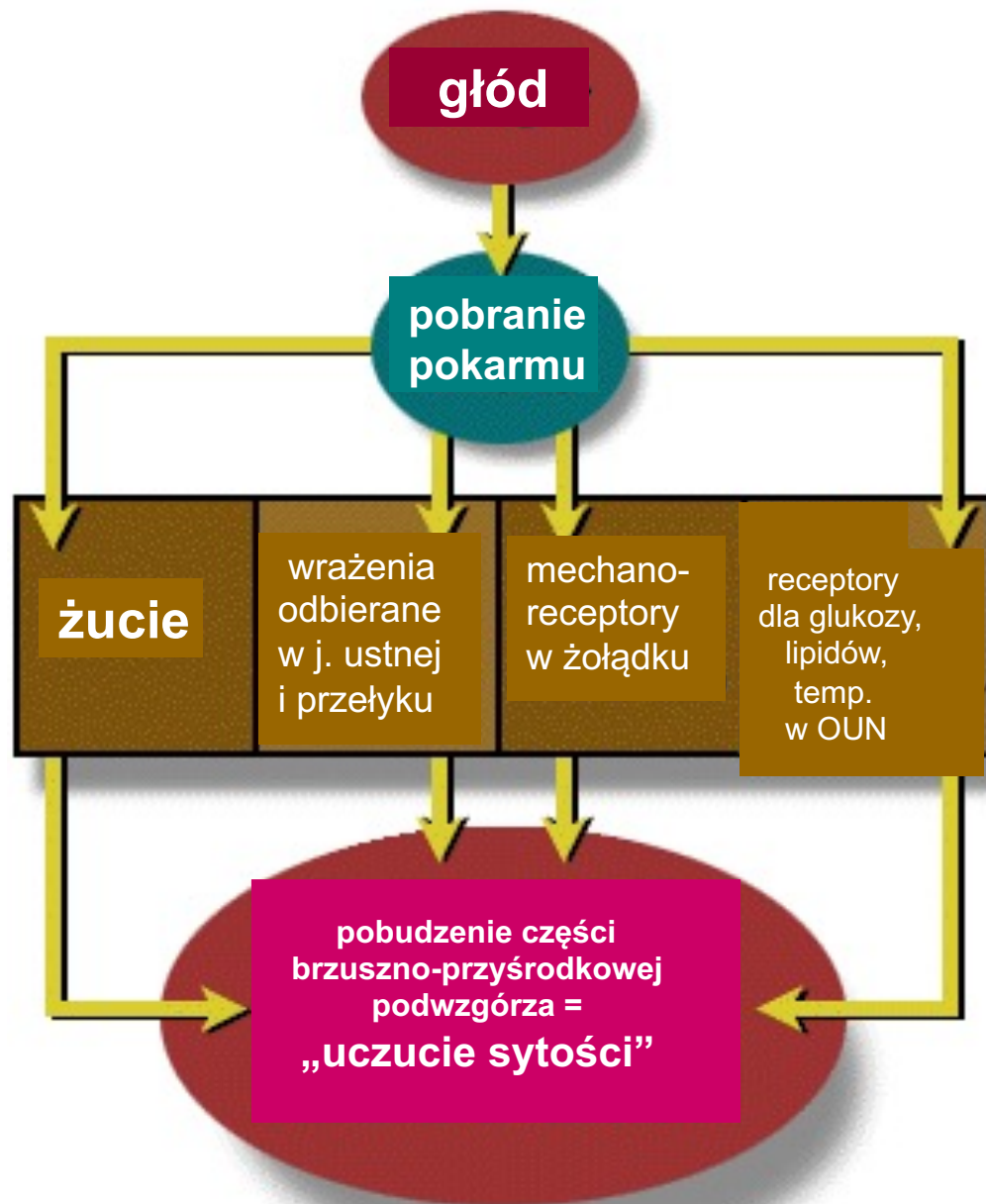


„Ośrodek sytości”



Uszkodzenie cz. brzuszo-przyśrodkowej podwzgórza

↓
hiperfagia



TKANKA TŁUSZCZOWA – FUNKCJA WYDZIELNICZA

Tkanka tłuszczowa jest odmianą tkanki łącznej

Składa się głównie z komórek tłuszczowych – **adipocytów**, a także z: **preadipocytów, makrofagów, fibroblastów i komórek zrębowych naczyń krwionośnych**.

Obecnie uznana jako aktywny metabolicznie, największy narząd endokrynnego organizmu.

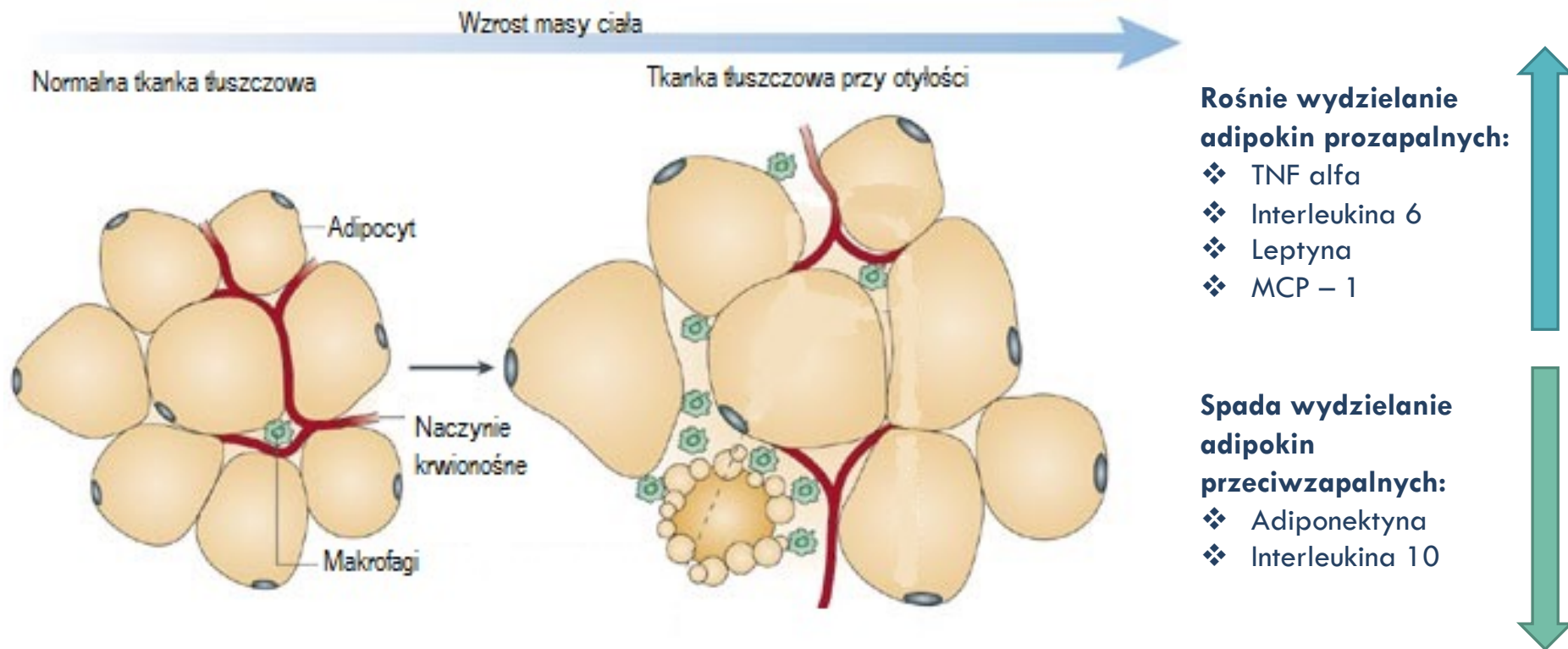
Adipocyty mają zdolność do wytwarzania i wydzielania aktywnych biologicznie substancji (adipokiny, adipocytokiny).

