

Metabolički poremećaji kod pretilih pasa i mačaka

Lemac, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2025

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Veterinarski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:178:352182>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-03**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Veterinary Medicine -
Repository of PHD, master's thesis](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
VETERINARSKI FAKULTET

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ
VETERINARSKA MEDICINA

DIPLOMSKI RAD

Lucija Lemac

Metabolički poremećaji kod pretilih pasa i mačaka

Zagreb, 2025.

Lucija Lemac

Odjel: Odjel za temeljne prirodne i pretkliničke znanosti

Zavod za kemiju i biokemiju

Predstojnica: prof. dr. sc. Renata Barić-Rafaj, redovita profesorica

Mentorica: prof. dr. sc. Renata Barić-Rafaj, redovita profesorica

Članovi Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. Doc dr. sc. Josipa Kuleš
2. Prof. dr. sc. Jasna Aladrović
3. Prof. dr. sc. Renata Barić Rafaj
4. Prof. dr. sc. Nada Kučer (zamjena)

Rad sadržava 41 stranicu, 162 literaturna navoda.

ZAHVALA

Prije svega želim iskreno zahvaliti svojoj mentorici Renati Barić Rafaj na nesebičnoj pomoći, strpljenju, trudu i vremenu uloženom u izradu ovog diplomskog rada.

Veliko hvala Srcu i Četvrtašima, bez vas iskustvo studiranja ne bi bilo potpuno. Zbog vas su teški trenutci brzo prošli i još brže bili zaboravljeni.

Najdublje zahvale mojim roditeljima koji su bili uz mene kroz sve ove godine i podupirali sve moje odluke te mi omogućili što bezbrižnije studiranje.

Hvala svima koji su direktno ili indirektno pratili moj studij te svojim prisustvom i lijepim riječima učinili ove godine lakšima i ljepšima.

Za kraj se želim zahvaliti Belli, mom prvom psiću.

Uspomena na nju zauvijek će biti dio ovog rada.

KRATICE

BCS - sustav ocjenjivanja kondicije (engl. *body condition score*)

CETP – protein koji prenosi kolesterol estere (engl. *cholesteryl ester transfer protein*)

CRP- C-reaktivni protein

HDL- lipoprotein velike gustoće (engl. *high-density lipoprotein*)

IL-6 - interleukin-6

LDL - lipoprotein male gustoće (engl. *low density lipoprotein*)

MHO - metabolički zdrava pretilost (engl. *metabolically healthy obesity*)

mikroRNK – mikroribonukleinska kiselina

MMP - matriks metaloproteinaza

MUO - metabolički nezdrava pretilost (engl. *metabolically unhealthy obesity*)

ORMD – stanje slično metaboličkom sindromu (engl. *obesity related metabolic dysfunction*)

PAI-1 - inhibitor aktivatora plazminogena-1 (engl. *plasminogen activator inhibitor-1*)

RAAS - renin-angiotenzin-aldosteron sistem

TNF-alfa - čimbenik nekroze tumora-alfa (engl. *tumor necrosis factor-alpha*)

VLDL - lipoprotein vrlo male gustoće (engl. *very low density lipoprotein*)

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA	3
2.1 MASNO TKIVO.....	3
2.1.1 FIZIOLOGIJA	3
2.1.2. ADIPOKINI.....	4
2.1.2.1. Leptin.....	4
2.1.2.2. Adiponektin.....	5
2.1.2.3. Rezistin	5
2.1.2.4. Angiotenzin.....	6
2.1.2.5. Inflammatory citokini.....	6
2.2. <i>DIABETES MELLITUS</i> I INZULINSKA REZISTENCIJA	8
2.2.1. <i>DIABETES MELLITUS</i>	8
2.2.2. INZULINSKA REZISTENCIJA	9
2.3. DISLIPIDEMIJA	11
2.4. METABOLIČKI SINDROM	14
2.5. KARDIOVASKULARNE BOLESTI.....	18
2.5.1. HIPERTENZIJA	18
2.5.2. ATEROSKLEROZA.....	18
2.6. OSTEOARTRITIS.....	19
2.7. NEOPLAZIJE	20
2.8. PREVENCIJA PRETILOSTI.....	21
3. ZAKLJUČAK	23
4. LITERATURA.....	24
5. SAŽETAK	39
6. SUMMARY	40
7. ŽIVOTOPIS	41

1. UVOD

Sukladno podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u Hrvatskoj je pretilo više od milijun ljudi, a mnogobrojne sličnosti postoje i kod kućnih ljubimaca. Prema mnogim istraživanjima, više od 30% pasa i mačaka je pretilo (GERMAN, 2006.). To nije samo estetski problem već je prijetnja zdravlju i dugovječnosti. Ovaj trend porasta pretilosti, zajedno s padajućom prevalencijom pothranjenosti, od 1990. čini pretilost najučestalijim oblikom malnutricije u Hrvatskoj i većini drugih zemalja diljem svijeta (HRVATSKI ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO, 2024.).

Kod pasa, prevalencija pretilosti je procijenjena na 19,7-59,3% (LUND i sur., 2006.), dok je kod mačaka to 11,5-52% (BURKHOLDER i TOLL, 2000., LUND i sur. 2006.).

Pretilost je definirana kao akumulacija prekomjerne količine masnog tkiva, kada dolazi do povećanja od 15% u odnosu na idealnu težinu (BURKHOLDER i TOLL, 2000.) Predstavlja multifaktorski poremećaj sa brojnim predispozicijama koje pogoduju njegovom razvoju.

Do pretilosti dolazi ponajprije zbog disbalansa u unosu i trošenju energije, pri čemu je prisutan pretjerani unos ili premalo trošenje kalorija. Tome pogoduje sve više sjedilački način života gdje kućni ljubimci većinu vremena provode na zatvorenom i na taj način im se ograničava potrebna aktivnost. U isto vrijeme su često hranjeni *ad libitum*, bez ikakvih mjerenja i restrikcija. Isto tako vlasnici često svoju ljubav prema kućnom ljubimcu pokazuju u obliku hrane i poslastica. Još jedan veliki problem koji doprinosi razvoju pretilosti je što vlasnici često ne znaju koja je idealna kondicija za njihovu životinju. U veterini je razvijen sustav za ocjenjivanje tjelesne kondicije životinja, BCS od engl. *body condition score*. Taj sustav je objektivan način za procjenu stanja, međutim, i kada su vlasnici životinje upoznati s ljestvicom tjelesne kondicije, često nastavljaju pogrešno procjenjivati stanje svoje životinje. Posebice je to slučaj kada su i sami vlasnici pretili (WHITE i sur., 2011.).

Postoje određene pasmine koje su sklonije razvoju pretilosti. Kod pasa to je slučaj u labrador retrievera, boksera, kern terijera, škotskih terijera, šetlandskih ovčara, *Cavalier King Charles* španijela, koker španijela, jazavčara, biglova, baseta i nekih gigantskih pasmina (GOSSELIN, 2007., EDNEY, 1986., MEYER, 1978., DIEZ i NGUYEN, 2006.). Kod mačaka se pretilost češće javlja u domaćih pasmina, perzijskih mačaka, norveške šumske mačke i kratkodlake engleske mačke (CORBEE, 2014.). Kod mačaka je također veća vjerojatnost razvoja pretilosti kod miješanih pasmina u odnosu na čistokrvne (TENG i sur., 2020.).

Dob također utječe na pojavnost pretilosti. Kod starenja dolazi do usporavanja metabolizma i smanjenja aktivnosti, koji utječu na veću sklonost nakupljanju prekomjerne težine što zahtijeva prilagodbu unosa kalorija. Najveći rizik od pretilosti je prisutan kod srednjovječnih životinja. Za pse je to 7-9 godina (USUI i sur. 2016.), a za mačke 8-12 godina (TENG i sur., 2017.).

Sve više ljubimaca je kastrirano, a kastracija također predstavlja predispoziciju za razvoj pretilosti. Dolazi do pada koncentracije spolnih hormona (BACKUS, 2011.) i promjene ponašanja. Životinje počinju konzumirati više hrane te im pada potreba za aktivnošću (KAWAUCHI i sur., 2017.).

Važno je napomenuti, posebice kod mačaka, kako nutritivni sastav hrane također igra veliku ulogu. U divljini su mačke primarno mesožderi te im zbog toga odgovara visokoproteinska prehrana s niskim udjelom ugljikohidrata. Komercijalna hrana kojom se većina kućnih ljubimaca hrani je bogata ugljikohidratima (SALAUN i sur., 2017.). Zbog toga, da bi mačke zadovoljile fiziološke potrebe za proteinima imaju tendenciju uzimati više hrane i samim time više bespotrebnih kalorija (PLANTINGA i sur., 2011).

Pretilost utječe na dugovječnost i kvalitetu života. Dodatno otežava posao veterinaru kod kliničke evaluacije i anestezije, svi zahvati na životinji postaju mnogo rizičniji, te pogoduje nastanku mnogih bolesti. Neke od njih se mogu svrstati u kategoriju metaboličkih poremećaja o kojima će biti riječ u ovom diplomskom radu. Tako je kod pretilih pasa i mačaka povećana incidencija šećerne bolesti i inzulinske rezistencije, dislipidemije, kardiovaskularnih bolesti, osteoartritisa, raznih neoplazija te stanja sličnog metaboličkom sindromu ljudi, a i mnogih drugih bolesti. Pretilost također uzrokuje pojavu kroničnog upalnog stanja u organizmu.

2. PREGLED REZULTATA DOSADAŠNJIH ISTRAŽIVANJA

2.1 MASNO TKIVO

2.1.1 FIZIOLOGIJA

Masno tkivo se sastoji od masnih stanica, adipocita. Osobito je obilato u potkožju i oko unutrašnjih organa trbušne šupljine. Postoje dva tipa masnog tkiva, bijelo i smeđe.

Adipociti smeđeg masnog tkiva sadrže mast raspršenu u obliku mnogo manjih kapljica različitih veličina. Oni sadrže mnogo mitohondrija i proteinskih lanaca za prijenos elektrona koji su uglavnom razdvojeni od oksidativne fosforilacije adenozin difosfata u adenozin trifosfat. Tako se gotovo sva energija koja se oslobodi izravno pretvori u toplinu. Smeđe masno tkivo se u većoj količini nalazi kod životinja u prvim danima života i kod životinja koje hiberniraju (SJASTAAD i sur., 2010.).

Adipociti bijelog masnog tkiva sadrže jednu veliku masnu kapljicu u citoplazmi koja zauzima 85-90% prostora. Oni u potkožju služe kao izolator koji pomaže smanjenju gubitka topline iz tijela, kao izolatori koji mehanički štite tijelo, ali služe i kao energetska rezerva (SJASTAAD i sur., 2010.).

Kod pretilosti dolazi do proliferacije bijelog masnog tkiva, a višak unesene energije se skladišti u obliku triglicerida (USSAR i sur., 2014.). Bijelo masno tkivo je endokrinološki aktivno, a ta funkcija je dugo bila nepoznata. U prilog toj činjenici ide i da 50% bijelog masnog tkiva čine adipociti a ostatak čine preadipociti, multipotentne mezenhimalne STEM stanice, endotelne stanice, periciti, makrofazi i živčane stanice. Takav sastav bijelog masnog tkiva omogućuje izlučivanje različitih spojeva koji kontroliraju mnoge procese u organizmu. Zajednički ih nazivamo adipokinima a neki od njih su: citokini, faktori rasta, steroidni hormoni, različiti proteini, vazoaktivni amini, eikozanoidi i regulatori metabolizma. Oni su nužni za normalno funkcioniranje organizma, ali kod pretilosti dolazi do povećanog lučenja adipokina i mogućeg razvoja mnogih poremećaja (RADIN i sur., 2009.).

Adipokini čija je uloga istražena u nastanku metaboličkih poremećaja kod pretilih pasa i mačaka su: leptin, adiponektin, čimbenik nekroze tumora-alfa (TNF-alfa), C-reaktivni protein (CRP), inhibitor aktivatora plazminogena-1 (PAI-1) , interleukin-6 (IL-6) i rezistin. (RADIN i sur., 2009., ZORAN, 2010.).

2.1.2. ADIPOKINI

2.1.2.1. Leptin

Prvi otkriveni peptidni hormon kojeg luči bijelo masno tkivo je leptin. Ima vrlo širok spektar učinka. Izvrstan je plazmatski indikator količine triglicerola pohranjene u masnom tkivu. Što su veće rezerve masti viša je i njegova koncentracija u plazmi i obrnuto (CONSIDINE i sur., 1996.). On prenosi informacije o raspoloživim rezervama iz masnog tkiva u središnji živčani sustav te na taj način igra ulogu regulacije apetita (AHIMA i sur., 1996.). Kada životinje ne dobivaju dovoljno hrane proizvodnja leptina pada i apetit se povećava. Novija istraživanja pokazuju da kod pretilih ljudi a i pasa i mačaka visoka koncentracija leptina ne suprimira apetit zbog neadekvatnog odgovora na leptin u centru za regulaciju apetita u hipotalamusu. Tako dolazi do stanja koje nazivamo rezistencija na leptin i posljedične hiperleptinemije, čiji razvoj još uvijek nije u potpunosti istražen (ZORAN, 2010.).

Do porasta u koncentraciji cirkulirajućeg leptina dolazi i nakon obroka ali taj porast je kratkotrajan (BACKUS i sur., 2000., APPLETON i sur., 2002.). Starenjem jedinke također dolazi do hiperleptinemije koja može nastati sekundarno neovisno o tome da li se tjelesna masa jedinke povećala (GABRIELY i sur., 2002., LI i sur., 1997.).

Leptin također ima ulogu u regulaciji reproduktivne i imunološke funkcije, inzulinskoj osjetljivosti, djeluje proupalno i prooksidativno, potiče trombozu i ima suprotan učinak od adiponektina koji je također peptidni adipokin (ZORAN, 2010., SJAASTAD i sur., 2010., KATAGIRI i sur., 2007.).

