

# OTYŁOŚĆ PSÓW

Jacek Wilczak

Zakład Biochemii i Dietetyki Katedry Nauk Fizjologicznych Instytutu Medycyny Weterynaryjnej Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

## Spoleczne uwarunkowania relacji pies – człowiek wpływające na zwiększone ryzyko nadwagi i otyłości

Wśród wielu czynników wpływających na zachowanie dobrostanu psa, najsilniej oddziałującym jest jego opiekun. To on, także dzięki swojej wiedzy, jest odpowiedzialny za zapewnienie psu wszystkiego, co jest niezbędne dla utrzymania zdrowia. Ponieważ jednym z najczęstszych problemów psa jest utrzymanie prawidłowej masy ciała, a codzienna egzystencja większości psów prawie całkowicie zależy od zapewnienia i wykorzystania zasobów ludzkich, należy jednoznacznie wskazać, że to właśnie opiekun stanowi bezpośrednią przyczynę generowania nadwagi i otyłości u psa. O ile w przypadku człowieka można doszukiwać się silnego wpływu czynników środowiskowych, kulturowych i tych związanych z szeroko rozumianymi czynnikami wpływającymi na zmiany postrzegania pobierania pokarmu (bulimia, anoreksja, ortoreksja), to w przypadku psów, ich otyłość jest konsekwencją nadmiernej podaży składników energetycznych w stosunku do zmniejszonego ich efektywnego utleniania oraz – w przypadku niektórych ras psów – predyspozycji do powstawania tkanki tłuszczowej szybciej niż u innych przedstawicieli innych ras.

Relacja między psami towarzyszącymi a ich opiekunami – w szerszej perspektywie środowiskiem antropogenicznym – jest prawdopodobnie najbardziej intymną i złożoną konstrukcją społeczną wśród międzygatunkowych więzi naszego gatunku. Istnieje mnóstwo dowodów empirycznych dotyczących zdolności społeczno-poznawczych psów, które od czasu ich udomowienia uważa się za wytwór procesów ewolucyjnych analogicznych dla ewolucji człowieka. Psy

są coraz częściej traktowane jako członkowie rodziny w społeczeństwach zachodnich, z równie prestiżowym segmentem nakładów finansowych zarówno na poziomie indywidualnego opiekuna, jak i całych społeczeństw. Psy stały się także popularnym „organizmem modelowym” w różnych dziedzinach nauk biologicznych (m.in. w genetyce molekularnej czy badaniach zaburzeń behawioralno-poznawczych). Stało się tak dlatego, że istnieje szereg analogii socjopoznawczych i podobnych wspólnych mechanizmów oddziaływania codziennych czynników środowiskowych u ludzi i psów. Takie ramy odniesienia stają się bardziej uzasadnione pod względem ekologicznym i ewolucyjnym, niż tradycyjne systemy zakładające badania z wykorzystaniem gryzoni lub naczelnych. W przypadku psiej otyłości ludzie są nie tylko głównymi czynnikami wywołującymi tę chorobę, ale jednocześnie w przypadku obu gatunków można zdiagnozować szereg wspólnych czynników powodujących otyłość.

**W związku z tym otyłość psów i ludzi można uznać za wzajemnie powiązany problem zdrowotny współczesnych społeczeństw, w których wyniki badań dotyczące jednego gatunku mogą być przydatne dla drugiego.**

Kilka badań wykazało, że zarówno masa ciała, jak i zdrowie opiekunów, wpływają na nawyki żywieniowe i aktywność fizyczną ich psów, a przez to na częstość występowania otyłości u psów i powią-

zanych z nią chorób. Już w 1970 roku Mason wykazał związek między otyłością psów domowych a stopniem otyłości ich opiekunów. Niedawno podobne obserwacje zostały potwierdzone przez Blanda i wsp. 2009 (1) oraz Nijland i wsp., 2010 (2), który dodatkowo stwierdził, że stopień otyłości psów, w przeciwieństwie do otyłości kotów, jest skorelowany z BMI ich opiekunów.

## Przyczyny otyłości u psów

Wyniki badań wykazały, że częstość występowania otyłości u psów w krajach rozwiniętych waha się od 25 do 44% populacji psów. W 2014 roku otyłość była siódmym najczęściej występującym zaburzeniem zgłaszanym u psów w brytyjskich przychodniach weterynaryjnych, a w 2021 r. otyłość stała się trzecim najczęściej występującym zaburzeniem po chorobach przyzębia i zapaleniu ucha zewnętrznego (3).

Otyłość traktowana jako konsekwencja długotrwałego pobierania energii przekraczającego wydatek energetyczny psa, jest schorzeniem wieloprzyczynowym. Należy założyć udział podłoża genetycznego predysponującego zarówno do efektywności gromadzenia nadmiaru tkanki tłuszczowej, jak i skłonności psów danej rasy do przejadania się. Przyczyną może być skłonność do maksymalizacji nagrody, szczególnie u ras psów wyselekcjonowanych do polowań lub tych, które wymagają stałej informacji zwrotnej od przewodnika (4-5).