Wśród nich możemy wyróżnić np.:

- Cytokiny prozapalne – IL-6 i TNF α
- Białko C – reaktywne (CRP)
- Enzymy – np. lipaza lipoproteinowa, angiotensynogen, aromataza
- Inhibitor aktywatora plazminogenu (PAI-1)
- Hormony steroidowe
- Hormony peptydowe – leptyna, adiponektyna, rezystyna, wisfatyna

OTYŁOŚĆ – PROCES ZAPALNY

Zmiany w tkance tłuszczowej spowodowane otyłością (hiperplazja, hipertrofia adipocytów, zwiększona infiltracja makrofagów) są przyczyną zaburzeń w sekrecji adipokin zaangażowanych w kontrolę procesu zapalnego.



LEPTYNA W OTYŁOŚCI

Leptyna jest głównym regulatorem „osi jelito-mózg”, która poprzez działanie na receptory OUN w podwzgórzu dostarcza sygnału sytości. Aktywacja receptorów leptyny w podwzgórzu **hamuje przyjmowanie pokarmu i promuje szlaki metaboliczne wydatkowania energii**. Poziom leptyny zmniejsza się wraz z redukcją masy ciała.

Wydzielana jest głównie przez adipocyty pod wpływem insuliny. Jej aktywność prowadzi do wzrostu oksydacji lipidów w wątrobie, mięśniach szkieletowych i adipocytach

Podobnie jak w przypadku innych adipokin np. IL6, poziom leptyny jest **skorelowany z masę tłuszczową**

Leptyna może wpływać na wiele procesów poprzez działanie lokalne (tkanka tłuszczowa), jak również poprzez oddziaływanie centralne na niektóre ośrodki mózgowe

Centralne działanie leptyny polega na **hamowaniu sekrecji neuropeptydu Y** (związku oreksygenicznego) i **stymulacji sekrecji związków anoreksygeniczných**, co zmniejsza apetyt

Na poziomie komórki leptyna **hamuje lipogenezę i wzmacnia lipolizę** w adipocytach, zapobiegając nadmiernej akumulacji trójglicerydów w wakuolach tych komórek

W otyłości pomimo zwiększonej sekrecji leptyny zazwyczaj mamy do czynienia z przewagą uczucia głodu, można to tłumaczyć zaburzeniem działania leptyny tzw. leptynoopornością. Przypuszcza się, że u osobników otyłych następuje **upośledzenie transportu tego hormonu do mózgu lub zmniejszenie ekspresji jego receptora w podwzgórzu - „supresor sygnalizacji cytokin 3” (SOCS-3)**

ROLA LEPTYNY W ZAPALENIU

- Prozapalna
- Zwiększa proliferację i aktywację limfocytów T → ↑uwalnianie cytokin
- Wspomaga odpowiedź limfocytów Th1
- Zwiększa aktywację komórek NK
- Zwiększa aktywację makrofagów i uwalnianie cytokin (TNF- α , IL-6)
- Aktywuje neutrofile i zwiększa ich chemotaksję
- Wzmacnia wybuch tlenowy makrofagów



Modulacja wrodzonej odpowiedzi immunologicznej

Modyfikacja składu mikrobioty skóry, przewodu pokarmowego

ADIPOKINY - ADIPONEKTyna

Wytwarzana i wydzielana do krwi przez dojrzałe komórki tłuszczowe w wyniku aktywacji receptora jądrowego PPAR- γ . Może ulec rozszczepieniu, aby uwolnić fragment zawierający C-kończową domenę globularną (gAd), która odgrywa ważną rolę w metabolizmie tkanki tłuszczowej.

Adiponektyna pełni w organizmie następujące funkcje metaboliczne: **nasila wątrobowe działanie insuliny i hamuje napływ kwasów tłuszczowych do wątroby, zwiększa wychwyt glukozy w wątrobie i mięśniach szkieletowych; większa utlenianie kwasów tłuszczowych**

W otyłości spada produkcja adiponektyny i jej stężenie we krwi

Adiponektyna i stan zapalny: działa przeciwzapalnie; zmniejsza aktywację i proliferację limfocytów T; hamuje zależne od NF κ B uwalnianie cytokin i ekspresję cząsteczek, w tym TNF- α i IL-6 a zwiększa IL-10; hamuje wybuch tlenowy w czasie fagocytozy.