Rezistencija na učinak leptina u pretilih jedinki je selektivna za metaboličke funkcije kao što je utjecaj na centar za sitost u hipotalamusu. Utjecaj leptina na druge organske sustave ostaje intaktan. Zbog povišene koncentracije leptina dolazi do razvoja mnogih poremećaja vezanih za pretilost u kardiovaskularnom i renalnom sustavu (RADIN i sur., 2009.). Također uzrokuje hiperaktivnost živčanog sustava (MARK i sur., 2002., CORREIA i RAHMOUNI, 2006., EIKELIS i sur., 2003., CARLSON i sur., 2000.), smanjuje generaciju dušikovog oksida koji uzrokuje vazodilataciju (RADIN i sur., 2008.) i povećava proizvodnju endotelina koji djeluje kao vazokonstriktor (RADIN i sur., 2003.).

Prekomjerno hranjenje izaziva akumulaciju bijelog masnog tkiva i povisuje koncentraciju cirkulirajućeg leptina dok mršavljenje daje suprotan efekt tj. dolazi do pada koncentracije leptina.

2.1.2.2. Adiponektin

Adiponektin je peptidni hormon koji isključivo proizvode zreli adipociti (ZORAN, 2010.). Njegovu sekreciju potiče inzulin i pojedini lijekovi i suplementi (BENSAID i sur., 2003.). Povećava osjetljivost na inzulin te pospješuje unos glukoze u stanicu, glikolizu i oksidaciju masnih kiselina, ima protuupalni učinak, suprimira proizvodnju TNF-alfa u makrofazima, inhibira nastanak ateroskleroze i djeluje kao vazodilatator (KADOWAKI i sur., 2006., HOPKINS i sur., 2007.).

Ovi učinci su vrlo dobro istraženi kod ljudi ali kod pasa i mačaka su istraživanja još uvijek nepotpuna (ZORAN, 2010.). Kod pretilih jedinki plazmatska koncentracija leptina raste a u isto vrijeme koncentracija adiponektina pada (HU i sur., 1996.). Povećana koncentracija upalnih citokina kao što su TNF-alfa i IL-6 autokrino ili parakrino inhibira ekspresiju gena za adiponektin (BRUUN i sur., 2003., FURUKAWA i sur., 2004.). Pretpostavlja se da niska koncentracija ovog hormona kod pretilih jedinki utječe na razvoj metaboličkih poremećaja, inzulinske rezistencije i dijabetesa tipa 2 (ZORAN, 2010.). Iako je pretilost već sama po sebi velikim dijelom zaslužna za nastanak tih poremećaja, dokazano je da i u jedinki koje nisu pretile a imaju niske cirkulirajuće razine adiponektina također dolazi do nastanka istih metaboličkih poremećaja (RADIN i sur., 2009.).

OKADA i sur. (2017.) su zaključili da se koncentracija adiponektina može koristiti kao biomarker za akumulaciju visceralnog masnog tkiva kod mačaka. Koncentracija adiponektina je u pozitivnoj korelaciji sa količinom potkožnog masnog tkiva (KANTARTZIS i sur., 2006., LINDSTRÖM i sur., 2003.) koje se većinski sastoji od malih adipocita (BJØRNVAD i sur., 2014.) a kod akumulacije visceralnog masnog tkiva dolazi do pada njegove koncentracije (KANTARTZIS i sur., 2006., MEYER i sur., 2013.). Za isti parametar se kod ljudi koristi opseg struka što kod životinja nije bilo mjerodavno (OKADA i sur., 2017.)

2.1.2.3. Rezistin

Rezistin proizvode makrofazi i stanice masnog tkiva, adipociti, čiji broj raste kod pretilosti (DULLO i sur., 2010.). U pozitivnoj korelaciji je s nastankom inzulinske rezistencije (STEPPAN i sur., 2001.) i kroničnog upalnog stanja (FONSECA-ALANIZ i sur., 2007.), ali zasad je još uvijek nedovoljno istražena njegova uloga kod razvoja metaboličkih poremećaja u pretilih pasa i mačaka (RADIN i sur., 2009.).

2.1.2.4. Angiotenzin

Jedan od najpoznatijih regulatornih mehanizama u tijelu je renin-angiotenzin-aldosteron sistem (RAAS) (ZORAN, 2010.). Vrlo je važan za održavanje vaskularne homeostaze, balansa vode u tijelu i bubrežnu funkciju (ZORAN, 2010.). Otkriveno je da RAAS igra veliku ulogu i kod metabolizma adipocita (RADIN i sur., 2009.). Bijelo masno tkivo je veliki proizvođač angiotenzinogena, drugi po redu nakon jetre. Kod pretilih jedinki povećana proizvodnja angiotenzinogena doprinosi razvoju kardiovaskularnih i bubrežnih bolesti (ENGELI i sur., 2003.). Adipociti proizvode velike količine angiotenzinogena koji uvelike povećava cirkulirajuću koncentraciju angiotenzina II a on uzrokuje vazokonstrikciju i povećava koncentraciju aldosterona koji zatim djeluje na bubrege (ENGELI i sur., 2003., RAHMOUNI i sur., 2004.). Kao i kod rezistina, uloga RAAS-a kod pretilosti je još uvijek nedovoljno istražena u pasa i mačaka (ZORAN, 2010.).

2.1.2.5. Inflamatorni citokini

Pretilost se smatra kroničnom upalnom bolesti (ZORAN, 2010.). Zbog hipoksije do koje dolazi u masnom tkivu uslijed njegove hipertrofije dolazi do lučenja mnogih upalnih citokina (ROBIĆ i sur., 2015.). Upala koja se javlja radi pretilosti potencira razvoj inzulinske rezistencije, dislipidemije, kardiovaskularnih bolesti, osteoartritisa i mnogih drugih bolesti (LIANG i sur., 2007., DANDONA i sur., 2007.). U jedinki koje nisu pretile proizvodnja upalnih citokina u adipocitima je vrlo niska, a kod pretilih jedinki dolazi do povećane proizvodnje (LEE i PRATLEY, 2005.). Najpoznatiji i najviše istraženi upalni citokini koje proizvode adipociti u pasa i mačaka su TNF-alfa, IL-6, CRP i PAI-1 (ZORAN, 2010.).

- Čimbenik nekroze tumora-alfa je inicijalno dobio ime zbog sposobnosti da izazove nekrozu tumora kada se on inficira bakterijama (ZORAN, 2010.). Ovaj upalni citokin je uključen u upalne procese, autoimune bolesti, genezu tumora, replikaciju virusa, septični šok, nastanak febrilnosti i pretilost (JUGE-AUBRY i sur., 2005., WISSE, 2004., BASTARD i sur., 2006.). U masnom tkivu suprimira mnoge gene te inhibira diferencijaciju adipocita pa kapacitet za pohranu viška energije opada, stimulira lipolizu i mobilizaciju lipida (HOTAMISLIGIL i sur., 1993.) te utječe na normalno funkcioniranje smeđeg masnog tkiva (RADIN i sur., 2009.). U normalnih jedinki ovaj efekt omogućava pristup energetske rezervama a kod pretilih pogoršava već prisutnu hiperlipidemiju i lipotoksičnost u drugim organima (SETHI i VIDAL-PUIG, 2007.). Odnedavno je poznato da utječe i na nastanak inzulinske rezistencije (ZORAN, 2010.).

- Interleukini općenito, a posebice interleukin-6, imaju veliku ulogu kod nastanka kronične upale u pretilih jedinki (ZORAN, 2010.). Interleukin-6 luče makrofazi i stanice masnog tkiva (NAZIROV i sur., 2016.). Koncentracija IL-6 raste s porastom količine masnog tkiva (MATSUBARA i sur., 2012.). Neki od efekata IL-6 kojeg luče adipociti su: stimulacija sekrecije jetrenih triglicerida, inhibicija inzulinskog signaliziranja u hepatocitima i poticanje proizvodnje CRP-a u jetri (LAFONTAN, 2005., JUGE-AUBRY i sur., 2005.).
- C-reaktivni protein se proizvodi u jetri i masnom tkivu kao odgovor na bilo koje vanjske i unutarnje lezije. Djeluje na način da se veže za mononuklearne stanice i neutrofile i luči upalne citokine (MASOOD, 2024.). Kod većine pretilih pasa dolazi do povišenja koncentracije cirkulirajućeg CRP-a, ali kod nekih ne dolazi do ovih promjena. Kod mačaka CRP ne igra važnu ulogu u upalnim procesima (TVARIJONAVICIUTE i sur., 2012.a).
- Inhibitor aktivatora plazminogena-1 proizvodi masno tkivo koje se akumulira tijekom dužeg vremenskog razdoblja (MASOOD, 2024.). On regulira vaskulariziranost masnog tkiva i sudjeluje pri transportu masnih kiselina (DULLO i sur., 2010.). Njegova primarna uloga je inhibicija urokinaznog aktivatora plazminogena koji u procesu nastanka krvnog ugruška prevodi plazminogen u plazmin, te na taj način PAI-1 inhibira fibrinolizu, čime dovodi do povećanog rizika od nastanka tromboze i ateroskleroze. Inhibitor aktivatora plazminogena-1 je aktivno uključen i u nastanak inzulinske rezistencije i djeluje kao upalni citokin (MARUYOSHI i sur., 2004.).

Bijelo masno tkivo je također izvor brojnih drugih upalnih citokina. Kronično stanje upale koje prati akumulaciju bijelog masnog tkiva obilježava rast koncentracije upalnih markera i daljnji je dokaz da upala inducirana pretilošću igra veliku ulogu kod razvoja i progresije metaboličkih poremećaja vezanih uz pretilost.

2.2. DIABETES MELLITUS I INZULINSKA REZISTENCIJA

2.2.1. DIABETES MELLITUS

Šećerna bolest kronični je endokrini poremećaj obilježen neuravnoteženošću metabolizma ugljikohidrata, masti i bjelančevina koji završava trajnom hiperglikemijom. Do hiperglikemije dolazi zbog relativnog ili apsolutnog nedostatka inzulina. Uzrok nedostatka može biti smanjena proizvodnja inzulina, smanjenje osjetljivosti specifičnih receptora ili zbog problema u njegovu prijenosu. Šećernu bolest ne bi trebalo gledati kao jedinstvenu bolest, već kao skup različitih patofizioloških procesa koji objedinjuju različite uzroke poremetnje kontrole razine glukoze u krvi (GRABAREVIĆ i sur., 2012).

Dijeli se na osnovna 3 oblika:

- Tip 1: primarni dijabetes ili *diabetes mellitus* ovisan o inzulinu (nastaje zbog potpunog manjka inzulina)
- Tip 2: sekundarni dijabetes ili *diabetes mellitus* neovisan o inzulinu (neosjetljivost na inzulin, relativan manjak inzulina)
- Tip 3: subklinički dijabetes ili poremećena tolerancija glukoze

Kod pasa se u većini slučajeva javlja *diabetes mellitus* tip 1 dok je kod mačaka to uglavnom *diabetes mellitus* tip 2. Točan uzrok nastanka još uvijek nije poznat ali je poznato da više faktora utječe na razvoj bolesti. Neki od njih su: genetska predispozicija, autoimunski poremećaji, pankreatitis, hiperadrenokorticism, hipotireoza, kod mačaka hipertireoza i u obje vrste pretilost (GRABAREVIĆ i sur., 2012).

Dijabetes se najčešće javlja u srednjovječnih životinja. U pasa postoji pasminska predispozicija pa je dijabetes češći kod pudli, terijera, jazavčara, koker španijela i patuljastih gubičara. Kod mačaka nije zabilježena pasminska predispozicija (GRABAREVIĆ i sur., 2012).

Klinički se očituje pojavom sindroma poliurije i polidipsije, gubitkom tjelesne mase, polifagijom ili anoreksijom, depresijom, slabošću i povraćanjem. Klinički znakovi se ne razvijaju sve dok hiperglikemija ne dostigne koncentraciju koja će uzrokovati glikozuriju. (NELSON i REUSCH, 2014).

Dijabetes se dijagnosticira na temelju kliničkih znakova koji su specifični za šećernu bolest uz pojavu trajne hiperglikemije i glikozurije (SJAASTADT i sur., 2010).

Pretilost je povezana s nastankom dijabetesa tipa 2 kod ljudi i dijabetesa kod mačaka (NELSON i REUSCH, 2014.), a kod pasa još uvijek nije dovoljno istražena veza pretilosti s pojavom dijabetesa (GILOR i sur., 2016., HOENIG, 2014.).

Zabilježena je pojava inzulinske rezistencije kod pretilih pasa ali psi jako rijetko razvijaju dijabetes tipa 2 (VERKEST i sur., 2011.) jer kod njih gušterača bolje reagira na povećane zahtjeve za inzulinom. Kod pasa može doći do pankreatitisa i upalno posredovane destrukcije beta stanica (BJØRNVAD, 2015.). Mnoga istraživanja potvrđuju da je pretilost rizični faktor za razvoj dijabetesa kod pasa (MATTIN i sur., 2014., KLINKENBERG i sur., 2006., PÖPPL i sur., 2017.). Psi koji su pretili imaju 2,7 puta veću šansu za dijagnosticiranje dijabetesa. Ne postoji konkretni biološki razlog zbog kojeg bi pretili psi bili skloniji razvoju dijabetesa kao posljedice inzulinske deficijencije, i vjerojatnije je da se dijabetes razvije zbog nastanka inzulinske rezistencije. Također, kod pasa je ključan faktor i prehrana (PÖPPL i sur., 2017.) te se loše prehrambene navike i manjak kretanja vežu uz nastanak dijabetesa (VOLACO i sur., 2018.).