Ważnym czynnikiem, który może być skorelowany z ryzykiem powstania otyłości, jest kastracja bądź sterylizacja. Badania zespołu Bjørnstad i wsp. w roku 2019 zostały przeprowadzone na ponad 600 psach. Ocenę kondycji ciała przeprowadzono zgodnie z 9-punktową skalą BCS zatwierdzoną dla psów i za-



## Dog Obesity

Among the many factors that influence the well-being of a dog, the most influential is its owner. It is he who, thanks to his knowledge, is responsible for providing the dog with everything that is necessary to maintain health.

**Keywords:** dog, obesity, health

# 7

**W 2014 roku otyłość była siódmym najczęściej występującym zaburzeniem zgłaszanym u psów w brytyjskich przychodniach weterynaryjnych**

w 2021 r. otyłość stała się trzecim najczęściej występującym zaburzeniem po chorobach przyzębia i zapaleniu ucha zewnętrznego

adaptowaną do zestawu narzędzi obecnie wykorzystywanych przez World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) (6). Większość psów, ponad 70%, należała do kategorii: prawidłowa masa ciała do otyłości (BCS 4-6/9) z czego ponad 20% psów biorących udział w badaniu należało do kategorii otyłych/bardzo otyłych (BCS 7-9/9). Najważniejszymi wynikami badania było stwierdzenie silnego wpływu kastracji na wysokość współczynnika BCS i ryzyka nadwagi/otyłości (BCS  $\geq 7$ ) u samców psów oraz wykazanie braku takiego wpływu u sук (7). Kastracja zwiększa tendencję przyrostu masy ciała i, mimo że zidentyfikowano różne czynniki ryzyka zwiększające tendencję do otyłości, to zależność między płcią psów a sterylizacją nie jest do tej pory jasna. Wydaje się jednak, że suki są narażone w znacząco wyższym stopniu na rozwój otyłości (bez względu na to czy są sterylizowane czy nie), a czynnikiem dodatkowo zwiększającym to ryzyko jest wiek: suki w starszym wieku są częściej otyłe. W ich przypadku sam zabieg sterylizacji nie powinien być uważany za główną przyczynę otyłości. Natomiast w przypadku

samców kastracja jest istotnie statystycznie skorelowana ze wzrostem wskaźnika BCS oraz ryzykiem przyrostu masy ciała i otyłości. Dlatego też w przypadku samców decyzję o kastracji należy dokładnie rozważyć w oparciu o dodatkowe czynniki. Ważnym czynnikiem zmniejszającym ryzyko otyłości u samców po kastracji jest informowanie opiekunów o konieczności rozpoczęcia działań zapobiegawczych, takich jak zmniejszenie dziennej dawki podawanej karmy, zmniejszenie gęstości energetycznej karmy i zwiększenie aktywności fizycznej. Wszystkie takie działania przyczynią się do ograniczenia masy ciała przed samym zabiegiem kastracji, mimo że zwiększone ryzyko otyłości u wykastrowanych samców stanowi możliwą wadę związaną z decyzją o wykonaniu tego zabiegu. Zwiększona tendencja do powstawania tkanki tłuszczowej u kastrowanych samców jest prawdopodobnie konsekwencją ograniczonej syntezy testosteronu, przez co dochodzi do zmniejszania tempa przemiany materii oraz katabolizmu białek, co w konsekwencji skutkuje niższym zapotrzebowaniem na energię. Co ciekawe, nie stwierdzono podobnego spadku

spoczynkowego tempa przemiany materii metabolizmu po kastracji samców kotów, a wzrost masy ciała kastrowanych samców kotów związany był ze zwiększonym przyjmowaniem pokarmu (38). Metaanaliza wyników badań pozwoliła stwierdzić znaczne zmniejszenie zapotrzebowania na energię bytową psów wykastrowanych (około 145 kcal/kg<sup>0,75</sup>) w porównaniu z psami niekastrowanymi (około 200 kcal/kg<sup>0,75</sup>) (8). Bezpośrednich przyczyn otyłości powinno się także upatrywać w czynnikach wpływających na pobieranie pokarmu oraz przyswajanie energii pochodzącej ze składników odżywczych. O ile na ilość przyswojonych składników odżywczych mają wpływ takie czynniki jak postać karmy, obecność składników antyodżywczych, efektywność wydzielnicza przewodu pokarmowego, to na chęć pobierania pokarmu wpływ wywiera duża ilość czynników, które obecnie stają się przedmiotem licznych badań naukowych. Przez wiele lat uważano, że powstawanie otyłości można wyjaśnić za pomocą modeli glukostatycznego lub lipostatycznego. Te dwa modele sugerowały, że glukoza lub tłuszcze zawarte w diecie, są głównymi

czynnikami napędzającymi wytwarzanie i tłumienie sygnałów hormonalnych stymulujących ośrodki sytości apetytu znajdujące się w podwzgórzu. Teoria glukostatyczna zakłada, że uczucie głodu jest zależne od homeostazy glukozy w surowicy i regulujących ją hormonów, w tym insuliny. Wykazano, że glukoza i inne hormony glukostatyczne (amylina i peptyd glukagonopodobny-1 (GLP-1)) nie tylko kierują wydzielaniem insuliny, ale także regulują aktywację ośrodków głodu w mózgu. Z kolei model lipostatyczny zakłada, że kwasy tłuszczowe zawarte w diecie są głównym czynnikiem stymulującym wydzielanie hormonów żołądkowo-jelitowych, które, docierając do ośrodków apetytu w mózgu, zwiększają lub zmniejszają zachowania oreksygeniczne (9).

