



UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

Programa de Posgrados

MARCADORES HORMONALES Y OBESIDAD EN CANINOS

Dr. Adrián Carzoli Mimbacas

TESIS DE MAESTRÍA EN SALUD ANIMAL

URUGUAY

Año 2022



UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

Programa de Posgrados

MARCADORES HORMONALES Y OBESIDAD EN CANINOS

Dr. Adrián Carzoli Mimbacas

Dra. Ana Meikle
Directora de Tesis

Dra. Paula Pessina
Co-directora

Año 2022

INTEGRACIÓN DEL TRIBUNAL DE

DEFENSA DE TESIS

**Alejandro Benech; DMTV, MsC, PhD
Facultad de Veterinaria
Universidad de la República - Uruguay**

**Victor Castillo; DCV, MsC, PhD
Facultad de Ciencias Veterinarias
Universidad de Buenos Aires – Argentina**

**Carlos Escande; Lic. en Ciencias Biológicas, MsC, PhD
Laboratorio de Patologías del Metabolismo y el Envejecimiento
Institut Pasteur de Montevideo - Uruguay**

Año 2022



Facultad de Veterinaria
Universidad de la República
Uruguay



ACTA DE TESIS DE MAESTRÍA

ORIENTACIÓN: Salud Animal

LUGAR Y FECHA DE LA DEFENSA: PRESENCIAL Aula 06 - Martes 17/05/22

TRIBUNAL: Alejandro Benech, Victor Castillo, Carlos Escande

CI	NOMBRE	CALIFICACIÓN	NOTA
4.394.929-9	CARZOLI MIMBACAS , HUGO ADRIAN	SSS	12

TRIBUNAL

FIRMA

Alejandro Benech

Victor Castillo

Carlos Escande.

NOTA: La calificación mínima para aprobar la defensa es B.B.B (6)

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mi tutora la Dra. Ana Meikle y mi co-tutora la Dra. Paula Pessina, quienes me guían y apoyan en este camino de crecimiento profesional y personal, no sería lo mismo sin ustedes.

En segundo lugar, agradezco a la Facultad de Veterinaria por permitirme continuar con mi formación de posgrado.

A mi pareja Marina quien ha sido partícipe de todo el proceso siendo un pilar fundamental en esta instancia, siempre allanando el camino.

A mi familia y amigos por todo el apoyo y comprensión brindado durante este tiempo.

Agradezco especialmente a mi equipo de los laboratorios de Análisis Clínicos, y Metabolismo y Endocrinología Animal, quienes siempre estuvieron dispuestos a dar una mano, especialmente en los momentos difíciles.

Por otro lado, quiero agradecer a los colegas y estudiantes que brindaron su apoyo ayudándome a conseguir los pacientes que formaron parte de este trabajo; así como a los tutores y a los animales involucrados, sin ustedes este trabajo no sería posible.

A la Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII) por permitirme poder dedicarle el tiempo necesario a la realización de este trabajo.

TABLA DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS	i
TABLA DE CONTENIDOS	ii
LISTADO DE CUADROS Y FIGURAS.....	iv
LISTA DE ABREVIATURAS.....	v
RESUMEN	1
SUMMARY	2
INTRODUCCIÓN	3
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	5
Definición de obesidad.....	5
Prevalencia	5
Factores de riesgo asociados al sobrepeso y la obesidad.....	6
<i>Heredabilidad, Genética y Raza</i>	6
<i>Edad</i>	6
<i>Sexo y estado de castración</i>	7
<i>Nutrición</i>	8
<i>Ambiente, ejercicio físico y relación con el propietario</i>	9
<i>Obesidad como consecuencia de patologías</i>	10
Fisiopatología de la obesidad	11
Obesidad canina como causa de patologías	22
• Síndrome metabólico	22
• Patologías cardiovasculares	24
• Patologías respiratorias	25
• Cáncer	26
• Alteraciones reproductivas.....	27
• Alteraciones del aparato locomotor.....	27
Diagnóstico de obesidad en caninos	28
<i>Peso corporal</i>	28
<i>Condición corporal</i>	29

<i>Análisis morfométrico</i>	29
<i>Absorciometría dual de rayos X</i>	30
<i>Bioimpedancia eléctrica</i>	30
<i>Dilución de isótopos de óxido de deuterio</i>	31
<i>Adipoquinas como potenciales marcadores objetivos</i>	31
HIPÓTESIS	33
OBJETIVOS	33
Objetivo general.....	33
Objetivos específicos	33
MATERIALES Y MÉTODOS	34
RESULTADOS	40
DISCUSIÓN	51
CONCLUSIONES.....	63
BIBLIOGRAFÍA	64
ANEXO 1: Valores de referencia para hematología utilizados en el Laboratorio de Análisis Clínicos de Facultad de Veterinaria, UdelaR.	80
ANEXO 2: Valores de referencia para bioquímica sanguínea utilizados en el Laboratorio de Análisis Clínicos de Facultad de Veterinaria, UdelaR.	81