Dijabetes kod mačaka je bolest prvenstveno povezana s pretilošću s prevalencijom od 0,4% u Ujedinjenom Kraljevstvu. Dijabetes tipa 2 i inzulinska rezistencija su najčešći i javljaju se u 80% populacije koja je oboljela od dijabetesa (CHANDLER i sur., 2017.). Sa svakim kilogramom viška tjelesne mase dolazi do pada osjetljivosti na inzulin od 30% te pretile mačke imaju 2 do 4 puta veću vjerojatnost da će razviti dijabetes (CLARK i HOENIG, 2021.). Dugotrajna hiperinzulinemija i metaboličke alteracije koje se javljaju kod pretilosti rezultiraju destrukcijom beta stanica gušterače, a na sličan način dolazi do pojave dijabetesa tipa 2 u ljudi (BJØRNVAD, 2015.).

2.2.2. INZULINSKA REZISTENCIJA

Inzulin je hormon kojeg luče beta stanice gušterače kada se razina glukoze u krvi povisi. U fiziološkim uvjetima, on se veže za svoje stanične receptore i uzrokuje fosforilaciju staničnih proteina koji se nazivaju supstrati inzulinskih receptora. Oni su uključeni u prijenos signala i mitogeni i metabolički odgovor stanice. Jedna od metaboličkih funkcija je mobilizacija molekule GLUT-4 prema površini stanice kako bi mogla preuzeti glukozu (LETO i sur., 2012.).

Inzulin stimulira pohranu glukoze u obliku glikogena u mišićima i u obliku masti u masnom tkivu, te inhibira glukoneogenezu u jetri i razgradnju masti (MASOOD, 2024.). Kada je prisutna inzulinska rezistencija dolazi do ometanja fizioloških procesa u jetri, mišićima i masnom tkivu. Inzulin djeluje protuupalno, ima antitrombotski i vazodilatatorni učinak pa u nedostatku osjetljivosti na inzulin dolazi do dodatnog pogoršanja stanja pretilih jedinki i razvoja dijabetesa tipa 2 (DANDONA i sur., 2007.).

Postoji nekoliko mehanizama kojima se pokušava objasniti nastanak inzulinske rezistencije kod pretilosti:

- Dugotrajnim povećanim unosom kalorija dolazi do povećanog lučenja inzulina, i kada je kroz dulje razdoblje prisutna hiperinzulinemija dolazi do smanjene osjetljivosti receptora jer su konstantno izloženi visokim koncentracijama inzulina (GERMAN, 2006.).
- Kada se u cirkulaciji poveća koncentracija slobodnih masnih kiselina i kada dolazi do njihove nepotpune oksidacije se stvaraju međuprodukti masnih kiselina koji se počinju nakupljati u jetri i mišićima. Oni ometaju inzulinsku signalizaciju fosforilacijom serinskih ostataka koji su prisutni na inzulinskim receptorima (MITTENDORFER i sur., 2009.).
- Stanična hipoksija uzrokovana hipertrofijom adipocita dovodi do upale i oksidativnog stresa. Tkivo postaje preplavljeno upalnim citokinima koji mogu uzrokovati fosforilaciju serinskih ostataka na inzulinskim receptorima i na taj način utjecati na razvoj rezistencije (GLASS i sur., 2012.).
- Kod pretilih životinja dolazi do povećanog lučenja određenih adipokina. Najvažniji među njima je leptin. U fiziološkim okolnostima povišeni leptin bi uzrokovao supresiju gladi utjecajem na centar za apetit u, ali kod pretilih jedinki to nije slučaj. Zbog povećane količine leptina kod pretilosti dolazi do manjkavosti u njegovoj funkcionalnosti. Zato ne dolazi do supresije apetita i pretila životinja se debljaju još više. Razlog tomu može biti prevelika zasićenost receptora jako velikim količinama cirkulirajućeg leptina (PAN i sur., 2008.). Tada dolazi do rezistencije na leptin i hiperleptinemije i do nastanka inzulinske rezistencije i dijabetesa tipa 2 (LI i sur., 1997.). Također, u masnom tkivu ekspresija gena za leptin se povećava sa starošću što dijelom objašnjava veću pojavnost dijabetesa kod starijih životinja (GABRIELY i sur., 2002., SCARPACE i sur., 2000., LI i sur., 1997.).
- Kod pretilosti dolazi do smanjenog lučenja adiponektina koji u fiziološkim koncentracijama povećava osjetljivost na inzulin (TURER i sur., 2012.).
- Angiotenzinogen kojeg povećano luči masno tkivo u pretilosti povećava aktivnost RAAS-a i doprinosi pojavi kronične upale masnog tkiva (FISCHER-POSOVZSKY i sur., 2007.). Angiotenzin II će posljedično biti povišen a on također pospešuje progresiju metaboličkog sindroma i inzulinske rezistencije na način da inhibira

djelovanje inzulina kod translokacije GLUT4 (CALEGARI i sur., 2005.), a na isti način djeluje i TNF-alfa (MOLLER, 2000.).

2.3. DISLIPIDEMIJA

Lipoproteini su biokemijski spojevi koji se sastoje od lipida i proteina. Klasificiraju se prema gustoći. Razne vrste lipoproteina sadrže različite omjere triglicerida, fosfolipida, kolesterola i bjelančevina. Ako lipoproteinski kompleks sadrži manje lipida a više bjelančevina, imati će veću gustoću, i obrnuto. Osim što potječu iz hilomikrona iz crijevnih epitelih stanica, lipoproteini se također sintetiziraju i u jetri (SJAASTADT i sur., 2010.).

4 glavne skupine lipoproteina u plazmi su:

- Hilomikroni- formirani isključivo u epitelnim stanicama tankog crijeva, sastoje se uglavnom od triglicerida (>90%), proizvode se u velikim količinama tijekom probave i resorpcije lipida iz hrane, transport probavljenih lipida u jetru i periferna tkiva
- Lipoproteini vrlo male gustoće (VLDL od engl. *very-low density lipoprotein*)- sadrže oko 60% triglicerida i približno jednake udjele fosfolipida, kolesterola i bjelančevina, kontinuirano nastaju u jetri te sinteza ovisi o dostupnosti lipida, VLDL prenosi trigliceride do stanica, prvenstveno adipocita
- Lipoproteini male gustoće (LDL od engl. *low-density lipoprotein*)- sadrže oko 60% triglicerida i približno jednake udjele fosfolipida, kolesterola i bjelančevina, otpuštanjem triglicerola iz VLDL-a iz 50% ostataka nastaje LDL te se u manjoj mjeri stvaraju u jetri, oni transportiraju kolesterol k stanicama
- Lipoproteini velike gustoće (HDL od engl. *high-density lipoprotein*)- uglavnom se sintetiziraju u jetri, prikupljaju višak kolesterola iz stanica i transportiraju ga do jetre gdje se izlučuje u žuč

HDL se često naziva "dobrim kolesterolom" jer smanjuje odlaganje kolesterola u arterijske stijenke, a LDL se naziva "lošim kolesterolom" jer prenosi kolesterol u stanice. Povećan LDL povećava i odlaganje kolesterola u stijenke arterija te povisuje rizik od nastanka ateroskleroze (SJAASTADT i sur., 2010.).

Dislipidemija je naziv za poremećenu koncentraciju lipoproteina u krvi. Najčešće dolazi do povišenja koncentracije lipidnih spojeva i tada se naziva hiperlipidemija (PAULIN i sur., 2022.).

Rezultati raznih eksperimentalnih istraživanja ukazuju na vezu pretilosti i lipidnih alteracija u obliku povišene koncentracije ukupnog kolesterola, triglicerida i fosfolipida u odnosu na jedinke normalne težine, ali najčešće taj porast nije bio iznad gornjih granica referentnih vrijednosti (BAILHACHE i sur., 2003., DIEZ i sur., 2004.).

Dislipidemija obično ne uzrokuje nikakve kliničke simptome, a dijagnosticira se biokemijskim pretragama krvi (MORI i sur., 2015.).

Do sada je napravljeno samo nekoliko istraživanja o promjenama koncentracije lipida kod pretelih pasa i mačaka. Kod pasa rezultati ukazuju na moguću važnost utjecaja promjene koncentracije i metabolizma lipida na razvoj drugih patologija vezanih uz pretilost (OSTO i LUTZ, 2015.). Pretili psi imaju višu koncentraciju triglicerida i ukupnog kolesterola u serumu od pasa normalne tjelesne težine (PENA i sur., 2008, JEUNETTE i sur., 2005.). Gubitkom tjelesne mase su se oba parametra vratila u normalu (DIEZ i sur., 2004., JEUNETTE i sur., 2005.). Kod pretelih pasa prevalencija nastanka kardiovaskularnih bolesti i ateroskleroze je vrlo niska (OSTO i LUTZ, 2015.). Promjene u veličini lipidnih čestica kod pasa nemaju iste posljedice na zdravlje arterija kao kod ljudi. Isto tako je moguće da zbog kraćeg životnog vijeka psi ne razviju opsežnije promjene koje bi bile klinički značajne (OSTO i LUTZ, 2015.). Ali, hipertrigliceridemija koja se javlja kod pretilosti povećava rizik od pojave pankreatitisa kod pasa (CHIKAMUNE i sur., 1995.).

Dislipidemija kod pretelih mačaka je vrlo slična onoj koja se javlja kod pretelih ljudi kao i onih sa dijabetesom (OSTO i LUTZ, 2015.). Dolazi do povišene razine neesterificiranih masnih kiselina i triglicerida, smanjenja HDL-a te povišenja VLDL-a i ukupnog kolesterola (JORDAN i sur., 2008.). Kod mačaka dob i spol utječu na metabolizam lipida, a kastracija kod odraslih mački ima veći utjecaj na porast koncentracije lipida i lipoproteina u plazmi u odnosu na one u adolescenciji (BUTTERWICK i sur., 2001.). U pretelih ljudi niski HDL-kolesterol i visoki LDL su veliki rizični faktori za razvoj ateroskleroze, dok kod pretelih i dijabetičnih mačaka nije zabilježena česta pojava ateroskleroze i koronarnih bolesti (OSTO i LUTZ, 2015.).

Kod ljudi koncentracija HDL-kolesterola u plazmi je regulirana s kolesterol ester transfer proteinom (CETP od engl. *cholesteryl ester transfer protein*), to je protein koji je odgovoran za prijenos kolesterol estera iz HDL-a u LDL ili VLDL (BAUER, 2004.). U stanjima hiperkolesterolemije kod ljudi, višak VLDL-a i LDL-a prevladava sposobnost jetre da ih metabolizira te dolazi do nakupljanja aterogenih čestica (OSTO i LUTZ, 2015.). Psi, a vjerojatno i mačke pokazuju nižu aktivnost CETP-a u odnosu na druge vrste (TSUTSUMI i

sur., 2001.), zbog toga dolazi do smanjenog prijenosa estera kolesterola u VLDL ili LDL te se oni smatraju vrstama koje su HDL dominantne (MORI i sur., 2015.).

ZINI i sur. (2009 i 2010) su izazvali hiperlipidemiju infuzijom lipida u zdravih pokusnih mačaka koja je rezultirala razvojem steatoze jetre i sustavne upale. Međutim, nije došlo do promjena u koncentraciji inzulina u plazmi, koncentraciji glukoze ili inzulinske osjetljivosti cijelog tijela, također nije došlo ni do oštećenja beta stanica u gruštarači, dok je kod ljudi akutna upala povezana s prolaznom inzulinskom rezistencijom i dislipidemijom. Ova studija pokazuje da su kod mačaka i ljudi promjene u metabolizmu lipida i lipoproteina te upala međusobno povezane ali još nije potvrđeno koliki utjecaj imaju na razvoj inzulinske rezistencije i disfunkcije beta stanica kod mačaka.

Kod pretilih ljudi oksidirani LDL igraju važnu ulogu u pojavi upale (MORI i sur., 2015.). Oksidirani LDL uzrokuje promjene u produkciji faktora rasta, citokina, monocita i T-limfocita (BERLINER i sur., 1990., KUGYAMA i sur., 1993., MCMURRAY, 1993.). Može doći do akutnog koronarnog sindroma i aterotromboze (ROSS, 1999., HAVERKATE i sur., 1997., KOENIG, 1999.). MORI i sur. (2015.) proveli istraživanje na psima i mačkama u dvije klinike u Japanu. Cilj istraživanja je bio utvrditi koncentraciju oksidiranog LDL-a te procijeniti utječe li pretilost na promjenu njegove koncentracije. U navedenom istraživanju nije bilo značajne razlike u vrijednostima oksidiranog LDL-a između normalnih i pretilih jedinki, i autori su zaključili da sama pretilost nema direktni utjecaj na vrijednost oksidiranog LDL-a. Ali, on bi mogao biti rizični faktor za razvoj kroničnih oboljenja kao što su šećerna bolest i zatajenje bubrega. Nažalost, ovo istraživanje je bilo ograničeno zbog malog broja istraženih pasa i mačaka te je u budućnosti potrebno uzeti veći uzorak da bi se rezultati potvrdili.

SHONO i sur. (2024.) su proveli istraživanje na temu lipidnih alteracija u pretilih mačaka te ono sugerira da ne postoji velika razlika u razini lipoproteinskog kolesterola u zdravih i pretilih mačaka. Pretilost ne utječe nužno na razinu ukupnog kolesterola i lipoproteinskog kolesterola, ali su primijetili da kod mačaka s prisutnom hiperlipidemijom dolazi do neravnoteže u omjeru LDL/HDL zbog povišenja LDL-a.

Kod mačaka je važno znati da jaka restrikcija unosa energije kod pretilih jedinki može dovesti do razvoja hepatičke lipidioze tj. masne jetre (VERBRUGGHE i sur., 2021.). To je stanje u kojem dolazi do akumulacije lipida u jetri (BIOURGE i sur., 1994.). Da bi se izbjegao razvoj hepatičke lipidioze, nužno je znati na koji način točno provesti proces gubitka težine kod mačaka. (ARMSTRONG i BLANCHARD, 2009.).