Ponieważ obecnie dużym zainteresowaniem cieszą się inhibitory GLP-1 (głównie semaglutyd), należy zakładać, że będą one badane w aspekcie ich wykorzystania w redukowaniu masy ciała u psów i kotów ze znaczną nadwagą. Niestety bazowanie na tym mechanizmie może całkowicie wyłączyć uczucie łaknienia u tych zwierząt, włączając mechanizmy prowadzące do anoreksji i w konsekwencji do trwałej kacheksji.

Obecnie przyjęta koncepcja regulacji pobierania pokarmu zakłada, że za pobieranie pokarmu, równowagę energetyczną i masę ciała odpowiedzialne są biologiczne mechanizmy regulacyjne powiązane i zlokalizowane w podwzgórzu. W tym złożonym procesie biorą udział zarówno czynniki zewnętrzne, które w przypadku psów odgrywają mniej istotną rolę niż w przypadku człowieka oraz czynniki wewnętrzne, takie jak neuropeptydy, hormony produkowane i wydzielane przez tkankę tłuszczową oraz hormony przewodu pokarmowego. Z kolei biorąc pod uwagę czas ich oddziaływania na ośrodki sytości w podwzgórzu, może je podzielić na czynniki krótkoterminowe generowane w czasie pobierania posiłku i te pochodzą głównie z przewodu pokarmowego. Należą do nich bodźce informujące najczęściej o osiągnięciu stanu nasycenia oraz hamujące pobieranie pokarmu. Druga kategoria obejmuje bodźce o długim okresie działania, które głównie informują o homeostazie przemian energetycznych organizmu w kontekście zapasów energetycznych. Wyższe zapasy substratów energetycznych: glikogenu w wątrobie i mięśniach oraz trójglicerydów kwasów tłuszczowych w tkance tłuszczowej decydują o tym, że w warunkach fizjologicznych

szybciej osiągnięte jest pobudzenie ośrodków sytości. Z drugiej strony bezpośredni wpływ na stymulowanie ośrodków sytości w podwzgórzu mają także hormony przewodu pokarmowego. Podwzgórze uczestniczy w regulacji częstotliwości oraz wielkości spożywanych posiłków. Informacje otrzymywane przez ośrodkowy układ nerwowy obejmują sygnały o stanie odżywienia organizmu, docierające do podwzgórza na drodze hormonalnej za pośrednictwem wielu hormonów przewodu pokarmowego oraz sygnały związane z przyjmowaniem pokarmu. W przypadku psów może wydawać się, że mniejsze znaczenie odgrywa regulacja pobierania wielkości porcji – uwzględniając ewolucyjnie nabytą konieczność pobierania dużej porcji jedzenia w krótkim czasie, rola podwzgórza u tego gatunku jest sprowadzona raczej do odbierania sygnałów długotrwałych. Dlatego też teoria glukostatycznej i lipostatycznej regulacji apetytu u psów wydaje się ważniejsza. Ma to swoje odniesienie do powszechnie wykorzystywanych w dietoterapii otyłości psów karm suchych, zawierających wyższe poziomy włókna pokarmowego. Do hormonów w najsilniejszy sposób regulujących pobieranie pokarmu należą polipeptyd YY (PYY), peptyd glukagonopodobny-1 (GLP-1) oraz grelina. Zarówno GLP-1, jak i PYY są wytwarzane i wydzielane przez komórki L dystalnego jelita czczego i jelita krętego. Komórki L działają jak „czujniki” obecności składników odżywczych w przewodzie pokarmowym, a stymulowane, głównie przez kwasy tłuszczowe, wytwarzają zarówno PYY, jak i GLP-1. Wpływ tych hormonów na regulację uczucia sytości dodatkowo dokumentują wyniki badań wskazujące zwiększone wydzielanie GLP-1 i PYY w procedurach eksperymentalnych, takich jak niektóre operacje pomostowania żołądka i resekcja części żołądka, w których dostarczanie składników odżywczych do dalszych czę-