Adiponektyna wywiera działanie ochronne na naczynia krwionośne (zwiększenie proliferacji komórek śródbłonna, zmniejsza wzrost komórek mięśni gładkich aorty i odpowiedź migracyjną na czynniki wzrostu) a ponieważ w otyłości poziom adiponektyny spada prowadzi do wzrostu ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Hipoadiponektynemia przyczynia się do wzrostu aktywności transaminaz $\rightarrow$ $\uparrow$ stłuszczeniowe zapalenie wątroby

Obniżony poziom adiponektyny we krwi jest uważany za niezależny czynnik ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2. Farmakologiczne zwiększanie stężenia adiponektyny we krwi wpływa na zwiększanie wrażliwości tkanek docelowych na insulinę. **Postępowanie dietetyczne prowadzące do zmniejszenia masy ciała otyłych osobników znacząco zwiększa stężenie adiponektyny we krwi.**

CUKRZYCA TYPU II

OTYŁOŚĆ PRZYCZYNIA SIĘ DO ROZWOJU INSULINOOPRONOŚCI:

w mięśniach

Wysoki pobór triacylogliceroli powyżej możliwości ich magazynowania w tkance tłuszczowej → inne tkanki magazynują tłuszcz – przede wszystkim WĄTROBA i MIĘŚNIE

MIĘŚNIE nie są w stanie wykorzystać całej ilości tłuszczu = mitochondria nie są w stanie wykorzystać wszystkich kwasów tłuszczowych w procesie β -oksydacji → niewykorzystane kwasy tłuszczowe w cytoplazmie ponownie służą do resyntezy triacylogliceroli

Wzrasta również poziom diacylogliceroli (**DAG**) oraz ceramidu w cytoplazmie → **DAG** to **wewnątrzkomórkowa cząsteczka sygnałowa**, która może przyczyniać się do unieczynnienia **IRS1** (substrat receptora insuliny), co osłabia sygnał uruchamiany przez insulinę **przyczyniając się do rozwoju insulinooporności**.

Dodatkowo **ceramid** lub jego pochodne **hamują pobieranie glukozy i syntezę glikogenu, przyczyniając się do rozwoju insulinooporności**.

CUKRZYCA TYPU II

OTYŁOŚĆ PRZYCZYNIA SIĘ DO ROZWOJU INSULINOOPRONOŚCI:

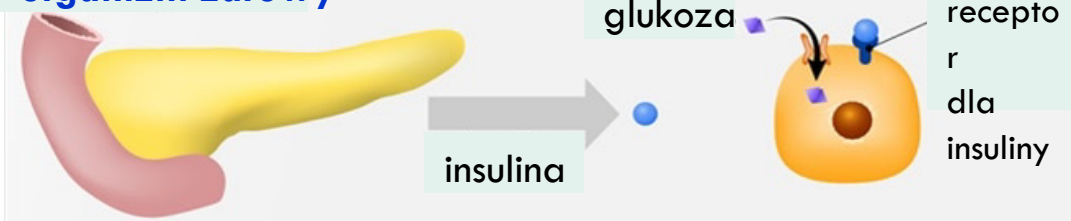
w trzustce:

W normalnych warunkach glukoza transportowana jest do komórek β trzustki przez transporter glukozy: **GLUT2**, który umożliwia transport glukozy TYLKO **gdy stężenie glukozy we krwi jest duże** → to gwarantuje wydzielanie insuliny w warunkach obfitości glukozy (np. okres postprandialny).

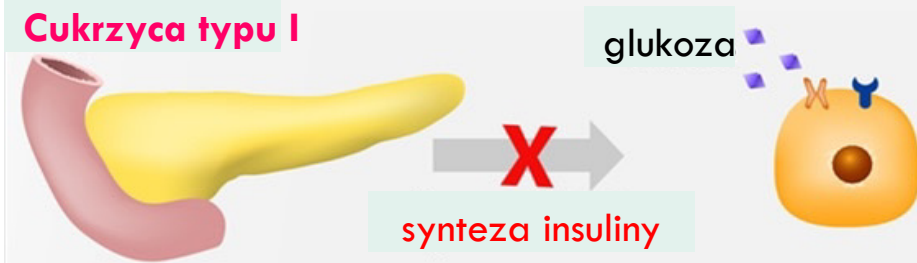
W normalnych warunkach komórki β trzustki syntetyzują duże ilości PROINSULINY → która ulega obróbce potranslacyjnej w retikulum endoplazmatycznym przekształcając się w INSULINĘ → która przekazywana jest do pęcherzyków wydzielniczych.

Przy insulinooproności w mięśniach → odpowiedź komórek β trzustki polega **na zwiększonej produkcji PROINSULINY** → jednak retikulum endoplazmatyczne nie jest w stanie przekształcić nadmiaru tego prohormonu w dojrzałą INSULINĘ → co wywołuje STRES RETIKULUM ENDOPLAZMATYCZNEGO (**ER stres**) → który utrzymując się długotrwale może prowadzić do programowanej śmierci komórek β trzustki i **pełnoobjawowej cukrzycy typu II**.