LISTADO DE CUADROS Y FIGURAS

Figura 1 Estructura del tejido adiposo blanco	12
Figura 2 Interacción entre adipoquinas, hormonas y glucosa	13
Figura 3 Cartilla para la evaluación de la escala de condición corporal en caninos.....	35
Figura 4 Concentraciones referentes al metabolismo glucídico	42
Figura 5 Concentraciones referentes al metabolismo lipídico	44
Tabla 1 Presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM) y frecuencia cardíaca (FC) en caninos con diferente condición corporal (CC).....	40
Tabla 2 Concentración de adipoquinas séricas en caninos con diferente condición corporal (CC).....	41
Tabla 3 Perfil tiroideo y cortisol basal en caninos con diferente condición corporal (CC)	45
Tabla 4 Parámetros de bioquímica sérica en caninos con diferente condición corporal (CC).....	46
Tabla 5 Parámetros de metabolitos nitrogenados y urianálisis en caninos con diferente condición corporal (CC).....	47
Tabla 6 Parámetros de hematología de línea roja y plaquetas en caninos con diferente condición corporal (CC).....	48
Tabla 7 Parámetros de hematología de línea blanca en caninos con diferente condición corporal (CC).....	49
Tabla 8 Diferencias entre pacientes positivos y negativos a ORMD	50

LISTA DE ABREVIATURAS

TNF- α : Factor de necrosis tumoral tipo alfa
IL-1: Interleuquina 1
IL-6: Interleuquina 6
CRP: Proteína C Reactiva
T3: Triyodotironina
T4: Tiroxina
TSH: Tirotropina
IGF-1: Factor de crecimiento tipo insulina 1
SM: Síndrome metabólico
TAV: Tejido Adiposo Visceral
TAS: Tejido Adiposo Subcutáneo
AGL: Ácidos grasos libres
Ob-R: Receptor de leptina
Ob-Ra: Isoforma corta del receptor de leptina
Ob-Rb: Isoforma larga del receptor de leptina
NPY: Neuropeptido Y
POMC: Proopiomelanocorticotropia
CART: Factor de transcripción cocaína-anfetamina dependiente
Th: Linfocito T helper o colaborador
Treg: Linfocito T regulador
ROS: Especies de oxígeno reactivas
LH: Hormona luteinizante
HMW: Alto peso molecular
AdipoR1: Receptor de adiponectina 1
AdipoR2: Receptor de adiponectina 2
AMPK: Protein kinasa activada por monofosfato de adenina
LPS: Lipopolisacaridos
HDL: Lipoproteína de alta densidad
LDL: Lipoproteína de baja densidad
ORMD: Desorden metabólico relacionado a la obesidad
ALT: Alanin-aminotransferasa
AST: Aspartato-aminotransferasa
cTnl: Troponina cardíaca I
DEXA: Absorciometría dual de rayos X
%GC: Porcentaje de grasa corporal
CP: Circunferencia pélvica
PC: Peso corporal
CL: Distancia entre el ligamento patelar y la tuberosidad del calcáneo
IMCC: Índice de masa corporal adaptado a canino