ści przewodu pokarmowego wpływa na zmiany zachowania związanego z pobieraniem pokarmu, hamując apetyt i wrażliwość na insulinę (10). Jeżeli GLP-1 jest uwalniany do krwiobiegu, indukuje stymulację jądra łukowego neuronów POMC-CART i wzajemne hamowanie neuronów NPY-AGRP, przełamując głód. GLP-1 ma również działanie uwrażliwiające adipocyty tkanki tłuszczowej na insulinę, dzięki czemu dodatkową korzyścią jest wywołanie umiarkowanego uczucia sytości. Efekty mogą trwać do 12 godzin, co czyni go realnym przedmiotem badań, których celem jest farmakologiczna kontrola sytości (11). Polipeptyd PYY jest uwalniany z komórek L podczas wchłaniania kwasów tłuszczowych. Po uwolnieniu działa również stymulująco na neuronów POMC-CART i osłabiając sygnalizację NPY-AGRP, hamuje uczucie głodu. Dwa wymienione hormony są anoreksogenami, a jedynym hormonem oreksygenym jest grelina. Grelina jest hormonem uwalnianym z komórek neuroendokrynych rozmieszczonych wzdłuż nabłonka w dniu żołądka i wydaje się działać przeciwnie do PYY i GLP-1 przez stymulowanie głodu poprzez pobudzenie neuronów NPY-AGRP. Wydzielanie greliny jest zwykle najwyższe, gdy żołądek jest pusty, a jej stężenie zmniejsza się, gdy żołądek jest rozciągnięty i pojawia się silny bodziec odżywczy. Zakłada się, że psy i koty mają podobne mechanizmy regulujące uczucie apetytu (12).



ADOBE STOCK

## Tkanka tłuszczowa jako narząd wydzielenia wewnętrznego

Tkanka tłuszczowa pełni szereg zasadniczych dla organizmu funkcji: izolacyjną, amortyzującą – chroniąc narządy wewnętrzne przed urazami mechanicznymi, energetyczną oraz ważną z punktu widzenia utrzymania bilansu wodnego organizmu. Tkanka tłuszczowa stanowi bardzo efektywne źródło wody metabolicznej. Ze 100 g tłuszczu w wyniku przemian metabolicznych uzyskuje się przeszło 100 g wody.

Całkiem niedawno zaczęto traktować tkankę tłuszczową także jako gruczoł wydzielenia wewnętrznego, który produkuje szereg hormonów wpływających na funkcje całego organizmu.

Już w latach pięćdziesiątych ustalono, że w organizmie funkcjonuje układ zależności hormonalnych, który znosi uczucie głodu, ale mechanizmy, które go dotyczą, były nieznanne. W Jackson Laboratories w Stanach Zjednoczonych poprzez hodowlę wsobną „stworzono” szczepy myszy, które charakteryzowały się szybkim i nadmiernym przyrostem masy ciała. Zaczęto uważać, że skoro powstały mutacje genów, których ekspresja powoduje otyłość myszy, to zaczęto postrzegać otyłość jako chorobę o podłożu genetycznym, co teoretycznie dawałoby szansę na jej potencjalnie leczenie w przyszłości. Oczywiście w świetle wyników współczesnych badań otyłość jest chorobą, w etiopatogenezie której czynniki epigenetyczne odgrywają istotną rolę, ale nie dało się jednoznacznie wytypować zarówno „genu otyłości”, jak i wybranej mutacji jakiegoś genu, które dawałyby 100% pewności powstania otyłości. Badania w Jackson Laboratories, polegające na parabiozie osobników otyłych z osobnikami z cukrzycą, powodowały powstanie hipoglikemii u otyłego „partnera” kończącej się utratą masy ciała i śmiercią z głodu, podczas gdy u „partnera” z cukrzycą nie zaobserwowano żadnych niepra-

widłowych zmian (13). Parabioza jest zabiegiem zespolenia chirurgicznego dwóch zwierząt, u których dla celów doświadczalnych wytwarza się wspólny układ krążenia. Wyniki takiego eksperymentu sugerowały, że jeden z mysich „partnerów” miał mutację w genie kodującym hormon, podczas gdy drugi miał mutację w receptorze tego hormonu. Wyniki takich obserwacji dopiero w 1994 r. doprowadziły do zidentyfikowania owego hormonu, który został nazwany leptyną (14). Leptyna jest jednym z hormonów uwalnianych z tkanki tłuszczowej w stosunkowo dużych ilościach. Leptyna działa anoreksygeniczenie na poziomie jądra łukowego podwzgórza i „włącza” uczucie głodu poprzez stymulację neuronów POMC-CART. Jej efektywne działanie dawało nadzieję, że jako cel terapii farmakologicznych pomoże kontrolować epidemię otyłości. Niestety, mimo że w badaniach klinicznych z użyciem syntetycznej leptyny wykazywała ona pozytywne efekty, wywoływała skutki uboczne z powodu reakcji immunologicznych oraz powstającej z czasem oporności, co skutkowało zmniejszeniem efektywności działania. U psów i kotów, podobnie jak u ludzi i gryzoni, stężenie leptyny w osoczu jest silnie skorelowane z masą tkanki tłuszczowej. Dodatkowo badania nad zastosowaniem leptyny i jej analogów wykazały niezdolność do kontrolowania uczucia sytości. Takie działanie wykazują hormony przewodu pokarmowego takie jak GLP-1, PYY czy grelina. Uwzględniając powyższe, leptyna raczej nie uczestniczy w adipostatycznej teorii otyłości. Teoria ta zakłada, że zmiany masy ciała, w tym zmiany masy tkanki tłuszczowej, powinny być zawsze kompensowane przez odpowiednie zmiany w przyjmowaniu pokarmu i termogenezie. Przykładowo, zwiększona termogeneza nie powinna być w stanie przeciwdziałać otyłości, ponieważ zgodnie z tą teorią spożycie pokarmu powinno być zwiększone. Istnieją jednak dowody, że termogeneza może przeciwdziałać otyłości i nie zawsze jest w pełni kompensowana zwiększonym przyjmowaniem pokarmu, chociażby poprzez zwiększone zaangażowanie w procesy termogeniczne brunatnej tkanki tłuszczowej. Jest to widoczne u myszy i może dotyczyć ludzi. Znaczna część dorosłych posiada brązową tkankę tłuszczową, a osoby z mniejszą lub bez brązowej tkanki tłuszczowej wydają się być bardziej podatne na otyłość (15-16). Tym samym zwiększona termogeneza może przeciwdziałać