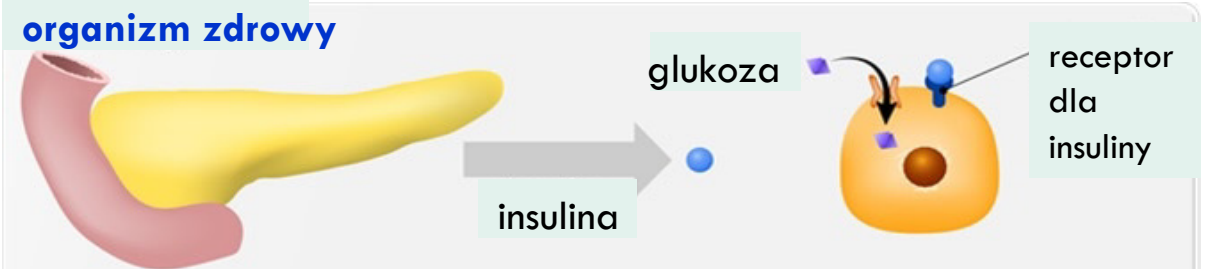
organizm zdrowy



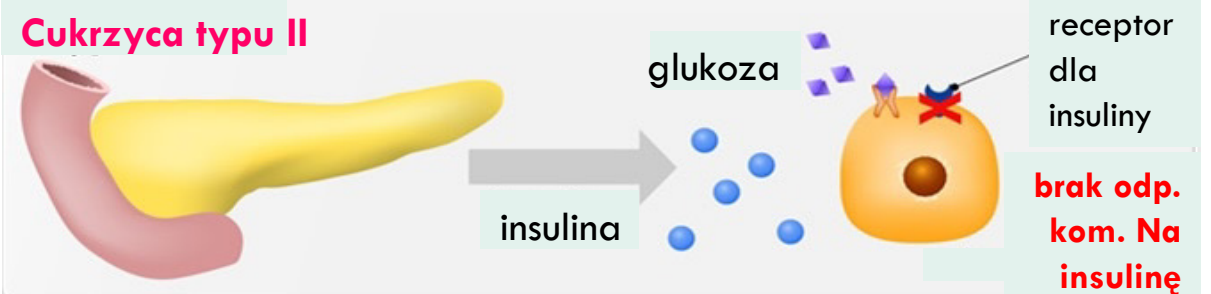
Cukrzyca typu I



organizm zdrowy



Cukrzyca typu II



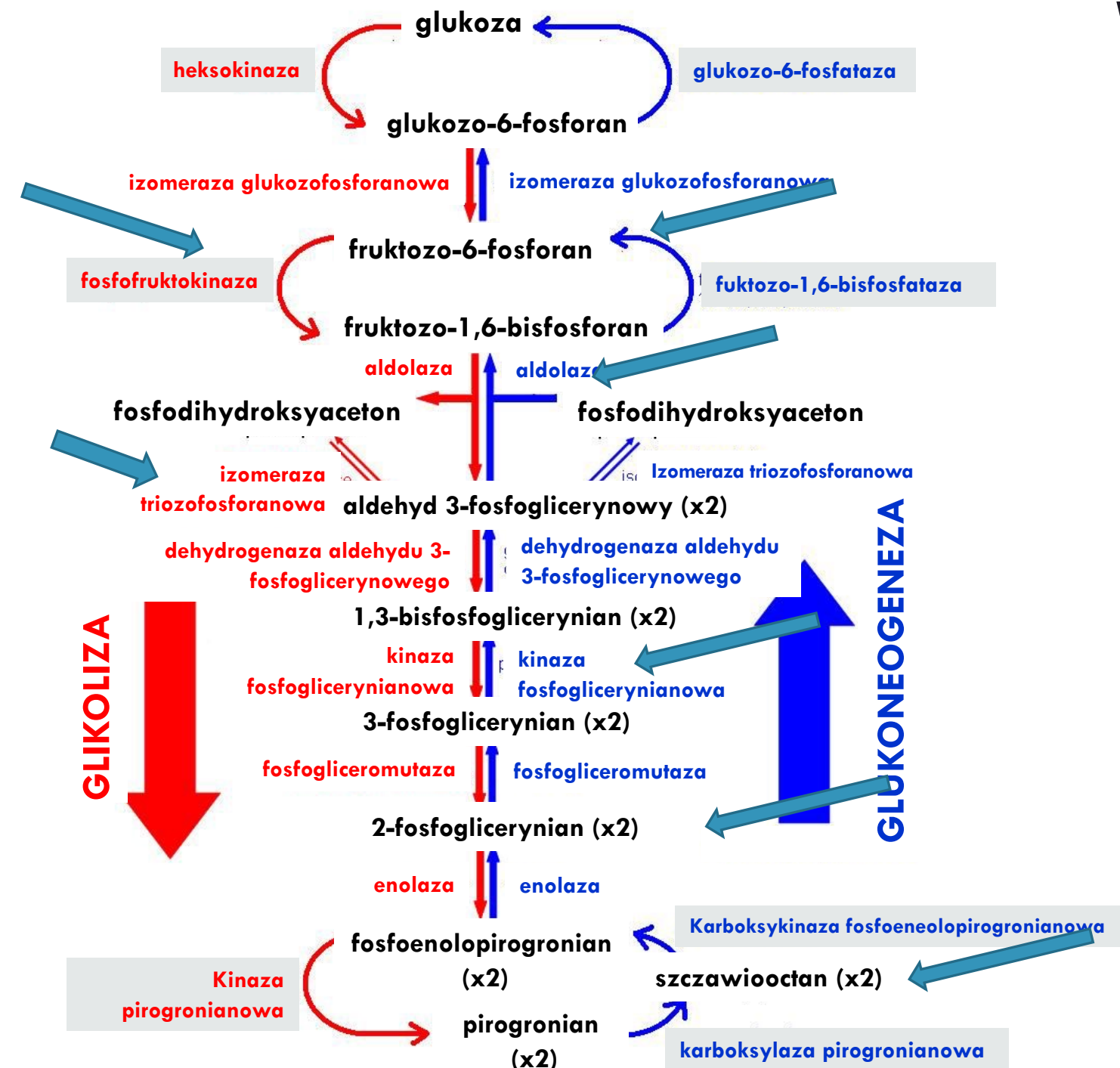
Wpływ otyłości na metabolizm węglowodanów

Działanie insuliny na obniżenie poziomu glukozy we krwi wynika z hamowania wytwarzania glukozy w wątrobie i zwiększonego wychwytu glukozy przez mięśnie i tkankę tłuszczową poprzez GLUT4. Mięśnie uważane są za główne miejsce pobudzanego insuliną wychwytu glukozy *in vivo*, **tkanka tłuszczowa ma stosunkowo niewielki udział w całkowitym metabolizowaniu glukozy przez organizm.**

Nadekspresja GLUT4 w tkance tłuszczowej zwiększa wrażliwość całego organizmu na insulinę i tolerancję glukozy → jednak w mięśniach szkieletowych otyłych osobników ekspresja GLUT4 jest prawidłowa.

W przypadku otyłości następuje zmniejszone metabolizowanie glukozy w tkance tłuszczowej → otyłość → rozwój hiperglikemii, hiperinsulinemii i insulinooporności.

Takie cząsteczki jak **wolne kwasy tłuszczowe**, leptyna lub TNF- α (wszystkie są uwalniane z tkanki tłuszczowej) wpływają **pośrednio** na homeostazę glukozy.