CASTANO i sur. (2018.) su proveli istraživanje kojim su dokazali da pretilost utječe na profil mikroRNK (mikroribonukleinska kiselina) u plazmatskim egzozomima miša. MikroRNK su male nekodirajuće molekule RNK koje imaju funkciju regulacije translacije (BARTEL, 2009.), posebice tijekom staničnih prijelaza i u stanjima stresa, uključujući održavanje metaboličke homeostaze (GUAY i REGAZZI, 2017.). Većina stanica može selektivno lučiti mikroRNK (CHEN, 2008). One se mogu koristiti kao biomarkeri za poboljšanje dijagnoze i praćenje odgovora na terapiju (PÁRIZZAS i NOVIALS, 2016.), a prethodno je dokazano da je mnogo specifičnih cirkulirajućih mikroRNK promijenjeno u predijabetičkih miševa i onih koji imaju intoleranciju na glukozu (PÁRIZZAS i sur., 2015.). Osim toga, brojna istraživanja dokazala su da egzosomalne mikroRNK koje oslobađa masno tkivo mogu regulirati ekspresiju gena u drugim tkivima (YING i sur., 2017., THOMOU i sur., 2017.).

U fokusu istraživanja bila je uloga egzosomalnih mikroRNK u razvoju intolerancije glukoze i dislipidemije povezane s pretilošću miševa. Autori su dokazali da pretilost mijenja profil mikroRNK u pretilih miševa te kada se normalnim miševima ubrizgaju egzozomi pretilih miševa dolazi do razvoja intolerancije na glukozu i inzulinske rezistencije. U zaključku autori navode da egzosomalna mikroRNK ima važnu ulogu u početnim stadijima razvoja metaboličkog sindroma karakteriziranog netolerancijom glukoze, dilipidemijom i centralnom pretilošću u miševa.

2.4. METABOLIČKI SINDROM

Metabolički sindrom dobiva sve više pozornosti jer se kod ljudi povezuje s nastankom dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti (LEROITH, 2012.). Centralna pretilost, određena opsegom struka, je kritična stavka u nastanku ovog sindroma uz prisutnu dislipidemiju i rezistenciju na inzulin (TVARIJONAVICIUTE i sur., 2012.b). To čini ovaj sindrom kompleksom metaboličkih poremećaja koji prediponiraju sekundarnom nastanku mnogih bolesti (LEROITH, 2012.). Kod životinja metabolički sindrom je najbolje istražen u konja gdje ga se veže uz nastanak laminitisa, hipertenzije i drugih patoloških stanja (FRANK, 2009., FRANK, 2011.).

Internacionalna federacija za dijabetes je 2006. godine objavila smjernice za dijagnostiku metaboličkog sindroma kod ljudi, koje uključuju:

- Opseg struka (cm): ≥ 90 (muškarci); 80 (žene)
- Trigliceridi (mg/dL): >150
- HDL-c (high density lipoprotein-cholesterol) (mg/dL)- kolesterol: <40 (M), <50 (Ž)
- Krvni tlak (mm/Hg): $\geq 130/85$
- Glukoza u stanju posta (mg/dL): ≥ 100 ili prethodno dijagnosticiran dijabetes tip 2

Renin-angiotenzin-aldosteron sistem primarno uzrokuje vazokonstrukciju ali promovira i nastanak lokalnog upalnog stanja u masnom tkivu (FISCHER-POSOVSZKY i sur., 2007.). Angiotenzin II također potiče razvoj metaboličkog sindroma i inzulinske rezistencije jer inhibira translokaciju GLUT4 (CALEGARI i sur., 2005.). Aktivacija RAAS-a uz pojačano lučenje drugih adipokina potiče nastanak metaboličkog sindroma (RADIN i sur., 2009.). Produkcija leptina u adipocitima je također stimulirana angiotenzinom II, (ENGELI i sur., 2003.) a hiperleptinemija dalje utječe na hiperaktivnost RAAS-a jer stimulira simpatikus i povećava lučenje renina u bubrežima (RADIN i sur., 2009.). Angiotenzin II također može utjecati na proizvodnju adiponektina u adipocitima (RADIN i sur., 2009.). Eksperimentalno je potvrđeno da injiciranje angiotenzina II u štakora uzrokuje smanjenje plazmatske koncentracije adiponektina i ekspresiju gena za adiponektin u masnom tkivu (HATTORI i sur., 2005.). U ljudi s metaboličkim sindromom razine adiponektina u plazmi i osjetljivost na inzulin porasle su nakon upotrebe inhibitora aktivnosti angiotenzin konvertirajućeg enzima ili blokatora receptora angiotenzina II tipa 1 (YILMAZ i sur., 2007.).

Kod pasa pretilost je vezana uz nastanak dislipidemije, inzulinske rezistencije, dijabetesa i hipertenzije (LAGO i sur., 2007., SCHÄFFLER i sur., 2007.) kao što je već navedeno u ovom radu. Kod pretilih pasa i mačaka pretilost dovodi do stanja koje je vrlo slično metaboličkom sindromu ljudi (SCHÄFFLER i sur., 2007.) i na taj način oni mogu u pojedinim segmentima poslužiti kao modeli za istraživanje metaboličkon sindroma kod ljudi.

TVARIJONAVICIUTE i sur. (2012.b) su istraživali stanje sličnog metaboličkom sindromu ljudi u pasa: ORMD od engl. *obesity related metabolic dysfunction*. Kod pasa pretilost, hiperglikemija i hiperlipidemija su često prisutni ali ne uzrokuju nužno inzulinsku rezistenciju i dijabetes (VERKEST, 2014.) pa korištenje termina "metabolički sindrom" nije najprikladnije za pse.

U ovom istraživanju su uzeti sljedeći parametri za dijagnosticiranje ORMD-a:

- BCS (body condition score) - 7-9/9

I bilo koja dva parametra od navedenih:

- Trigliceridi : >200 mg/dL, (2.3 mmol/L)
- Ukupni kolesterol: >300 mg/dL (7.8 mmol/L)
- Sistolički krvni tlak : >160 mmHg
- Glukoza u stanju posta: >100 mg/dL (5.6 mmol/L) ili prijašnje dijagnosticiran dijabetes

Kad u obzir uzmemo navedene parametre jasno je da adipokini koji su povišeni kod pretilosti zbog hipertrofije bijelog masnog tkiva uzrokuju metaboličke poremetnje koje jednim imenom nazivamo metaboličkim sindromom kod ljudi a kod pasa ORMD. Sistolički krvni tlak je povišen zbog smanjenog lučenja adiponektina i posljedične vazokonstrikcije ali i zbog mogućeg nastanka ateroskleroze. Također, povećano lučenje angiotenzinogena uzrokuje pokretanje RAAS-a i posljedičnu vazokonstrikciju i retenciju natrija. Povišena glukoza u stanju posta koja je posljedica inzulinske rezistencije ili već prije dijagnosticiranog dijabetesa nastaje također zbog povećanog lučenja određenih adipokina i supresije lučenja adiponektina. Kao što je već navedeno u odlomku o dijabetesu i inzulinskoj rezistenciji, hiperleptinemija i rezistencija na leptin uzrokuju daljnje debljanje koje onda dovodi do inzulinske rezistencije i nastanka dijabetesa ili pogoršanja već prije dijagnosticiranog dijabetesa. U istom istraživanju ustanovljeno je da gubitkom tjelesne mase dolazi do pada koncentracije navedenih parametara i smanjenja simptoma metaboličkog sindroma.

Potvrđena je direktna veza stanja pretilosti s nastankom stanja sličnog metaboličkom sindromu u pasa (TVARIJONAVICIUTE i sur., 2012.b).

OKADA i sur. (2017.), su proveli slično istraživanje na mačkama. Kao što je već navedeno kod mačaka se pretilost dovodi u vezu s nastankom dijabetesa tipa 2 i inzulinske rezistencije te se one smatraju korisnim modelom za proučavanje metaboličkog sindroma kod ljudi (VAN DE VELDE i sur., 2013.). Za razliku od pasa, kod mačaka se može koristiti termin "metabolički sindrom" (OKADA i sur., 2017.).

Mačke imaju različit metabolizam glukoze i lipida od pasa (HOENIG, 2014.). Enzimi heksokinaze su odgovorni za glikolizu u jetri (TANAKA i sur., 2005.), a mačke imaju smanjenu aktivnost enzima heksokinaze IV te kod visoke cirkulirajuće koncentracije glukoze dolazi do velike akumulacije viška energije u obliku triglicerida u masnom tkivu. Također, one fiziološki imaju manju koncentraciju adiponektina koji pospješuje inzulinsku osjetljivost te zbog svega navedenog imaju veliku predispoziciju za nastanak pretilosti, inzulinske rezistencije,

poremećaja u metabolizmu lipida uzrokovanih visceralnom pretilošću, što je i slučaj kod ljudi (OKADA i sur., 2017.).

Kao kriteriji za ranu dijagnostiku metaboličkog sindroma u mačaka odabrani su sljedeći parametri i dijagnostički kriteriji:

- BCS: >3,5/5 ili >5/9
- Glukoza u stanju posta (mg/dL): >120
- Trigliceridi (mg/dL): >165 ili ukupni kolesterol (mg/dL): >180
- Adiponektin ($\mu\text{g/mL}$): <3,0

Što je BCS bio veći, bila je i veća količina intraabdominalnog masnog tkiva u odnosu na potkožno masno tkivo. Isto tako se rastom BCS-a proporcionalno povećavala veličina samih adipocita. Pretile jedinke su imale smanjenu koncentraciju adiponektina dok je koncentracija TNF-alfa bila povišena što potvrđuje obrnuto proporcionalnu korelaciju ova dva parametra (BRUUN i sur., 2003., OUCHI i sur., 2000., HOENIG i sur., 2006.).

Pad koncentracije adiponektina i porast koncentracije TNF-alfa s visceralnom akumulacijom masnog tkiva i hipertrofijom adipocita potvrđuju vezu između visceralne pretilosti, metaboličkih disfunkcija i ozbiljnosti stanja patološke pretilosti kod mačaka (OKADA i sur., 2017.).

Međutim, debljina i pretilost ne uzrokuju nužno metaboličke poremećaje kod svih životinja.

OKADA i sur. (2017.) su također predložili klasifikaciju metaboličkog sindroma kod pretilih mačaka slično kao u humanoj medicini:

- MHO od engl. *metabolically healthy obesity*, mačke koje nemaju značajnih zdravstvenih problema
- MUO od engl. *metabolically unhealthy obesity*, mačke koje imaju metaboličke poremećaje uzrokovane pretilošću

Potrebna su daljnja istraživanja u ovom području da bi se otkrio točan mehanizam nastanka metaboličkih poremećaja kod pretilosti životinja a i ljudi, na čiji nastanak utječu mnogi faktori, vanjski i unutarnji, a sama kompleksnost zahtijeva precizan pristup svakom segmentu koji pridonosi promjenama u metabolizmu (TVARIJONAVICIUTE i sur., 2012.b).

2.5. KARDIOVASKULARNE BOLESTI

Pretilost ima značajan učinak na kardiovaskularni sustav gdje povišena tjelesna masa utječe na srčani ritam, povećanje volumena lijevog ventrikula, promjene krvnog tlaka i volumen plazme (GERMAN, 2006.). Kod pasa najčešće dolazi do oštećenja srčnih zalistaka što može rezultirati zatajenjem srca i čini oko 80% srčanih bolesti pasa, a kod mačaka su češće kardiomiopatije poput hipertrofične kardiomiopatije (CHANDLER, 2016.).

2.5.1. HIPERTENZIJA

Krvni tlak kod pasa i mačaka varira ovisno o pasmini, veličini i dobi životinje. Hipertenzija se definira kao porast sistemnog arterijskog krvnog tlaka, sistoličkog većeg od 160 mm Hg i dijastoličkog većeg od 100 mm Hg (GRABAREVIĆ i sur., 2012.).

Uočeno je da pretili psi imaju visok broj otkucaja i blagu hipertenziju u usporedbi s jedinkama normalne tjelesne mase (MASOOD, 2024.).

Povišenje krvnog tlaka kod pretilih životinja se može javiti zbog povećanog lučenja određenih adipokina, u ovom slučaju angiotenzinogena. Zbog nastanka pretilosti dolazi do povećane aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteron sistema, povećane proizvodnje upalnih citokina i samim time nastanka upale. Također dolazi i do povećane retencije natrija. Ekspresija gena za angiotenzinogen u masnom tkivu dovodi do povećanja koncentracije angiotenzina II. On zatim doprinosi kardiovaskularnoj disfunkciji povećanjem bubrežne retencije natrija i vazokonstrikcijom. Na taj način dolazi do porasta tlaka i hipertenzije. Kod pretjerane aktivacije RAAS-a u pretilih jedinki, aldosteron, koji je također medijator upale i fibroze, ima vitalnu ulogu u patološkom preoblikovanju srca (MASOOD, 2024.).

2.5.2. ATEROSKLEROZA

Ateroskleroza je proces zadebljanja i oštećenja stijenke krvnih žila stvaranjem različitih aterosklerotskih promjena (plak, aterom), koji karakterizira upala i proliferacija stanica stijenke krvne žile. Posljedica ateroskleroze je sužavanje ili potpuno začepljenje krvnih žila što dovodi do pojave različitih kardiovaskularnih bolesti, npr. srčanog ili moždanog udara. Najčešći uzroci

su: arterijska hipertenzija, šećerna bolest, dislipidemija, povišen CRP i nedostatak tjelesne aktivnosti (WANG i sur., 2012.).