otyłości bez interwencji dietetycznej. Rola leptyny w tym mechanizmie wydaje się być niezauważalna. Zwiększona masa tkanki tłuszczowej generuje zwiększone stężenie leptyny w osoczu, ale ono nie przekłada się na hamowanie pobierania posiłku. Co więcej, zakłada się występowanie zjawiska leptynooporności, dzięki czemu organizm zaczyna tracić także fizjologiczną, regulowaną przez leptynę możliwość kontrolowania uczucia głodu.

## Rozrost tkanki tłuszczowej

Tkanka tłuszczowa rozrasta się na dwa sposoby: w procesie hipertrofii (zwiększenie rozmiaru komórek) oraz hiperplazji (zwiększenie liczby komórek). Adipogeneza to hiperplazja komórkowa, proces różnicowania i rozwoju komórek tkanki tłuszczowej – adipocytów z komórek pierwotnych. Tkanka tłuszczowa jest bardzo plastyczna, w porównaniu do innych tkanek organizmu charakteryzuje się bardzo dużą zdolnością zmiany rozmiaru, jak i składu, zależnie od stanu energetycznego organizmu. Rekrutacji nowych komórek towarzyszy zawsze angiogeneza, czyli rozwój nowych naczyń krwionośnych, a usieciowanie tkanki tłuszczowej i przepuszczalność tkanki nabłonkowej naczyń krwionośnych jest większa nawet niż w mięśniach szkieletowych. Średni przepływ krwi przez tkankę tłuszczową może się wahać w zakresie 3-30 ml/min/100 g, podczas gdy w mięśniach szkieletowych w czasie spoczynku 1,5 ml/min/100 g (wzrasta, nawet 20-krotnie w czasie wysiłku fizycznego) (17). Taka budowa oraz ukrwienie tkanki tłuszczowej z jednej strony stanowi o efektywnym eksporcie do krwi metabolitów produkowanych przez tkankę tłuszczową, a z drugiej strony o jej efektywnych mechanizmach gromadzenia nadmiernej i niewykorzystywanej puli składników odżywczych. Zaburzenie spowodowane nadmiernym rozrostem tkanki tłuszczowej i wynikającym z tego „ściskiem” adipocytów, prowadzi do gorszego ukrwienia i rozwoju lokalnego przechodzącego w uogólniony stan zapalny. U zwierząt otyłych w badaniach histologicznych stwierdza się obszary martwicy adipocytów i nacieki komórek zapalnych. I tutaj należy postawić podstawowe pytanie: czy otyłość, traktowana jako nadmierny rozrost tkanki tłuszczowej, jest konsekwencją toczącego się w niej stanu zapalnego, albo czy to właśnie sama tkanka tłuszczowa nie generuje silnego stanu zapalnego, które-

go mediatory, roznosząc się po całym organizmie, przyczyniają się do powstawania zmian chorobowych w etiopatogenezie, których istotną rolę odgrywają stan zapalny (np. stany zapalne stawów, choroby zapalne przewodu pokarmowego, cukrzyca typu 2). W ciągu ostatnich lat odkryto ponad 100 różnych białek, peptydów i cytokin, które są uwalniane z tkanki tłuszczowej. Sam stan zapalny w obrębie tkanki tłuszczowej napędzany jest poprzez uwalnianie cytokin, w tym interleukiny (IL)-1 $\beta$ , czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF $\alpha$ ), IL-6 i IL-8 (17). Ponadto stymulowane adipocyty uwalniają hormon zwany rezystyną, który powoduje wzajemne oddziaływanie z makrofagami umiejscowionymi lokalnie między adipocytami, co skutkuje zwiększonym wydzielaniem cytokin. Adipocyty same wydzielają również niewielkie ilości białka C-reaktywnego (CRP) oraz pośrednio, poprzez zwiększoną syntezę uwalnianych cytokin, następuje stymulacja wątroby do zwiększonej produkcji białka CRP, które uważane jest markerem przewlekłego zapalenia, także u psów.