Wpływ otyłości na metabolizm tłuszczowy

Otyłość jest związana ze zwiększoną **lipolizą** w tkance tłuszczowej i podwyższonymi krążącymi wolnymi kwasami tłuszczowymi → **markery lipolizy !!!**. Postuluje się, że lipoliza jest autokrynnym mechanizmem sprzężenia zwrotnego, dzięki któremu zwiększona produkcja SAA (amyloid A – adipokina) z powiększonych adipocytów trafia do krwiobiegu i przyczynia się do insulinooporności. Alternatywnie, zwiększona lipoliza przez SAA może być pośrednio stymulowana przez cytokiny lipolityczne (IL-6 i TNF- α).

Otyłość → ↑ stężenie triglicerydów w osoczu. Zaproponowano, że oporność tkanek na insulinę oraz zmniejszony wychwyt glukozy przyspiesza metabolizm lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL) oraz produkcję TG → prowadzi do endogennej hipertriglicydemii. W otyłości występuje zmniejszona lipoliza kompleksu chylomikrony-TG za pośrednictwem lipazy lipoproteinowej i nieskuteczne hamowanie lipolizy hormonowrażliwej za pośrednictwem lipazy w tkance tłuszczowej.

Lipemia poposiłkowa i podwyższone poziomy FA w osoczu są dobrze rozpoznawanymi zaburzeniami w otyłości. Szacuje się, że nadmierna dostępność kwasów tłuszczowych we wczesnym okresie poposiłkowym (kiedy jest zwykle tłumiona przez insulinę) wpływa na ↑ **wychwyt glukozy nawet o 50%**.