Inhibitor plazminogen aktivatora-1 je vrlo važan faktor za održavanje vaskularne hemostaze. On inhibira aktivaciju plazminogena koji je prekursor plazmina koji je uključen u razgradnju fibrina (CARTER i CHURCH, 2009.). Adipociti, posebice visceralni, su vrlo važan izvor PAI-1 i kod pretilosti potenciraju nastanak aterotrombotičnih poremećaja (VAUGHAN, 2005.).

Adiponektin djeluje protuupalno i antiaterogeno (RADIN i sur., 2009.). Dijelom je to zbog mogućnosti supresije proizvodnje TNF-alfa u makrofazima. U isto vrijeme suprimira rast mijelomonocitnih progenitorskih stanica i izaziva apoptozu (YOKOTA i sur., 2000.). Dolazi do pada ekspresije adhezijskih molekula na endotelnim stanicama i smanjenja adhezije monocita (OUCHI i sur., 1999.). Na taj se način inhibira razvoj ateroskleroznog plaka (RADIN i sur., 2009.). Kod pretilosti se smanjuje proizvodnja adiponektina i tada dolazi do slabljenja njegove zaštitne funkcije (RADIN i sur., 2009.).

2.6.OSTEOARTRITIS

Kod pretilih životinja povišen je rizik od razvoja ortopedskih problema, koji uključuju traumatske i degenerativne promjene (BAILHACHE i sur., 2003.). Prekomjerna tjelesna masa olakšava nastanak prijeloma, a mnoga istraživanja naglašavaju vezu pretilosti s nastankom osteoartritisa (KEALY i sur., 1997., KEALY i sur., 2000.).

Osteoartritis je progresivna bolest karakterizirana:

- degradacijom hrskavice
- smanjenjem količine kolagena i proteoglikana
- periartikularnom proliferacijom kosti
- subhondralnom koštanom sklerozom
- upalom sinovijalnih membrana (FRITSCH i sur., 2010.)

Pojavnost raste sa starenjem (ROUSH i sur., 2010, LAFLAMME, 2012.).

Klinički se očituje pojavom boli, otekline, zakočenosti, smanjenim opsegom pokreta i atrofijom mišića. Ovi simptomi čine životinju agresivnom i otežavaju interakciju s ljudima i veterinarom (PRICE i sur., 2017.).

Kao što je spomenuto ranije, leptin je adipokin kojeg proizvode stanice bijelog masnog tkiva. On se također u manjoj mjeri sintetizira i u zglobovima. Kod pasa i mačaka koji imaju osteoartritis njegovo lučenje se povećava te doprinosi nastanku upale (SIMOPOULOU i sur., 2007.). Pretilost dodatno povećava cirkulirajuću razinu leptina i drugih upalnih citokina te na taj način djeluje štetno na zglobove.

Kod osteoartrotičnog zgloba i pretilosti dolazi do povećane proizvodnje leptina, TNF-alfa i IL-6 (MURAB i sur., 2013.). Posljedično dolazi do povećane ekspresije gena za matriks metaloproteinazu (MMP) u hondrocitima pod utjecajem upalnih citokina (MURAB i sur., 2013.). Ona inducira kataboličke promjene u zglobu i degenerira hrskavični matriks (MASOOD, 2024.). Leptin također smanjuje proizvodnju proteoglikana čija je funkcija održavanje zdravlja zgloba (THIJSEN i sur., 2015.).

Povećanjem biomehaničkih čimbenika, djelovanja MMP-a i inhibicijom inhibitora MMP-a dolazi do oštećenja kolagena (MASOOD, 2024.). Pod utjecajem interleukina-1 i TNF-alfa povećava se proizvodnja ovih čimbenika. Interleukin-1 povećava proizvodnju prostaglandina E2 koji povećava bolnost u sinovijalnim membranama uz vazodilataciju i povećava propusnost membrana (CORBEE, 2014.).

Također, zbog smanjenje proizvodnje adiponektina koji djeluje protuupalno dolazi do sve veće proizvodnje upalnih citokina i progresije osteoartritisa (HONSAWEK i sur., 2010.). Na taj način se dodatno ograničava kretanje i pogoršava stanje pretile životinje.

2.7. NEOPLAZIJE

Neoplazije su tip abnormalnog tkiva koje karakterizira prekomjeren rast. Rast je neusklađen s rastom normalnog tkiva, stanice nemaju normalan metabolizam i mehanizme koji uzrokuju programiranu smrt stanice (BIRBRAIR i sur., 2014., COOPER, 1992.).

Najčešće vrste neoplazija koje se javljaju u pasa su adenokarcinom, limfom, melanom, tumori kostiju, karcinom prijelaznog epitela mokraćnog mjehura itd. (DHEIN i sur., 2024.). Kod mačaka su to adenokarcinom, limfom, karcinom pločastih stanica, tumori kože i mliječnih žlijezda (GRUNTZIG i sur., 2008.).

Kod ljudi je potvrđeno da pretilost povećava pojavnost raka dojki u žena za 30-50% (GERMAN, 2006.). Slične rezultate daju istraživanja kod pasa. Kod pretelih pasa je također

veća pojavnost karcinoma prijelaznih stanica mokraćnog mjehura (GLICKMAN i sur., 1989.).

Leptin pokazuje djelovanje kao faktor rasta u poticanju angiogeneze, suprimira apoptozu i djeluje kao mitogen (GAROFALO i SURMACZ, 2006.). Zbog ove funkcije leptina je moguće objasniti veću pojavnost tumora kod pretilih jedinki (RADIN i sur., 2009.).

Povišena koncentracija adipokina kao što su TNF-alfa, leptin i IL-6 umanjuje mehanizam apoptoze u stanicama i promovira angiogenezu što promovira razvoj neoplazija (ZOU i sur., 2008.). Nije provedeno mnogo istraživanja koja potvrđuju direktnu vezu adipokina s formacijom tumora, ali je potvrđeno da je veća pojavnost benignih i malignih neoplazija u pretilih životinja (LUND i sur., 2005., LUND i sur., 2006.). Isto tako je potvrđeno da životinje koje boluju od neoplazija čiji se unos hrane kontrolira žive duže od onih koje nemaju nikakvih restrikcija (LAWLER i sur., 2008.).

2.8. PREVENCIJA PRETILOSTI

Danas sve više ljudi ima kućne ljubimce, oni postaju dio naših obitelji i zato im želimo pružiti zdrav i dug život. Pretilost je sve češća pojava i kod ljudi i kod životinja i jedna je od glavnih prepreka kod održavanja zdravlja.

U ovom diplomskom radu su obrađene najčešće metaboličke komplikacije koje se javljaju kod pretilih pasa i mačaka. Jasno je da je pretilost bolest modernog doba koja utječe na sve organske sustave i dodatno pogoršava stanje kod već bolesnih jedinki. Zato je vrlo važno da su vlasnici i veterinari informirani o načinima prevencije ovog stanja kako ne bi došlo do patoloških promjena koje znatno umanjuju kvalitetu života te skraćuju životni vijek.

Prva stvar na koju je potrebno obratiti pažnju je koliko hrane životinja jede a koliko je zapravo treba jesti. Većina komercijalne hrane na pakiranju ima okvirne upute kako hraniti svog ljubimca ovisno o njihovoj veličini, kilaži i dobi. Unatoč tome i dalje velika većina vlasnika svoje ljubimce hrani proizvoljno. Uz okvirne upute na pakiranjima vrlo je bitno u obzir uzeti i stupanj aktivnosti ljubimca te korigirati količinu hrane ovisno o tome (HOELMKJAER i BJØRNVAD, 2014.). Vlasnici koji nisu sigurni na koji način to učiniti bi se trebali konzultirati s veterinarom.

Izbor hrane je također vrlo bitan faktor. Moramo biti svjesni da psi i mačke nisu ljudi i da bi hranu koju ljudi jedu trebalo svesti na minimum. Naravno, i to ovisi čime se pojedine osobe hrane ali generalno bi naši ljubimci trebali jesti hranu prilagođenu njima. Isto tako je vrlo

bitna činjenica da mačke nisu mali psi i da zahtijevaju puno veći unos proteina jer su primarno mesožderi (HOENIG, 2006.). Što se tiče poslastica, također ih treba ograničiti i pokušati koristiti one koje su pogodnije za zdravlje i kalorijski povoljnije.

Period hranjenja je još jedna stavka na koju je potrebno obratiti pozornost kod održavanja idealne tjelesne mase. Svaka životinja je drugačija ali obično psi zahtijevaju hranjenje dva puta na dan dok mačke treba hraniti češće. Također hranjenjem svaki dan u isto vrijeme se održava metabolizam funkcionalnim.

Naši ljubimci nisu nikada do sad vodili toliko statičan život. Vježba i kretanje su od vitalne važnosti i za pse i za mačke. Psi zahtijevaju redovnu šetnju. Šetnja je i prilika da uz igru s drugim psima i dok istražuju troše više kalorija. Neke pasmine zahtijevaju i više aktivnosti pa bi se vlasnici prije uzimanja takvog psa trebali dobro informirati. Kod pasmina koje zahtijevaju vođenje aktivnog života trčanje i planinarenje bi bio savršen oblik aktivnosti. Što se tiče mačaka, one su mnogo neovisnije od pasa, uz pomoć interaktivnih igrački, penjalica i grebalica bi ih se lako moglo potaknuti na više kretanja (MICHEL i SCHERK, 2012.). Važno je okoliš u kojem ljubimci provode najviše vremena prilagoditi njihovim potrebama jer je sve veći trend držanja ljubimaca isključivo u kući s ograničenim izlascima van.

Pse i mačke je potrebno i redovito vagati i bilježiti promjene tjelesne težine (HOELMKJAER i BJØRNVAD, 2014.). To se može provoditi kod kuće ili na redovnim pregledima kod veterinara. Vaganje je najbolji način za procjenu gojnog stanja životinje jer sa sve većom pojavnošću pretilosti naša se percepcija o normalnoj tjelesnoj težini i izgledu polako mijenja (ÖHLUND i sur., 2018.).

Veterinar bi trebao voditi evidenciju o stanju životinje te vlasnicima pružiti potrebne informacije. To nije uvijek jednostavno jer često vlasnici nisu spremni ili ne žele čuti stručno mišljenje o tjelesnoj težini njihovih ljubimaca ili to shvaćaju kao neku vrstu uvrede. Zato je bitno da veterinar zna na koji način pristupiti problematici pretilosti. Najčešći način je kroz humor ili direktno obraćanje pacijentu kao što je zaključeno u istraživanju koje su proveli PHILLIPS i sur. (2017.).

Prevenција pretilosti je nešto o čemu bi svaki veterinar trebao osvijestiti vlasnike i upozoriti ih na opasnost potencijalnih posljedica. Ali kada je pretilost već prisutna sva navedeno se i dalje može primjenjivati uz prilagodbu stanju životinje te uz konstantni monitoring. Uz to postoje i razni pripravci koji pospješuju mršavljenje čija se primjena kod životinja još uvijek istražuje. Neki od njih su sojini izoflavoni, karnitin te kombinacija diacilglicerola i škroba s niskim glikemijskim indeksom tj. amiloze (HAMPER, 2016.).

3. ZAKLJUČAK

- Najbolji lijek za metaboličke bolesti kod pretilosti je prevencija same pretilosti
- Kod držanja životinja potrebno je znati što određena pasmina zahtijeva i koje su pasmine sklonije razvoju pretilosti, isto tako životinje različite dobi, spola i kastracijskog statusa zahtijevaju različit unos energije
- Vrlo je važno ozbiljno shvatiti problematiku pretilosti i procesa koje pokreće jer je masno tkivo endokrinološki aktivno
- Poznavanje fiziologije masnog tkiva i biokemijskih parametara pomaže u dijagnostici metaboličkih poremećaja izazvanih pretilošću i na taj način isključuje druge patologije te pospješuje liječenje
- Česti metabolički poremećaji koji prate pretilost su dijabetes, inzulinska rezistencija, dislipidemija i stanje slično metaboličkom sindromu kod ljudi, a mogu se još javiti i kardiovaskularni problemi i osteoartritis te je veća pojavnost raznih neoplazija
- Kod liječenja i prevencije je nužno savjetovati se s profesionalcem koji će pratiti sam proces, posebno u slučaju razvoja patoloških stanja koja su povezana uz debljinu
- Psi i mačke u mnogim aspektima mogu poslužiti i kao model za istraživanje pretilosti kod ljudi

4. LITERATURA

1. AHIMA, R.S., D. PRABAKARAN, C. MANTZOROS, D. QU, B. LOWELL, E. MARATOS-FLIER, J.S. FLIER (1996): Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*; 382, 250–252.
2. APPLETON, D.J., J.S. RAND, 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.
3. ARMSTRONG, P.J., G. BLANCHARD (2009): Hepatic Lipidosis in Cats. *Vet. Clin. N. Am. Small.* 39, 599–616.
4. BAILHACHE, E., K. OUGUERRAM, C. GAYET, M. KREMPF, B.SILIART, T. MAGOT, P. NGUYEN (2003): An insulin-resistant hypertriglyceridaemic normotensive obese dog model: assessment of insulin resistance by the euglycaemic hyperinsulinaemic clamp in combination with the stable isotope technique. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 87, 86-95.
5. BACKUS, R. (2011): Plasma oestrogen changes in adult male cats after orchietomy, body-weight gain and low-dosage oestadiol administration. *Br. J. Nutr.* 106, 15-18.
6. BACKUS, R.C., P.J. HAVEL, R.L. GINGERICH, Q.R. ROGERS (2000): Relationship between serum leptin immunoreactivity and body fat mass as estimated by use of a novel gasphase Fourier transform infrared spectroscopy deuterium dilution method in cats. *Am. J. Vet. Res.* 61, 796–801.
7. BARTEL, D.P. (2009): MicroRNAs: Target recognition and regulatory functions. *Cell.* 136, 215–233.
8. BASTARD, J.P., M. MAACHI, C. LAGATHU, M.J. KIM, M. CARON, H.VIDAL, J. CAPEAU, B. FEVE (2006): Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance. *Eur. Cytokine Netw.* 17, 4–12.
9. BAUER, J.E. (2004): Lipoprotein-mediated transport of dietary and synthesized lipids and lipid abnormalities of dogs and cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 224, 668–675.
10. BENSALID, M., M. GARY-BOBO, A. ESCLANGON, J.P. MAFFRAND, G. LE FUR, F. OURY-DONAT, P. SOUBRIÉ (2003): The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increases ACRP30 mRNA in adipose tissue of obese fa/ fa rats and in cultured adipocytes cells. *Mol. Pharmacol.* 63, 908–914.
11. BERLINER, J.A., M.C. TERRITO, A. SEVANIAN, S. RAMIN, J.A. KIM, B. BAMSHAD, M. ESTERSON, A.M. FOGELMAN (1990): Minimally modified low