Nawiązując w tym miejscu do tematu przewodniego opracowania, w diecie psów otyłych wydaje się być najistotniejszym elementem obecność przeciwutleniaczy, które docierając do tkanki tłuszczowej, będą efektywnie hamować, bądź nie dopuszczają do powstawania oksydacji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. To powstałe w wyniku tych procesów oksylipiny stanowią silne mediatory procesów zapalnych działających: autokrynnie, parakrynnie i endokrynnie.

Najszerzej zbadanym i najbardziej interesującym hormonem wydzielanym przez tkankę tłuszczową jest adiponektyna. Adiponektyna jest hormonem zwiększającym wrażliwość na insulinę oraz wykazuje silne działanie przeciwzapalne. Stwierdza się bardzo wysokie stężenia adiponektyny we krwi. Z tym że stężenia adiponektyny są najwyższe u osobników o prawidłowej masie ciała, a najniższe u otyłych, odwrotnie do uwalniania leptyny. Jedną z pierwszych zmian hormonalnych zachodzących podczas redukcji masy ciała u ludzi, jest wyższa synteza adiponektyny, co wiąże się z poprawą wrażliwości na insulinę. Jednak u psów trend wydzielania adiponektyny i otyłości nie jest zgodny z ludzkim modelem. Wydaje się, że psy mają silne wydzielanie adiponektyny, przy czym, niezależnie od otyłości, stężenie w surowicy jest stałe (18). Wydaje się, że otyłość

nie wpływa na wydzielanie adiponektyny u psów, chociaż w jednym badaniu zidentyfikowano niewielką podgrupę psów z otyłością, które mogły mieć niższe stężenie adiponektyny, ale psy te wykazywały jednocześnie insulinooporność (19). Niektóre z tych rozbieżności mogą wynikać z wpływu innych hormonów na wydzielanie adiponektyny, takich jak testosteron i tyroksyna, które mają negatywny wpływ na wydzielanie adiponektyny. Postawiono także hipotezę, że subtelne różnice między psami mogą być powodem, dla którego cukrzyca typu 2 nie jest tak powszechna u psów, a identyfikacja prawdziwego zespołu metabolicznego u psów jest tak trudna do oszacowania u tego gatunku.



ADOBE STOCK

Podobnie jak wątroba i mięśnie szkieletowe są odpowiedzialne za utrzymanie stężenia glukozy na tym samym poziomie, tak biała tkanka tłuszczowa odgrywa rolę buforową w stosunku do kwasów tłuszczowych. Zachodzą w niej dwa przeciwstawne procesy: uwalniania (lipoliza) oraz wychwytu wolnych kwasów tłuszczowych (lipogeneza). W okresie dodatniego bilansu energetycznego adipocyty gromadzą kwasy tłuszczowe pod postacią trójglicerydów, chroniąc inne tkanki przed ich nadmiarem. Z kolei w fazie głodzenia oraz w sytuacjach zwiększonego zapotrzebowania na energię, tkanka tłuszczowa uwalnia kwasy tłuszczowe, które mogą być użyte jako substrat do utleniania w innych tkankach. Czynniki, które regulują homeostazę tych dwóch procesów są hormony, przede wszystkim insulina i katecholaminy (adrenalina, noradrenalina), a także autonomiczny układ nerwowy. To zaburzenie homeostazy lipolizy i lipogenezy prowadzi do rozwoju otyłości. Lipogeneza zaczyna się zaraz po posił-

ku, kiedy to po strawieniu i dostaniu się do wątroby kwasy tłuszczowe zostają zestrzyfikowane do trójglicerydów, które odkładają się w tkance tłuszczowej oraz w wątrobie. Insulina pobudza aktywność lipazy lipoproteinowej, która stymuluje wychwyty wolnych kwasów tłuszczowych oraz aktywuje enzymy odpowiedzialne za syntezę lipidów. Czynnikiem regulującym lipogenezę jest receptor jądrowy PPAR $\gamma$ . Jego aktywacja nasila odkładanie wolnych kwasów tłuszczowych, zwiększa się również zużycie glukozy w celu wytworzenia kwasów tłuszczowych. Poza stymulacją magazynowania lipidów, PPAR $\gamma$  nasila syntezę adiponektyny, natomiast hamuje leptynę i rezystynę. Wraz ze zwiększaniem zapasów lipidów w tkance tłuszczowej nasila się produkcja leptyny. Hormon działa bezpośrednio na receptory w obrębie podwzgórza. Poza tym adipokinina hamuje ekspresję genów odpowiedzialnych za lipogenezę oraz nasila ekspresję genów lipolitycznych. W rezultacie zmniejsza się ilość rozproszonego w organizmie tłuszczu.