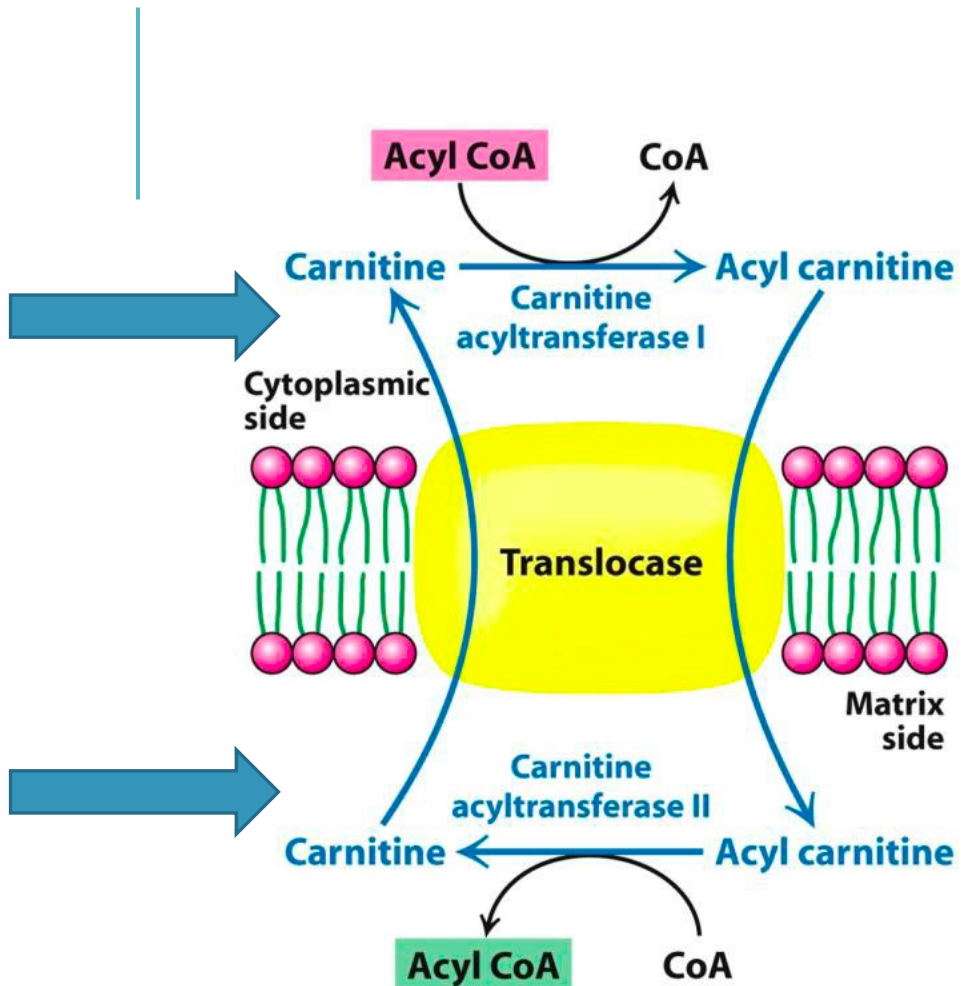


Figure 22.8
Biochemistry, Seventh Edition
© 2012 W. H. Freeman and Company

Wpływ otyłości na metabolizm białek

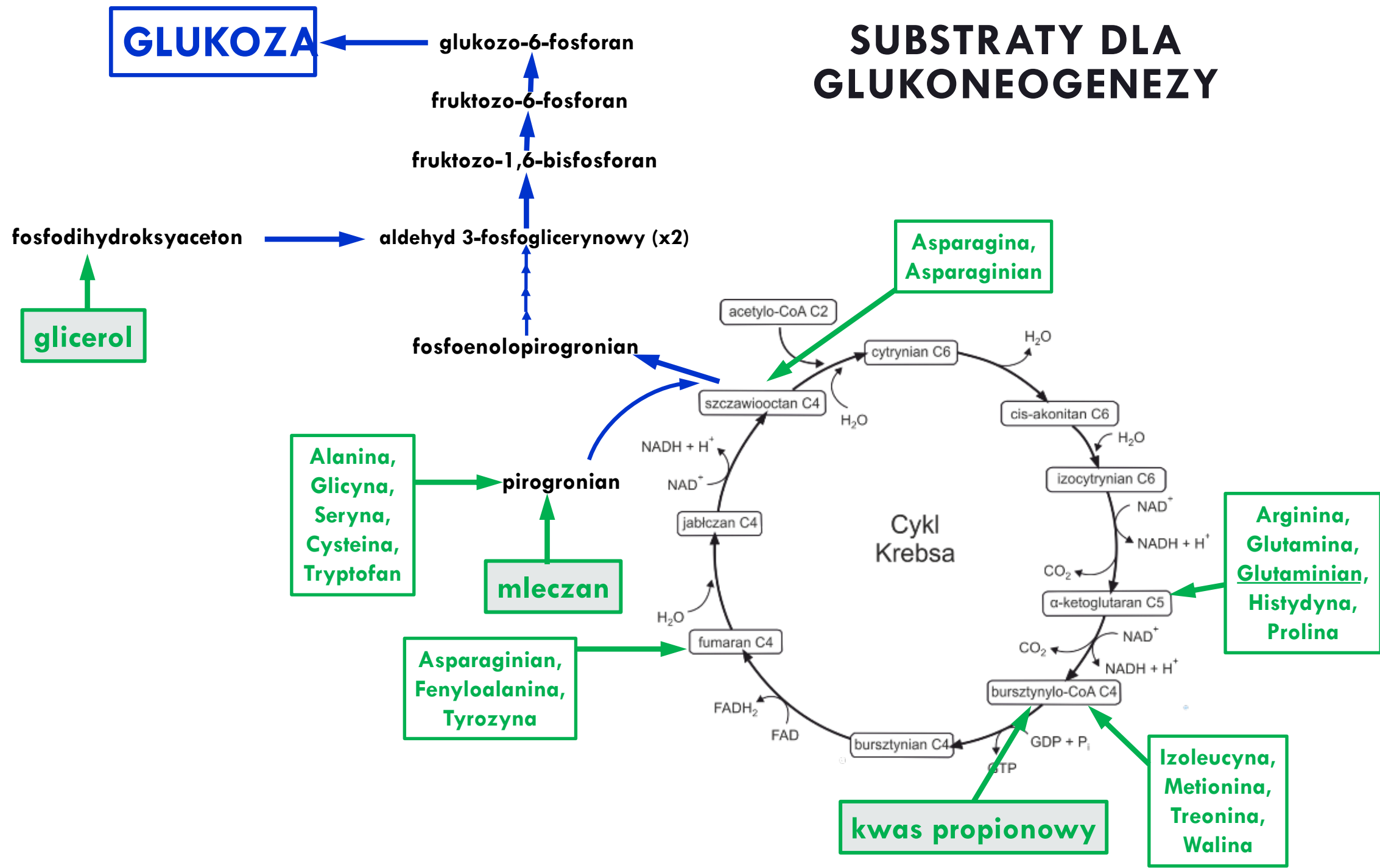
Kontrowersje !!!

Umiarkowana otyłość i różnica w dystrybucji tkanki tłuszczowej są związane z zaburzeniami metabolizmu białek → hipoteza, że umiarkowana otyłość ↑ proteolizę ↑ szybkości podstawowego obrotu leucyny

Pojawiły się również sprzeczne doniesienia o wpływie insuliny na anabolizm białek.

Z pewnością proces miogenezy jest zaburzony w czasie cukrzycy

SUBSTRATY DLA GLUKONEOGENEZY



ROLA OTYŁOŚCI W ZAPALENIU

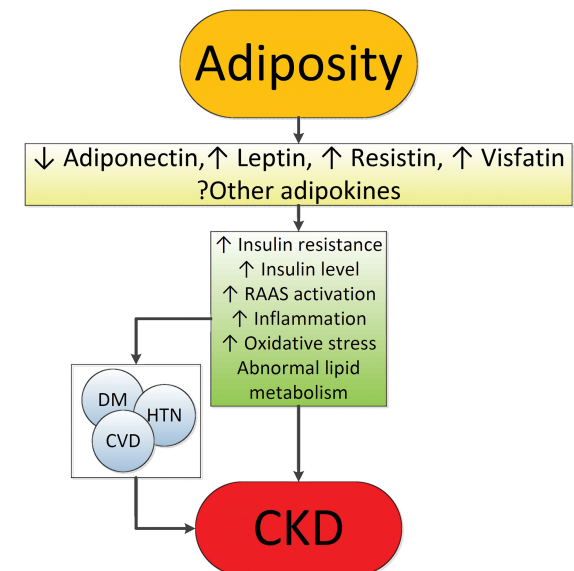
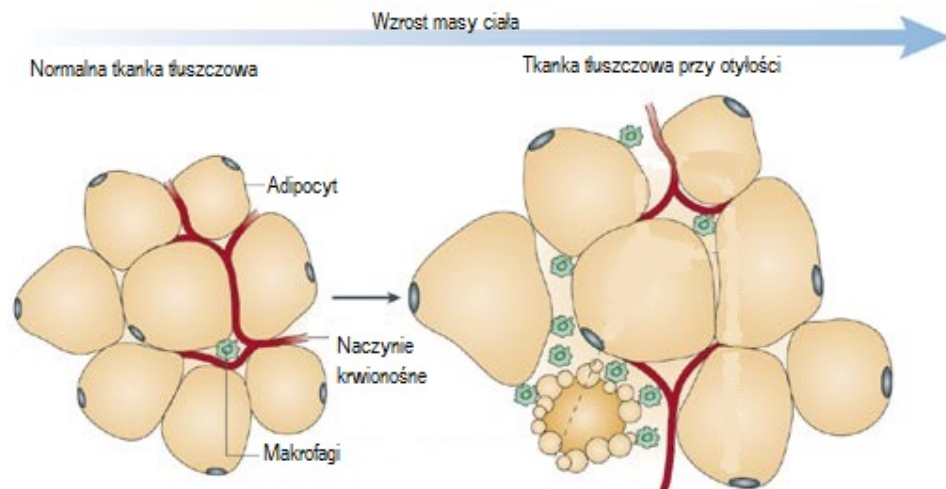
Obecność makrofagów rezydentnych w tkance tłuszczowej - chemokiny wydzielane przez adipocyty, które następnie przyciągają osiadłe makrofagi

Tkanka tłuszczowa otyłych osobników zawiera zwiększoną liczbę makrofagów, a po aktywacji makrofagi te wydzielają mnóstwo cytokin, takich jak $\text{TNF-}\alpha$, IL-6 i IL-1

Hipertrofia adipocytów $\downarrow$ dopływ krwi do adipocytów a indukcja niedotlenienia adipocytów skutkuje ekspresją szeregu cytokin prozapalnych (inhibitor aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1), CRP, $\text{TNF-}\alpha$ i IL-6 oraz białko chemotaktyczne monocytów-1 (MCP-1)

Duża ilość chorób o etiopatogenezie zapalnej kojarzona jest ze stanem zapalnym osobników otyłych:

- Osteoarthritis
- Nadczynność tarczycy
- Alergie pokarmowe
- Stany zapalne jelita grubego
- Zaburzenia rozrodu
- Nowotwory !!!