- density lipoprotein stimulates monocyte endothelial interactions. *J. Clin. Invest.* 85, 1260–1266.
12. BIOURGE, V.C., J.M. GROFF, R.J. MUNN, C.A. KIRK, T.G. NYLAND, V.A. MADEIROS, J.G. MORRIS, Q.R. OGERS (1994): Experimental Induction of Hepatic Lipidosis in Cats. *Am. J. Vet. Res.* 55, 1291–1302.
 13. BIRBRAIR, A., T. ZHANG, Z.M. WANG, M.L. MESSI, J.D. OLSON, A. MINTZ, O. DELBONO (2014): Type-2 pericytes participate in normal and tumoral angiogenesis. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 307, 25–38.
 14. BJØRNVAD, C.R. (2015): Lifestyle and diabetes mellitus in cats and dogs. *Acta. Vet. Scand.* 57(1):K4
 15. BJØRNVAD, C.R., J.S. RAND, H.Y. TAN, K.S. JENSEN, F.J. ROSE, P.J. ARMSTRONG, J.P. WHITEHEAD (2014): Obesity and sex influence insulin resistance and total multimer adiponectin levels in adult neutered domestic shorthair client-owned cats. *Domest. Anim. Endocrinol.* 47, 55–64.
 16. BRUUN, J.M., A.S. LIHN, C. VERDICH (2003): Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 285, 527–533.
 17. BURKHOLDER, W.J., P.W. TOLL. Obesity in: M.S. HAND, C.D. THATCHER, R.L. REIMILLARD, P. ROUDEBUSH, M.L. MORRIS, B.J. NOVOTNY (2000): eds; *Small Anim Clin Nutr*, 4th ed. Mark Morris Institute, Topeka, Ka, USA. str 401-430.
 18. BUTTERWICK, R.F., M. MCCONNELL, P.J. MARKWELL, T.D. WATSON (2001): Influence of age and sex on plasma lipid and lipoprotein concentrations and associated enzyme activities in cats. *Am. J. Vet. Res.* 62, 331–336.
 19. CALEGARI, V.C., M. ALVES, P.K. PICARDI, R.Y. INOUE, K.G. FRANCHINI, M.J. SAAD, L.A. VELLOSO (2005): Suppressor of cytokine signaling-3 provides a novel interface in the cross-talk between angiotensin II and insulin signaling systems. *Endocrinol.* 146, 579–588.
 20. CARLSON, S.H., J. SHELTON, C.R. WHITE, J.M. WYSS (2000): Elevated sympathetic activity contributes to hypertension and salt sensitivity in diabetic obese Zucker rats. *Hypert.* 35, 403–408.
 21. CARTER, J.C., F.C. CHURCH (2009): Obesity and breast cancer: the roles of peroxisome proliferator-activated receptor- γ and plasminogen activator inhibitor-1. *PPAR Research.*: 345320. doi:10.1155/2009/345320

22. CASTAÑO, C., S. KALKO, A. NOVIALS, M. PÁRRIZAS (2018): Obesity-associated exosomal miRNAs modulate glucose and lipid metabolism in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 115(48), 12158-12163.
23. CHANDLER, M.L. (2016): Impact of Obesity on Cardiopulmonary Disease. *Vet. Clin. North Am. Small. Anim. Pract.* 46(5), 817-830.
24. CHANDLER, M., S. CUNNINGHAM, E.M. LUND, C. KHANNA, R. NARAMORE, A. PATEL, M.J. DAY (2017): Obesity and associated comorbidities in people and companion animals: a one health perspective. *J. Comp. Pathol.* 156, 296–309.
25. CHEN, X., Y. BA, L. MA, X. CAI, Y. YIN, K. WANG, J. GUO, Y. ZHANG, J. CHEN, X. GUO, Q. LI, X. LI, W. WAMG, Y. ZHANG, J. WANG, X. JIANG, Y. XIANG, C. XU, P. ZHENG, J. ZHANG, R. LI, H. ZHANG, X. SHANG, T. GONG, G. NING, J. WANG, KE. ZEN, J. ZHANG, C.Y. ZHANG (2008): Characterization of microRNAs in serum: A novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell. Res.* 18, 997–1006.
26. CHIKAMUNE, T., H. KATAMOTO, F. OHASHI, Y. SHIMADA (1995): Serum lipid and lipoprotein concentrations in obese dogs. *J. Vet. Med. Sci./Jpn. Soc. Vet. Sci.* 57, 595–598.
27. CLARK, M., M. HOENIG (2021): Feline comorbidities: Pathophysiology and management of the obese diabetic cat. *J. Feline Med. Surg.* 23(7), 639-648.
28. CONSIDINE, R.V., M.K. SINHA, M.L. HEIMAN, A. KRIAUCIUNAS, T.W. STEPHENS, M.R. NYCE, J.P. OHANNESIAN, C.C. MARCO, L.J. MCKEE, T.L. BAUER (1996): Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.* 334, 292–295.
29. COOPER, G.M. (1992): *Elements of human cancer*, 1e., Jones and Bartlett Publishers, Boston. str. 16
30. CORBEE, R.J. (2014): Obesity in show cats. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl.)* 98(6), 1075-1080.
31. CORREIA, M.L.G., K. RAHMOUNI (2006): Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome. *Diabetes Obes. Metab.* 8, 603–610.
32. DANDONA, P., A. CHAUDHURI, H. GHANIM, P. MOHANTY (2007): Proinflammatory effects of glucose and antiinflammatory effect of insulin; relevance to cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 99, 15–26.
33. DHEIN, E.S., U. HEIKKILÄ, A. OEVERMANN, S. BLATTER, D. MEIER, S. HARTNACK, F. GUSCETTI (2024) Incidence rates of the most common canine tumors

- based on data from the Swiss Canine Cancer Registry (2008 to 2020). PLoS ONE 19(4): e0302231. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0302231>
34. DIEZ, M., C. MICHAUX, I. JEUSETTE, P. BALDWIN, L. ISTASSE, V. BIOURGE (2004): Evolution of blood parameters during weight loss in experimental obese Beagle dogs. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 88, 166-171.
 35. DIEZ, M., P. NGUYEN (2006): The epidemiology of canine and feline obesity. *Waltham Focus.* 16, 2–8.
 36. DULLOO, A.G., J. JACQUET, G. SOLINAS, J.P. MONTANI, Y. SCHUTZ (2010): Body composition phenotypes in pathways to obesity and the metabolic syndrome. *Int. J. Obes.* 34(2), 4-17.
 37. EDNEY, A.T., P.M. SMITH (1986): Study of obesity in dogs visiting veterinary practices in the United Kingdom. *Vet. Rec.* 118, 391–396.
 38. EIKELIS, N., M. SCHLAICH, A. AGGARWAL, D. KAYE, M. ESLER (2003): Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypert.* 41, 1072–1079.
 39. ENGELI, S., P. SCHLING, K. GORZELNIAK, M. BOSCHMANN, J. JANKE, G. AILHAUD, M. TEBOUL, F. MASSIÉRA, A.M. SHARMA (2003): The adipose tissue renin-angiotensinaldosterone system: role in the metabolic syndrome. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 3(35), 807–825.
 40. FISCHER-POSOVSZKY, P., M. WABITSCH, Z. HOCHBERG (2007): Endocrinology of adipose tissue—an update. *Horm. Metab. Res.* 39, 314–321.
 41. FONSECA-ALANIZ M.H., J. TAKADA, M.I.C. ALONSO-VALE, F.B. LIMA (2007): Adipose tissue as an endocrine organ: From theory to practice. *J. Pediatr.* 83, 192-203.
 42. FRANK, N. (2009): Equine metabolic syndrome. *J. Equine Vet. Sci.* 29, 259–267.
 43. FRANK, N. (2011): Equine metabolic syndrome. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 27, 73–92.
 44. FURUKAWA, S., T. FUJITA, M. SHIMABUKURO, M. IWAKI, Y. YAMADA, O. NAKAYAMA, M. MAKISHIMA, M. MATSUDA, I. SHIMOMURA (2004): Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 114, 1752–1761.
 45. FRITSCH, D., T.A. ALLEN, C.E. DODD, D.E. JEWELL, K.A. SIXBY, P.S. LEVENTHAL, K.A. HAHN (2010): Dose-Titration Effects of Fish Oil in Osteoarthritic Dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 24(5), 1020-1026.

46. GABRIELY, I., X.H. MA , X.M. YANG, L. ROSSETTI, N. BARZILAI (2002): Leptin resistance during aging is independent of fat mass. *Diabetes*. 51, 1016–1021.
47. GAROFALO, C., E. SURMACZ (2006): Leptin and cancer. *J Cell Physiol.*;207:12–22
48. GERMAN, A.J. (2006): The growing problem of obesity in dogs and cats. *J. Nutr.* 136, 1940–1946.
49. GERMAN, A.J., M. HERVERA, L. HUNTER, S.L. HOLDEN, P.J. MORRIS, V. BIOURGE, P. TRAYHURN (2009): Improvement in insulin resistance and reduction in plasma inflammatory adipokines after weight loss in obese dogs. *Domest. Anim. Endocrinol.* 37, 214–222.
50. GILOR, C., S.J.M. NIESSEN, E. FURROW, S.P. DIBARTOLA (2016): What’s in a name? Classification of diabetes mellitus in veterinary medicine and why it matters. *J. Vet. Intern. Med.* 30(4), 927–940.
51. GLASS, C.K., J.M. OLEFSKY (2012): Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell. Metab.* 2, 15(5), 635-645.
52. GLICKMAN, T., F.S. SCHOFER, L.J. MCKEE, J.S. REIF, M.H. GOLDSCHMIDT (1989): Epidemiologic study of insecticide exposure, obesity, risk of bladder cancer in household dogs. *J. Toxicol. Environ. Health.* 28, 407-414.
53. GOSSELLIN, J., J.A. WREN, S.L. SUNDERLAND (2007): Canine obesity: an overview. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 30, 1–10.
54. GRABAREVIĆ, Ž., V. HERAK-PERKOVIĆ, J. KOS (2012.): *Veterinarski priručnik*, 6. izdanje, Medicinska naklada d.o.o. Zagreb, str. 2161.
55. GUAY, C., R. REGAZZI (2017): Exosomes as new players in metabolic organ cross-talk. *Diabetes Obes. Metab.* 19, 137–146.
56. HAMPER, B. (2016): Current Topics in Canine and Feline Obesity. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 46(5), 785-95.
57. HATTORI, Y., K. AKIMOTO, S.S. GROSS, S. HATTORI, K. KASAI (2005): Angiotensin-II-induced oxidative stress elicits hypoadiponectinaemia in rats. *Diabetes.* 5(48), 1066–1074.
58. HAVERKATE, F., S.G. THOMPSON, S.D.M. PYKE, J.R. GALLIMORE, M.B. PEPYS (1997): European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet.* 349, 462–466.
59. HOELMKJAER, K.M., C.R. BJØRNVAD (2014): Management of obesity in cats. *Vet. Med. (Auckl).* 5, 97-107.

60. HOENIG, M. (2006): The cat as a model for human nutrition and disease. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 9(5), 584-588.
61. HOENIG, M. (2014): Carbohydrate metabolism and pathogenesis of diabetes mellitus in dogs and cats. *Prog. Mol. Biol. Trans. Sci.* 121, 377–412.
62. HOENIG, M. (2014): Comparative aspects of human, canine, and feline obesity and factors predicting progression to diabetes. *Vet. Sci.* 1(2), 121–135.
63. HOENIG, M., J.B. MCGOLDRICK, M. DE BEER, P.N. DEMACKER, D.C. FERGUSON (2006): Activity and tissue-specific expression of lipases and tumor-necrosis factor α in lean and obese cats. *Domest. Anim. Endocrinol.* 30(4), 333–344.
64. HONSAWEK, S., M. CHAYANUPATKUL (2010): Correlation of plasma and synovial fluid adiponectin with knee osteoarthritis severity. *Arch. Med. Res.* 41(8), 593-598.
65. HOPKINS, T.A., N. OUCHI, R. SHIBATA, K. WALSH (2007): Adiponectin actions in the cardiovascular system. *Cardiovasc. Res.* 74, 11–18.
66. HOTAMISLIGIL, G.S., N.S. SHARGILL, B.M. SPEIGELMAN (1993): Adipose expression of tumor necrosis factor alpha: direct role in obesity linked insulin resistance. *Sci.* 259, 87–91.
67. HRVATSKI ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO (04.03.2024.)
<https://www.hzjz.hr/sluzba-promicanje-zdravlja/svjetski-dan-debljine-04-ozujka-2024>
68. JEUSETTE, I.C., E.T. LHOEST, L.P. ISTASSE, M.O. DIEZ (2005): Influence of obesity on plasma lipid and lipoprotein concentrations in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 66, 81–86.
69. JORDAN, E., S. KLEY, N. L., M. WALDRON, M. HOENIG (2008): Dyslipidemia in obese cats. *Domest. Anim. Endocrinol.* 35, 290–299.
70. JUGE-AUBRY, C.E., E. HENRICHOT, C.A. MEIER (2005): Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 19,547–566.
71. KADOWAKI, T., T. YAMAUCHI, N. KUBOTA, K. HARA, K. UEKI, K. TOBE (2006): Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 116, 1784–1792.
72. KANTARTZIS K, RITTIG K, BALLETSCHOFER B, MACHANN J, SCHICK F, PORUBSKA K, A. FRITSCHKE, H.U. HÄRING, N. STEFAN (2006): The relationships of plasma adiponectin with a favorable lipid profile, decreased inflammation, and less ectopic fat accumulation depend on adiposity. *Clin. Chem.* 52(10), 1934–1942.