Przeciwstawnym do lipogenezy procesem jest lipoliza. Proces ten dominuje w warunkach zwiększonego zapotrzebowania na energię (wysiłek fizyczny, niska temperatura otoczenia) oraz w sytuacjach stresowych, w tym w okresie głodu. Najsilniejszymi regulatorami lipolizy są katecholaminy, które wiążą się z receptorami na powierzchni adipocytów, rozpoczynają kaskadę reakcji wewnątrzkomórkowych. Zwiększeniu ulega m.in. aktywność lipazy hormonozależnej, w wyniku czego dochodzi do hydrolizy trójglicerydów z zapasów zgromadzonych w adipocytach (przy aktywnym udziale innej lipazy: lipazy trójglicerydowej). Aktywność lipaz zwiększa się w okresie głodzenia i maleje po posiłkach i jest aktywowana przez wiele endogennych czynników: wewnątrzkomórkowego zapasu ATP, adrenaliny i noradrenalina, hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), hormonu tyreotropowego (TSH), hormonu wzrostu, wazopresyny, glukagonu, testosteronu i estradiolu. Dodatkowo czynniki te zwiększają siłę oddziaływania na szybkość lipolizy w czasie wysiłku fizycznego. Lipolityczną aktywność wykazuje też leptyna, ale tak jak wspomniano wcześniej, tylko w warunkach fizjologicznych (u osobników z otyłością duża pojawia się leptinooporność i fizjologiczne działanie leptyny jest zaburzone, dzięki czemu nasiloną jest lipogeneza) (20). Produktami lipolizy są wolne kwasy tłuszczowe i gli-

cerol. Wolne kwasy tłuszczowe dzięki syntezie acylo-CoA mogą być przekształcone do acylo-CoA, a następnie po estryfikacji glicerolo-3-fosforanem do trójglicerydów. Glicerolo-3-fosforan estryfikujący acylo-CoA pochodzi z przemian metabolicznych glukozy, które zachodzą w adipocytach pod wpływem działania insuliny – to tutaj znajduje się punkt styczny metabolizmu lipidów i węglowodanów. Nadmiar glukozy może być efektywnie przekształcany w trójglicerydy w procesie lipogenezy. Jeżeli szybkość lipolizy jest większa niż reestryfikacji – wolne kwasy tłuszczowe są uwalniane do krążenia i transportowane do wątroby, mięśni i brunatnej tkanki tłuszczowej. W mięśniach podczas wysiłku fizycznego dochodzi do utleniania wolnych kwasów tłuszczowych, a w wątrobie stanowią one substrat do tworzenia trójglicerydów i lipoprotein. Czynniki nasilającymi lipolizę są m.in. czynnik martwicy nowotworu (TNF $\alpha$ ) i interleukina IL-6. Ciekawą rolę w regulacji lipolizy odgrywa insulina. Hamuje ona lipolizę, ale tylko w tkance tłuszczowej podskórnej. Tkanka tłuszczowa trzewna jest oporna na hamujące działanie insuliny, dlatego adipocyty trzewne są źródłem dużych ilości wolnych kwasów tłuszczowych (21). Obecnie dobrze rozwinięte badania mechanizmów regulujących procesy lipolizy i lipogenezy skupiają się na precyzyjnej ich charakterystyce w obrębie każdej z tkanek tłuszczowych, także w ujęciu anatomicznym.

W przypadku otyłości psów rodzajem tkanki, który powinien być przedmiotem szczególnych badań, jest tylko tkanka tłuszczowa trzewna, gdyż podlega ona najsilniejszym wpływom czynników zależnych od opiekuna: ilości i jakości składników odżywczych dostarczanych wraz z codzienną porcją karmy oraz intensywnością i czasem trwania aktywności fizycznej.

Dodatkowo czynnikiem, który w przypadku psów, jako gatunku, ma zdecydowany wpływ na regulację lipolizy i lipo-

genezy, są cechy przypisane do danych ras. Inaczej będzie przebiegała lipogeneza u psów zaprzęgowych, u których wysiłek fizyczny przebiega w warunkach aerobowych (tlenowych), a inaczej u whippetów, które w czasie wysiłku fizycznego wykorzystują metabolizm przemian węglowodanów w warunkach anaerobowych (beztlenowych). Z tego też powodu psy zaprzęgowe chętniej wykorzystują mechanizmy lipogenezy w celu maksymalizacji kumulacji tkanki tłuszczowej aniżeli whippet, które tkanki tłuszczowej raczej nie posiadają. Takie założenia mają swoje uzasadnienia w wykorzystaniu różnych diet stosowanych w ich żywieniu: dieta psa zaprzęgowego zakłada wyższy udział energii pochodzącej z tłuszczu, a dieta whippet z węglowodanów.

### Podsumowanie

Nadwaga i otyłość psów należą do jednych z głównych przyczyn pogorszenia dobrostanu psów dorosłych i należy wdrożyć wszelkie działania, angażujące zarówno opiekunów, jak i lekarzy weterynarii. Korzyści płynące z utraty masy ciała psów, są dobrze udokumentowane i obejmują one poprawę różnych stanów chorobowych, poprawę funkcji układu sercowo-naczyniowego i oddechowego, zmniejszenie bólu spowodowanego chorobą zwyrodnieniową stawów oraz zmniejszenie endokrynopatii i przewlekłego stanu zapalnego. U psów, które skutecznie schudły, zaobserwowano także poprawę w odczuwaniu bólu, jakości życia i vitalności, a z kolei u psów, które nie schudły – silniejsze zaburzenia emocjonalne. Dlatego też wiele organizacji naukowych (AAHA, AVMA, Banfield, BSAVA, WSAVA, One Health Initiative) raportujących tę chorobę, a skupiających lekarzy weterynarii, opracowało wytyczne i narzędzia pomocne lekarzowi weterynarii w postępowaniu z pacjentem z nadwagą i otyłym. ●