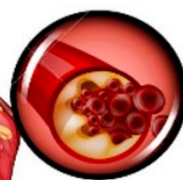


Stan zapalny (wydzielanie cytokin prozapalnych)

INSULINOOPORNOŚĆ



SYNDROM METABOLICZNY



MIAŻDŻYCA

CUKRZYCA TYPU II

~~Zdrowa otyłość~~

Czy u psa może rozwinąć się zespół metaboliczny??

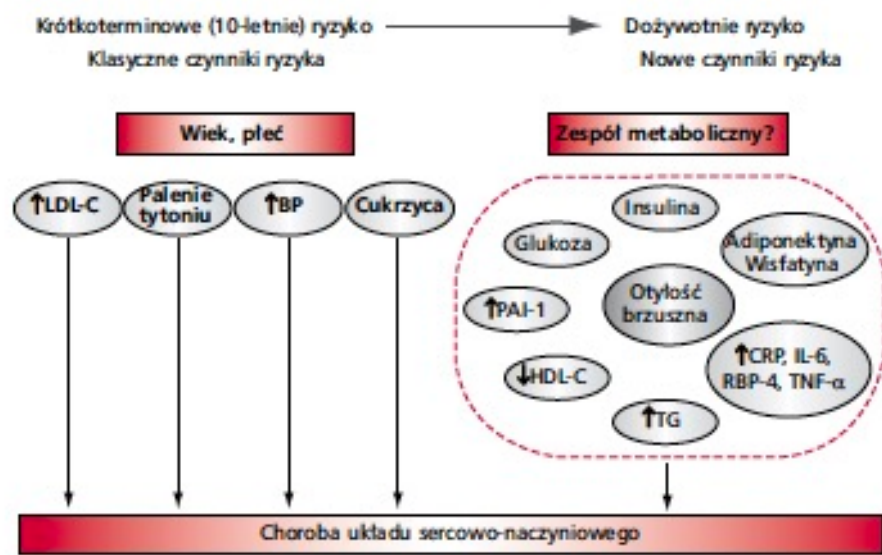


Table 4 Comparison pre-weight loss parameters in obese dogs with and without metabolic syndrome

Criterion	Metabolic syndrome	No metabolic syndrome	P
Age mo	98 (31 to 132)	66 (12 to 132)	0.335
Sex ¹	5 NM, 2 NF	1 M, 14 NM, 2 F, 11 NF	0.835
Breed ²	Dachshund, Doberman, English Bull Terrier, Irish Setter, Labrador, Lhasa Apso, Mixed Breed	Akita, Border Collie, Cairn Terrier, CKCS (3), Cocker Spaniel, Corgi, Doberman, Golden Retriever, Labrador (8), Miniature Schnauzer, Mixed Breed (2), Pug (3), Samoyed, Schipperke, Yorkshire Terrier (2)	0.321
Start weight kg	42.8 (8.5 to 56.3)	28.6 (5.4 to 77.0)	0.479
Total BF ³ %	47 (37 to 51)	44 (30 to 55)	0.424
Weight loss %	28 (16 to 44)	28 (9 to 38)	0.531
Weight loss rate %/wk	0.7 (0.2 to 1.4)	0.8 (0.3 to 1.4)	0.642
EI during weight loss ⁴	62 (53 to 74)	60 (44 to 74)	0.672
Change in lean mass %	-7 (-21 to -2)	-7 (-20 to 10)	0.537
Adiponectin µg/mL	4.1 (2.4 to 8.1)	8.4 (0.8 to 19.5)	0.031
Insulin pmol/L	428 (125 to 686)	222 (36 to 524)	
µIU/mL	62 (18 to 99)	32 (5 to 75)	0.030
hs-CRP nmol/L	7.0 (0.1 to 56.6)	11.1 (4.0 to 214.8)	0.719

¹ For sex, F: female, NF: neutered female, NM: neutered male. Upper limit: the upper reference range limit used for the definition of metabolic syndrome. ² For Breed, CKCS: Cavalier King Charles spaniel. ³ Total body fat measured by dual-energy X-ray absorptiometry. ⁴ Energy intake for weight loss is the median value for the whole of weight loss, expressed as energy (in Kcal) per kg metabolic body weight (kg^{0.75})/day. All results are expressed as median (range).

Tvarijonavičiute et al. BMC Veterinary Research 2012, 8:147
http://www.biomedcentral.com/1746-6148/8/147