73. KATAGIRI, H., T. YAMADA, Y.OKA (2007): Adiposity and cardiovascular disorders: disturbance of the regulatory system consisting of humoral and neuronal signals. *Circ. Res.* 101, 27–39.
74. KAWAUCHI, I.M., J.T. JEREMIAS, P. TAKEARA, D.F. DE SOUZA, J.C.C. BALIEIRO, K. PFRIMER, M.A. BRUNETTO, C.F.F. PONTIERI (2017): Effect of dietary protein intake on the body composition and metabolic parameters of neutered dogs. *J. Nutr. Sci.* 6, e40. <https://doi.org/10.1017/jns.2017.41>
75. KEALY RD, LAWLER DF, BALLAM JM, G. LUST, G.K. SMITH, D.N. BIERY, S.E. OLSSON (1997): Five-year longitudinal study on limited food consumption and development of osteoarthritis in coxofemoral joints of dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 210, 222-225.
76. KEALY RD, LAWLER DF, BALLAM JM, G. LUST, D.N. BIERY, G.K. SMITH, S.L. MANTZ (2000): Evaluation of the effect of limited food consumption on radiographic evidence of osteoarthritis in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*; 217, 1678-1680.
77. KLINKENBERG H, SALLANDER MH, HEDHAMMAR A (2006): Feeding, exercise, and weight identified as risk factors in canine diabetes mellitus. *J. Nutr.* 136(7), 1985–1987.
78. KOENIG, W. (1999): Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur. Heart J. Suppl.* 1, 19–26.
79. KUGIYAMA, K., T. SAKAMOTO, I. MISUMI, S. SUGIYAMA, M. OHGUSHI, H. OGAWA, M. HORIGUCHI, H. YASUE (1993): Transferable lipids in oxidized low-density lipoprotein stimulate plasminogen activator inhibitor-1 and inhibit tissue-type plasminogen activator release from endothelial cells. *Circ. Res.* 73, 335–343.
80. LAFLAMME, D.P. (2012): Nutritional care for aging cats and dogs. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 42(4), 769-791.
81. LAFONTAN, M. (2005): Fat cells: afferent and efferent messages define new approaches to treat obesity. *Annu. Rev. Pharmacol.* 45,119–146.
82. LAWLER, D.F., B.T. LARSON, J.M BALLAM, G.K. SMITH, D.N BIERY, R.H. EVANS, E.H. GREELEY, M. SEGRE, H.D. STOWE, R.D. KEALY (2008): Diet restriction and ageing in the dog: major observations over two decades. *Br. J. Nutr.* 99(4), 793-805.
83. LEE, Y.H., R.E. PRATLEY (2005): The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr. Diab. Rep.* 5, 70–75.

84. 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.
85. LETO, D., A.R. SALTIEL (2012): Regulation of glucose transport by insulin: traffic control of GLUT4. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 23, 13(6), 383-396.
86. LI, H., M. MATHENY, M. NICOLSON, N. TUMER, P.J. SCARPACE (1997): Leptin gene expression increases with age independent of increasing adiposity in rats. *Diabetes.* 46, 2035–2039.
87. LIANG, C.P., S. HAN, T. SENOKUCHI, A.R. TALL (2007): The macrophage at the crossroads of insulin resistance and atherosclerosis. *Circ. Res.* 100, 1546–1555.
88. LINDSTRÖM, J., A. LOUHERANTA, M. MANNELIN (2003): The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care.* 26, 3230–3236.
89. LUND, E., P.J. ARMSTRONG, C.A. KIRK, J.S. KLAUSNER (2005): Prevalence and risk factors for obesity in adult cats from private US veterinary practices. *International J. App. Res. Vet. Med.* 3(2), 88-96.
90. LUND, E., P.J. ARMSTRONG, C.A. KIRK, J.S. KLAUSNER (2006): Prevalence and risk factors for obesity in adult dogs from private US veterinary practices. *Intern. J. App. Res. Vet. Med.* 4(2):177-186.
91. MARK, A.L., M.L.G. CORREIA, K. RAHMOUNI, W.G. HAYNES (2002): Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *J. Hypertens.* 20, 1245–1250.
92. MARUYOSHI, H., S. KOJIMA, T. FUNAHASHI, S. MYAMOTO, J. HOKAMAKI, H. SOEJIMA, T. SAKAMOTO, H. KAWANO, M. YOSHIMURA, A. KITAGAWA, Y. MATSUZAWA, H. OGAWA (2004.): Adiponectin is inversely related to plasminogen activator inhibitor type 1 in patients with stable exertional angina. *Thromb. Hemost.* 91(5), 1026-1030.
93. MASOOD, W. (2024.): The General and Systemic Consequences of Obesity in Cats and Dogs. *Vet. Int. Sci.* 22(1), 250-265. <https://doi.org/10.12982/VIS.2024.020>
94. MATSUBARA, T., A. MITA, K. MINAMI, T. HOSOOKA, S. KITAZAWA, K. TAKAHASHI, Y. TAMORI, N. YOKOI, M. WATANABE, E. MATSUO, O. NISHIMURA, S. SEINO (2012.): PGRN is a Key Adipokine Mediating High Fat Diet-Induced Insulin Resistance and Obesity through IL-6 in Adipose Tissue. *Cell. Metab.* 15(1), 38-50.

95. MATTIN, M.J., D.G. O'NEILL, D.B. CHURCH, P.D. MCGREEVY, P.C. THOMSON, D.C. BRODBELT (2014): An epidemiological study of diabetes mellitus in dogs attending first opinion practice in the UK. *Vet. Microbiol.* 174(14), 349.
96. MCMURRAY, H.F., S. PARTHASARATHY, D. STEINBERG (1993): Oxidatively modified low density lipoprotein is a chemoattractant for human T lymphocytes. *J. Clin. Invest.* 92, 1004–1008.
97. MEYER, H., W. DROCHNER, C. WEIDENHAUPT (1978): A contribution to the occurrence and treatment of obesity in dogs. *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.* 85, 133–136.
98. MEYER, L.K., T.P. CIARALDI, R.R. HENRY, A.C. WITTGROVE, S.A. PHILLIPS (2013): Adipose tissue depot and cell size dependency of adiponectin synthesis and secretion in human obesity. *Adipocyte* 2(4), 217–226.
99. MICHEL, K., M. SCHERK (2012) From problem to success: feline weight loss programs that work. *J. Feline Med. Surg.* 14, 327–336.
100. MITTENDORFER, B., F. MAGKOS, E. FABBRINI, B.S. MOHAMMED, S. KLEIN (2009): Relationship between body fat mass and free fatty acid kinetics in men and women. *Obesity (Silver Spring)* 17(10), 1872-1877.
101. MOLLER, D.E. (2000): Potential role of TNF alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends. Endocrinol. Metab.* 11, 212–217.
102. MORI, N., Y. OKADA, N. TSUCHIDA, Y. HATANO, M. HABARA, S. ISHIKAWA, I. YAMAMOTO, T. ARAI (2015): Preliminary analysis of modified low-density lipoproteins in the serum of healthy and obese dogs and cats. *Front. Vet. Sci.* 17(2), 34.
103. MURAB, S., S. CHAMEETTACHAL, M. BHATTACHARJEE, S. DAS, D.L. KAPLAN, S. GHOSH (2013): Matrix-embedded cytokines to simulate osteoarthritis-like cartilage microenvironments. *Tissue. Eng. Part. A.* 19(15-16), 1733-1753.
104. NELSON, R.W., C.E. REUSCH (2014): Animal models of disease: classification and etiology of diabetes in dogs and cats. *J Endocrinol*; 222(3), 1-9.
105. NAZIROV, F.G., Z.R. KHAYBULLINA, I.V. KOSNIKOVA , V.H. KIM (2016) Inflammation and reactive oxygen species generation at the peripheral and coronary atherosclerosis, comparative evaluation of its intensity and grade. *J. Cardiovasc. Thor. Surg.* 1(1), 5. DOI: 10.15226/2573-864X/1/1/00102
106. ÖHLUND, M., M. PALMGREN, B.S. HOLST (2018): Overweight in Adult Cats: A Cross-Sectional Study. *Acta Vet. Scand.* 60, 1–10.
107. OKADA, Y., M. KOBAYASHI, M. SAWAMURA, 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.* 14(4), 17. <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00017>
108. OKADA, Y., H. UENO, T. MIZOROGI, K. OHARA, K. KAWASUMI, T. ARAI (2019): Diagnostic criteria for obesity disease in cats. *Front. Vet. Sci.* 27(6), 284. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00284>
 109. OSTO, M., T.A. LUTZ (2015): Translational value of animal models of obesity-Focus on dogs and cats. *Eur. J. Pharmacol.* 15(759), 240-252.
 110. OUCHI, N., S. KIHARA, Y. ARITA, K. MAEDA, H. KURIYAMA, Y. OKAMOTO, K. HOTTA, M. NISHIDA, M. TAKAHASHI, T. NAKAMURA, S. YAMASHITA, T. FUNAHASHI, Y. MATSUZAWA (1999): Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 100, 2473–2476.
 111. OUCHI, N., S. KIHARA, Y. ARITA, Y. OKAMOTO, K. MAEDA, H. KURIYAMA, K. HOTTA, M. NISHIDA, M. TAKAHASHI, T. NAKAMURA, S. YAMASHITA, T. FUNAHASHI, Y. MATSUZAWA (2000): Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappa signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 102, 1296–1301.
 112. PAN, W., H. HSUCHOU, Y. HE, A. SAKHARKAR, C. CAIN, C. YU, A.J. KASTIN (2008): Astrocyte leptin receptor (ObR) and leptin transport in adult-onset obese mice. *Endocrinol.* 149(6), 2798-2806.
 113. PÁRRIZAS, M., A. NOVIALS (2016): Circulating microRNAs as biomarkers for metabolic disease. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 30, 591–560.
 114. PÁRRIZAS, M., L. BRUGNARA, Y. ESTEBAN, A. GONZÁLEZ-FRANQUESA, S. CANIVELL, S. MURILLO, E. GORDILLO-BASTIDAS, R. CUSSÓ, J.A., CADEFAU, P.M. GARCÍA-ROVES, J.M. SERVITJA, A. NOVIALS (2015): Circulating miR-192 and miR-193b are markers of prediabetes and are modulated by an exercise intervention. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, 407–415.
 115. PAULIN, M.V., M. DUNN, C. VACHON, G. BEAUCHAMP, B. CONVERSY (2022): Association between hyperlipidemia and calcium oxalate lower urinary tract uroliths in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 36(1), 146-155.
 116. PENA, C., L. SUAREZ, I. BAUTISTA, J.A. MONTOYA, M.C. JUSTE (2008): Relationship between analytic values and canine obesity. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 92, 324–325.

117. PHILLIPS, A.M., J.B. COE, M.J. ROCK, C.L. ADAMS (2017) Feline Obesity in Veterinary Medicine: Insights from a Thematic Analysis of Communication in Practice. *Front. Vet. Sci.* 4, 117.
118. PLANTINGA, E.A., G. BOSCH, W.H. HENDRIKS (2011): Estimation of the dietary nutrient profile of free-roaming feral cats: possible implications for nutrition of domestic cats. *Br. J. Nutr.* 106, 35–48.
119. PÖPPL AG, D.E., G.L.C. CARVALHO, I.F. VIVIAN, L.G. CORBELLINI, F.H.D. GONZÁLEZ (2017): Canine diabetes mellitus risk factors: a matched case-control study. *Res. Vet. Sci.* 1(114), 469–73.
120. PRICE, A.K., M.R.C. DE GODOY, T.A. HARPER, K.E. KNAP, S. JOSLYN, Z. PIETRZKOWSKI, B.K. CROSS, K.B. DETWEILER, K.S. SWANSON (2017): Effects of dietary calcium fructoborate supplementation on joint comfort and flexibility and serum inflammatory markers in dogs with osteoarthritis. *J. Anim. Sci.* 95(7), 2907-2916.
121. RADIN, M.J., B.J. HOLYCROSS, T. HOEPF, S.A. MCCUNE (2003): Increased salt sensitivity secondary to leptin resistance in SHHF rats is mediated by endothelin. *Mol. Cell. Biochem.* 242, 57–63.
122. RADIN, M.J., B.J. HOLYCROSS, T. HOEPF, S.A. MCCUNE (2008): Salt induced cardiac hypertrophy is independent of blood pressure and endothelin in obese, heart failure prone SHHF rats. *Clin. Exp. Hypertens.* 30, 541–552.
123. RADIN, M.J., L.C. SHARKEY, B.J. HOLYCROSS (2009): Adipokines: a review of biological and analytical principles and an update in dogs, cats, and horses. *Vet. Clin. Pathol.* 38(2), 136-156.
124. RAHMOUNI, K., A.I. MARK, W.G. HAYNES, C.D. SIGMUND (2004): Adipose depot specific modulation of angiotensinogen gene expression in diet induced obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 286, 891–895.
125. ROBIĆ, M., M. BELIĆ, R. TURK (2015): Patofiziologija metaboličkog sindroma konja. *Vet. St.* 46(5), 375-380.
126. ROSS, R. (1999): Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 340, 115–126.
127. ROUSH, J.K., C.E. DODD, D.A. FRITSCH, T.A. ALLEN, D.E. JEWELL, W.D. SCHOENHERR, D.C. RICHARDSON, P.S. LEVENTHAL, K.A. HAHN (2010): Multicenter veterinary practice assessment of the effects of omega-3 fatty acids on osteoarthritis in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 236(1), 59-66.