### Piśmiennictwo

- Bland I. N., Guthrie-Jones A., Taylor R. D., Hill J.: Dog obesity: Owner attitudes and behaviour. *Preventive Veterinary Medicine, Special section: Schwabe Symposium 2008*, 92, 333-340.
- Nijland M. L., Stam F., Seidell J. C.: Overweight in dogs, but not in cats, is related to overweight in their owners. *Public Health Nutrition*, 2010, 13, 102-106.
- Suarez L., Bautista-Castaño I., Peña Romera C., Montoya-Alonso J. A., Corbera J. A.: Is Dog Owner Obesity a Risk Factor for Canine Obesity? A „One-Health” Study on Human-Animal Interaction in a Region with a High Prevalence of Obesity. *Veterinary Sciences*, 2010, 9, 243.

- Mankowska M., Stachowiak M., Graczyk A., Ciazynska P., Gogulski M., Nizanski W., Switonski M.: Sequence analysis of three canine adipokine genes revealed an association between TNF polymorphisms and obesity in Labrador dogs. *Animal Genetics*, 2016, 47, 245-249.
- Bannister S.: Possible preventive obesity measures for consideration in Labrador Retrievers *Canis lupus familiaris* according to veterinarian and owner opinions. *The Plymouth Student Scientist*, 2013, 6, 1.
- Laflamme D.: Development and validation of a body condition score system for dogs. *Canine practice, Santa Barbara* 1990.
- Bjørnvad C. R., Gloor S., Johansen S. S., Sandøe P., Lund T. B.: Neutering increases the risk of obesity in male dogs but not in bitches – A cross-sectional study of dog and owner-related risk factors for obesity in Danish companion dogs. *Preventive Veterinary Medicine*, 2019, 170, 104730.
- Birmingham E. N., Thomas D. G., Cave N. J., Morris P. J., Butterwick R. F., German A. J.: Energy Requirements of Adult Dogs: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 2014, 9, e109681.
- Speakman J. R., Levitsky D. A., Allison D. B., Bray M. S., de Castro J. M., Clegg D. J., Clapham J. C., Dulloo A. G., Gruer L., Haw S., Hebebrand J., Hetherington M. M., Higgs S., Jebb S. A., Loos R. J. F., Luckman S., Luke A., Mohammed-Ali V., O'Rahilly S., Pereira, M. Perusse, L. Robinson T. N., Rolls B., Symonds M. E., Westerterp-Plantenga M. S.: Set points, settling points and some alternative models: theoretical options to understand how genes and environments combine to regulate body adiposity. *Dis Model Mech*, 2011, 4, 733-745.
- Murphy K. G., Dhillo W. S., Bloom S. R.: Gut peptides in the regulation of food intake and energy homeostasis. *Endocr Rev*, 2006, 27, 719-727.
- Klen J., Dolžan V.: Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity: The Impact of Pharmacological Properties and Genetic Factors. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23, 3451.
- Wren J. A., King V. L., Campbell S. L., Hickman M. A.: Biologic activity of dirlotapide, a novel microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, for weight loss in obese dogs. *J Vet Pharmacol Ther*, 2007, 1, 33-42.
- Coleman D. L.: Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia*, 1973, 9, 294-298.
- Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J. M.: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994, 372, 425-432.
- Cannon B., Nedergaard J.: Thermogenesis challenges the adipostat hypothesis for body-weight control: Symposium on 'Frontiers in adipose tissue biology. Proceedings of the Nutrition Society', 2009, 68, 401-407.
- Radin M. J., Sharke, L. C., Holycross B. J.: Adipokines: a review of biological and analytical principles and an update in dogs, cats, and horses. *Vet Clin Pathol*, 2009, 38, 136-156.
- German A. J., Ryan V. H., German A. C., Wood I. S., Trayhurn P.: Obesity, its associated disorders and the role of inflammatory adipokines in companion animals. *Vet J*, 2010, 185, 4-9.
- Ricci R., Bevilacqua F.: The potential role of leptin and adiponectin in obesity: a comparative review. *Vet J*, 2012, 191, 292-298.
- Tvarijonavičiute A., Ceron J. J., Holden S. L., Cuthbertson D. J., Biourge V., Morris P. J., German A. J.: Obesity-related metabolic dysfunction in dogs: a comparison with human metabolic syndrome. *BMC Veterinary Research*, 2012, 8, 147.
- Unger R. H., Scherer P. E.: Gluttony, sloth and the metabolic syndrome: a roadmap to lipotoxicity. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21, 345-352.
- Foley P. J.: Effect of low carbohydrate diets on insulin resistance and the metabolic syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2021, 28, 463-468.

Jacek Wilczak, e-mail: jacekwilczak@sggw.edu.pl