BMC
Veterinary Research

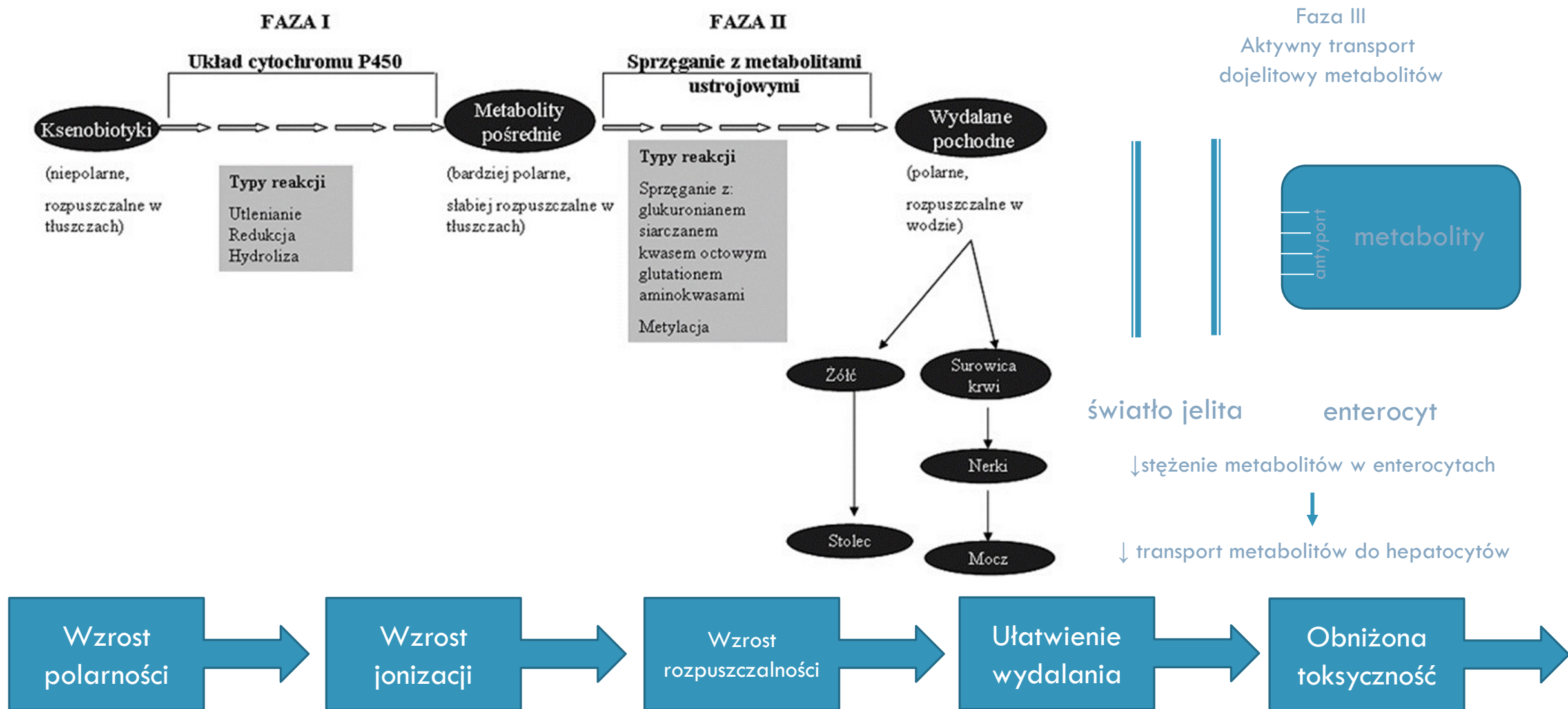
RESEARCH ARTICLE

Open Access

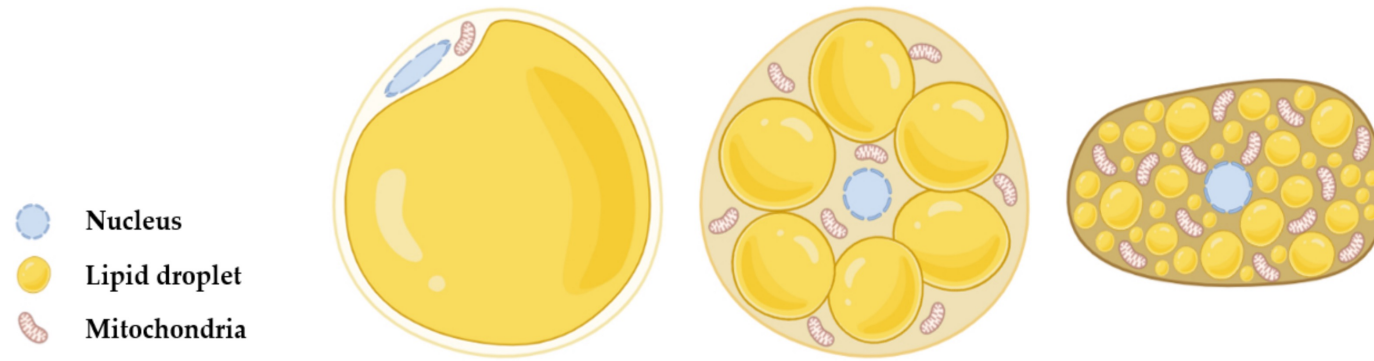
Obesity-related metabolic dysfunction in dogs: a comparison with human metabolic syndrome

Asta Tvarijonavičiute¹, Jose J Ceron¹, Shelley L Holden², Daniel J Cuthbertson³, Vincent Biourge⁴, Penelope J Morris⁵ and Alexander J German^{2*}

FAZY BIOTRANSFORMACJI KSENOBIOTYKÓW

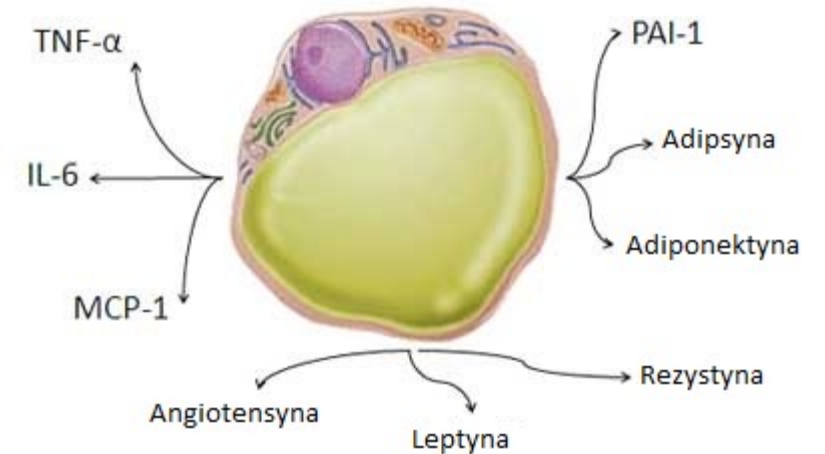


Cel: uwrażliwienie metaboliczne białych adipocytów



	White adipocyte	Beige/brite adipocyte	Brown adipocyte
UCP1 expression	Negative	Positive	Positive
Mitochondria density	Low	Medium	High
LD morphology	One large lipid droplet	Small multiple droplet	Small multiple droplet
Function	Store excess energy as fat	Heat generation	Heat generation

UCP1 – termogenina, kanałowe białko, kanał jonowy dla H^+



Kto jest puszysty:



Kto nie jest puszysty:



DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ
DR JACEK WILCZAK

ZAKŁAD BIOCHEMII I DIETETYKI

KATEDRA NAUK FIZJOLOGICZNYCH

INSTYTUT MEDYCYNY WETERYNARYJNEJ
SGGW W WARSZAWIE

email: jacek_wilczak@sggw.edu.pl