128. SALAUN, F., G. BLANCHARD, L. LE PAIH, F. ROBERTI, C. NICERON (2017): Impact of macronutrient composition and palatability in wet diets on food selection in cats. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl)* 101, 320–328.
129. SCHÄFFLER, A., J. SCHÖLMERICH, B. SALZBERGER (2007): Adipose tissue as an immunological organ: toll-like receptors, C1q/TNFs and CTRPs. *Trends Immunol.* 28, 393–399.
130. SETHI, J.K., A.J. VIDAL-PUIG (2007): Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J. Lipid. Res.* 48, 1253–1262.
131. SHONO, S., T. KOMIYA, T. SAKO, M. MOCHIZUKI (2024): Lipid metabolic variability in obese cats, *J. Pet. Anim. Nutr.* 27(2), 76-82.
132. SIMOPOULOU, T. , K.N. MALIZOS, D. ILIOPOULOS, N. STEFANOY, L. PAPTAEODOROU, M. IOANNOY, A. TSEZOY (2007): Differential expression of leptin and leptin's receptor isoform (Ob-Rb) mRNA between advanced and minimally affected osteoarthritic cartilage; effect on cartilage metabolism, *OARS*, 15(8), 872-883.
133. SJAASTAD, Ø.V., O. SAND, H. HOVE (2010): *Fiziologija domaćih životinja*, 12. izdanje, Naknada Slap, Zagreb, str. 664.
134. STEPPAN, C.M., S.T. BAILEY, S. BHAT, E.J. BROWN, R.R. BANERJEE, S.M. WRIGHT, H.R. PATEL, R.S. AHIMA, M.A. LAZAR (2001): The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 409(6818), 307-312.
135. TANAKA, A., A. INOUE, A. TAKEGUCHI, T. WASHIZU, M. BONKOBARA, T. ARAI (2005): Comparison of expression of glucokinase gene and activities of enzymes related to glucose metabolism in livers between dogs and cats. *Vet. Res. Commun.* 29, 477–485.
136. TENG, K.T., P.D. MCGREEVY, J.A.L. TORIBIO, N.K. DHAND (2020): Positive attitudes towards feline obesity are strongly associated with ownership of obese cats, *PloS One*. 15(6), e0234190
137. TENG, K.T., P.D. MCGREEVY, J.A.L. TORIBIO, D. RAUBENHEIMER, K. KENDALL, N.K. DHAND (2017): Risk factors for underweight and overweight in cats in metropolitan Sydney, Australia, *Prev. Vet. Med.* 144, 102- 111.
138. THE IDF CONSENSUS WORLDWIDE DEFINITION OF THE METABOLIC SYNDROME (2006): Available from: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf
139. THIJSSEN, E., A. VAN CAAM, P.M. VAN DER KRAAN (2015): Obesity and osteoarthritis, more than just wear and tear: pivotal roles for inflamed adipose tissue and

- dyslipidaemia in obesity-induced osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 54(4), 588-600.
140. THOMOU, T., M.A. MORI, J.M. DREYFUSS, M. KONISHI, M. SAKAGUCHI, C. WOLFRUM, T.N. RAO, J.N. WINNAY, R. GARCIA-MARTIN, S.K. GRINSPOON, P. GORDEN, C.R. KAHN (2017): Adipose-derived circulating miRNAs regulate gene expression in other tissues. *Nature* 542, 450–455.
 141. TSUTSUMI, K., A. HAGI, Y. INOUE (2001): The relationship between plasma high density lipoprotein cholesterol levels and cholesteryl ester transfer protein activity in six species of healthy experimental animals. *Biol. Pharm. Bull.* 24, 579–581.
 142. TURER, A.T., P.E. SCHERER (2012): Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia*. 55(9), 2319-2326.
 143. TVARIJONAVICIUTE, A., J.J. CERON, S.L. HOLDEN, P.J. MORRIS, V. BIOURGE, A.J. GERMAN (2012a): Effects of weight loss in obese cats on biochemical analytes related to inflammation and glucose homeostasis, *Domest. Anim. Endocrinol.* 42(3), 129-141.
 144. TVARIJONAVICIUTE, A., J.J. CERON, S.L. HOLDEN, P.J. MORRIS, D.J. CUTHBERTSON, V. BIOURGE, A.J. GERMAN, D.J. CUTHBERTSON (2012b): Obesity-related metabolic dysfunction in dogs: a comparison with human metabolic syndrome. *BMC Vet. Res.* 28(8), 147. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-8-147>
 145. USSAR, S., K.Y. LEE, S.N. DANKEL, J. BOUCHER, M.F. HAERING, A. KLEINRIDDEERS, T. THOMOU, R. XUE, Y. MACOTELA, A.M. CYPESS, Y.H. TSENG, G. MELLGREN, C.R. KAHN (2014): ASC-1, PAT2, and P2RX5 are cell surface markers for white, beige, and brown adipocytes. *Sci. Transl. Med.* 6(247), 247ra103. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008490>
 146. USUI, S., H. YASUDA, Y. KOKETSU (2016): Characteristic of obese or overweight dogs visiting private japanese veterinary clinics. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 6(4), 338-343.
 147. VAN DE VELDE, H., G.P.J. JANSSENS, H. DE ROOSTER, I. POLIS, I. PETERS, R. DUCATELLE, P. NGUYEN, J. BUYSE, K. ROCHUS, J. XU, A. VERBRUGGHE, M. HESTA (2013): The cat as a model for human obesity: insights into depot-specific inflammation associated with feline obesity. *Br. J. Nutr.* 110(7), 1326–1335.
 148. VAUGHAN, D.E. (2005): PAI-1 and atherothrombosis. *J. Throm. Haemost.* 3(8), 1879–1883.

149. VERBRUGGHE, A., A. RANKOVIC, S. ARMSTRONG, A. SANTAROSSA, G.M. KIRBY, M. BAKOVIC (2021): Serum Lipid, Amino Acid and Acylcarnitine Profiles of Obese Cats Supplemented with Dietary Choline and Fed to Maintenance Energy Requirements. *Animals*. 11(8), 2196.
150. VERKEST, K.R., J.S. RAND, L.M. FLEEMAN, J.M. MORTON, A.A. RICHARDS, F.J. ROSE, J.P. WHITEHEAD (2011): Distinct adiponectin profiles might contribute to differences in susceptibility to type 2 diabetes in dogs and humans. *Domest. Anim. Endocrinol.* 41(2), 67–73.
151. VERKEST, K.R. (2014): Is the metabolic syndrome a useful clinical concept in dogs? A review of the evidence. *Vet. J.* 199, 24–30.
152. VOLACO, A., A.M. CAVALCANTI, R.P. FILHO, D.B. PRÉCOMA (2018): Socioeconomic status: the missing link between obesity and diabetes mellitus? *Curr. Diabetes Rev.* 14(4), 321 –326.
153. WANG, T., D. PALUCCI, K. LAW, B. YANAGAWA, J. YAM, J. BUTANY (2012): Atherosclerosis: pathogenesis and pathology, *Diagn. Histopathol.* 18(11), 461-467.
154. WHITE, G.A., P. HOBSON-WEST, K. COBB, J. CRAIGON, R. HAMMOND, K.M. MILLAR (2011): Canine obesity: is there a difference between veterinarian and owner perception? *J. of Small Anim. Pract.* 52(12), 622–626.
155. WISSE, B.E. (2004): The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J. Am. Soc. Nephrol.* 15, 2792–800.
156. YILMAZ, M.I., A. SONMEZ, K. CAGLAR, T. CELIK, M. YENICESU, T. EYILETEN, C. ACIKEL, Y. OGUZ, I. YAVUZ, A. VURAL (2007): Effect of antihypertensive agents on plasma adiponectin levels in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Nephrol.* 12, 147–153.
157. YING, W., M. RIOPEL, G. BANDYOPADHYAY, Y. DONG, A. BIRMINGHAM, J.B. SEO, J.M. OFRECIO, J. WOLLAM, A. HERNANDEZ-CARRETERO, W. FU, P. LI, J.M. OLEFSKY (2017): Adipose tissue macrophage-derived exosomal miRNAs can modulate in vivo and in vitro insulin sensitivity. *Cell* 171, 372–384.e12
158. YOKOTA, T., K. ORITANI, I. TAKAHASHI, J. ISHIKAWA, A. MATSUYAMA, N. OUCHI, S. KIHARA, T. FUNAHASHI, A.J. TENNER, Y. TOMIYAMA, Y. MATSUZAWA (2000): Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 96, 1723–1732.

159. ZINI, E., M. OSTO, M. FRANCHINI, F. GUSCETTI, M.Y. DONATH, A. PERREN, R.S. HELLER, P. LINSCHIED, M. BOUWMAN, M. ACKERMANN, T.A. LUTZ, C.E. REUSCH (2009): Hyperglycaemia but not hyperlipidaemia causes beta cell dysfunction and beta cell loss in the domestic cat. *Diabetologia* 52, 336–346.
160. ZINI, E., M. OSTO, D. KONRAD, M. FRANCHINI, N.S. SIEBER-RUCKSTUHL, K. KAUFMANN, F. GUSCETTI, M. ACKERMANN, T.A. LUTZ, C.E. REUSCH (2010): 10-day hyperlipidemic clamp in cats: effects on insulin sensitivity, inflammation, and glucose metabolism-related genes. *Horm. Metab. Res.* 42, 340–347.
161. ZORAN, D.L. (2010): Obesity in Dogs and Cats: A Metabolic and Endocrine Disorder, *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 40(2), 221-239.
162. ZOU, C., J. SHAO (2008): Role of adipocytokines in obesity-associated insulin resistance. *J. Nutr. Biochem.* 19(5), 277-286.

5. SAŽETAK

Lucija Lemac

Metabolički poremećaji kod pretilih pasa i mačaka

Pretilost je bolest modernog doba. U sve većoj prevalenciji se javlja kod najčešćih kućnih ljubimaca, pasa i mačaka. Masno tkivo koje se nakuplja kada jedinka postane pretila je endokrinološki aktivno te na taj način utječe na mnoge procese u organizmu. Tvari koje masno tkivo luči zajedničkim imenom nazivamo adipokini. Adipokini svojim pretjeranim ili smanjenim lučenjem te međusobnom interakcijom pogoduju razvoju raznih metaboličkih poremećaja.

U ovom radu su opisani poremećaji koji su najbitniji i najbolje istraženi kod pasa i mačaka. To su šećerna bolest, dislipidemija, metabolički sindrom, hipertenzija, ateroskleroza, osteoartritis te je veća pojavnost raznih neoplazija. Za većinu ovih stanja je potrebno provesti dodatna istraživanja ali zasada su postavljeni temelji za razumijevanje važnosti i utjecaja pojedinih adipokina na razvoj ovih metaboličkih poremećaja vezanih uz pretilost. Dodatnim istraživanjima će se olakšati rana dijagnostika metaboličkih poremećaja te će se lakše moći razlikovati jesu li ti poremećaji primarno nastali zbog pretilosti. Na taj način će se bolje moći sanirati i prevenirati daljnja progresija patologija vezanih uz pretilost.

Također, psi i mačke bi se u budućnosti sve više mogli koristiti za istraživanje metaboličkih poremećaja kod pretilih ljudi.

Ključne riječi: pretilost, pas, mačka, masno tkivo, adipokini, metabolički poremećaj

6. SUMMARY

Lucija Lemac

Metabolic disorders in overweight dogs and cats

Obesity is a modern age disease. Prevalence of obesity is increasing in cats and dogs which are most common pets. Adipose tissue that accumulates in obese individuals is endocrinologically active and thus affects many mechanisms in the body. The substances secreted by adipose tissue are called adipokines. Adipokines, with their excessive or reduced secretion and mutual interaction, favor the development of various metabolic disorders.

Those that are most important and best researched in dogs and cats are described in this paper. These metabolic disorders are diabetes mellitus, dyslipidemia, metabolic syndrome, hypertension, atherosclerosis, osteoarthritis, and a higher incidence of various neoplasias. For most of these conditions, it is necessary to carry out additional research, but so far foundational information is provided for understanding the importance and influence of each adipokine on the development of these disorders. Additional research will facilitate the early diagnosis of metabolic disorders and it will be easier to distinguish whether these disorders are primarily due to obesity. This way, it will be possible to treat and prevent the further progression of obesity-related pathologies.

In the future, dogs and cats could be used more often as a model for researching obesity in humans.

Key words: obesity, cat, dog, adipose tissue, adipokines, metabolic disorder

7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 22. svibnja 1999. u Šibeniku. 2017. godine sam završila Gimnaziju Antuna Vrančića, jezični program, te sam iste godine upisala Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Bila sam član dvije najveće studentske organizacije na fakultetu, Equus i IVSA. U sklopu Equus-a sam sudjelovala u organizaciji besplatne edukativne izložbe Reptilomanija+. IVSA je internacionalna udruga te sam kao njen član imala priliku sudjelovati u dvije studentske razmjene u Španjolskoj i Turskoj. Također sam imala priliku sudjelovati u IVSA simpoziju održanom u Ljubljani 2023. godine. Od 2018. sam svako ljeto volontirala u Veterinarskoj ambulanti "More" u Šibeniku, a na fakultetu sam volontirala na Klinici za zarazne bolesti. Nakon šeste godine sam odlučila upisati absolventsku godinu te sam otišla na Erasmus+ praksu na klinike fakulteta Federico II u Napulju gdje sam dva mjeseca provela na kliničkim rotacijama. Tijekom godina studiranja sam sudjelovala u raznim događanjima na matičnom fakultetu kao što su Noć muzeja, Dan otvorenih vrata i Dan znanosti.