RESUMEN

La obesidad, ya sea canina o humana, ha incrementado su prevalencia en los últimos años a pesar de los esfuerzos realizados por combatirla. Teniendo en cuenta la estrecha relación entre los caninos y los humanos, y que los caninos son un reflejo de los hábitos de los humanos, consideramos que el mejorar e incrementar el conocimiento en obesidad canina es un beneficio tanto para la medicina veterinaria como humana. Por otro lado, hoy en día no contamos con un método objetivo para determinar la adiposidad ni sus repercusiones en la clínica diaria. En este sentido, nuestro trabajo busca contribuir al conocimiento de la regulación endócrina de la obesidad canina y su asociación con el ORMD. Para esto, hemos seleccionado 84 caninos provenientes de tutores particulares, a los cuales clasificamos de acuerdo a su condición corporal en normopesos (CC 4-5/9, n=33), sobrepesos (CC 6-7/9, n=28) y obesos (CC 8-9/9, n=23), determinamos la presión arterial y tomamos muestras de sangre y orina para su estudio hematológico, bioquímico (glucemia, triglicéridos, perfil renal, funcional hepático y fracciones del colesterol) y urianálisis. Por otro lado, valoramos determinaciones hormonales como son perfil tiroideo (T4 total, T4 libre, TSH), cortisol basal, insulina, IGF-1, GLP-1, las adipoquinas leptina, adiponectina y resistina y las citoquinas TNF- α e IL-6. A su vez, de los 84 caninos que formaron parte del estudio seleccionamos a los que obtuvieron una CC entre 7 y 9 inclusive y definimos a los positivos a ORMD como los que presentaban 2 o más de las siguientes características: hipertensión arterial (>160 mmHg), hiperglucemia (>100 mg/dL), hipertrigliceridemia (>200 mg/dL) y/o hipercolesterolemia (>300 mg/dL). Posteriormente, comparamos los caninos positivos y negativos en las variables fisiológicas, hematológicas, bioquímicas, de uroanálisis y hormonales descritas anteriormente. Hemos observado que los pacientes obesos presentan alteraciones a nivel fisiológico y del metabolismo glucídico, lipídico, proteico y del funcionamiento renal. Hallamos que los caninos obesos presentan mayor presión arterial sistólica y concentraciones superiores de resistina, glucemia, insulina, índices HOMA, triglicéridos, proteínas totales, globulinas, VLDL-c, leucocitos y neutrófilos. Por otro lado, presentaron menores concentraciones de HDL-c, relación HDL/LDL, creatinina sérica y densidad urinaria. Los pacientes positivos a ORMD resultaron ser un 18% (teniendo en cuenta que el total son 39 caninos con CC entre 7 y 9). En estos pacientes observamos concentraciones superiores de glucemia, triglicéridos, proteínas totales, globulinas, leucocitos, linfocitos absolutos, PAS, HDL-c, LDL-c y relación HDL/LDL. Podemos concluir que la obesidad canina repercute a varios niveles, principalmente en el metabolismo glucídico y lipídico, generándose un estado de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria, lo que permite que los caninos mantengan los valores de glucemia dentro de los rangos de referencia. Por otro lado, observamos que el 18% de los caninos obesos presenta ORMD, el cual se asocia a parámetros hematológicos y

bioquímicos, principalmente a un aumento de linfocitos absolutos y alteración en las fracciones del colesterol.

SUMMARY

Obesity, whether canine or human, has increased its prevalence in recent years despite efforts to combat it. Considering the close relationship between canines and humans, and those canines reflect human habits, we believe that improving and increasing knowledge on canine obesity is a benefit for both veterinary and human medicine. On the other hand, today we do not have an objective method to determine adiposity or its effects in daily clinical practice. In this way, our work seeks to contribute to the knowledge of the endocrine regulation of canine obesity and its association with ORMD. For this, we have selected 84 canines from private tutors, which we classified according to their body condition in normal weight (CC 4-5/9, n=33), overweight (CC 6-7/9, n=28) and obese (CC 8-9/9, n=23), we determined blood pressure and took blood and urine samples for hematological, biochemical (glycaemia, triglycerides, renal profile, liver profile and cholesterol fractions) and urinalysis studies. On the other hand, we assessed hormonal determinations such as the thyroid profile (total T4, free T4, TSH), basal cortisol, insulin, IGF-1, GLP-1, the adipokines leptin, adiponectin and resistin and the cytokines TNF- α and IL-6. From the 84 canines that were part of the study, we selected those that obtained a body condition between 7 and 9 and defined those positive for ORMD as those that presented 2 or more of the following characteristics: high blood pressure (>160 mmHg), hyperglycemia (>100 mg/dL), hypertriglyceridemia (>200 mg/dL) and/or hypercholesterolemia (>300 mg/dL). Subsequently, we compared positive and negative canines in the physiological, hematological, biochemical, urinalysis, and hormonal variables described above. We have observed that obese patients present alterations at the physiological level and in carbohydrate, lipid, and protein metabolism and in renal function. We found that obese canines have higher systolic blood pressure and higher concentrations of resistin, glycemia, insulin, HOMA indices, triglycerides, total proteins, globulins, VLDL-c, leukocytes, and neutrophils. On the other hand, they presented lower concentrations of HDL-c, HDL/LDL ratio, serum creatinine and urinary density. The ORMD-positive patients turned out to be 18% (considering that the total is 39 canines with CC between 7 and 9). In these patients we observed higher concentrations of blood glucose, triglycerides, total proteins, globulins, leukocytes, absolute lymphocytes, systolic blood pressure, HDL-c, LDL-c and HDL/LDL ratio. In conclusion, canine obesity has repercussions at various levels, mainly on glucose and lipid metabolism, generating a state of insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia, which allows canines to maintain blood glucose values within reference ranges. On the other hand, we observed that 18% of obese canines suffer ORMD, which is associated with hematological and biochemical parameters, mainly with an increase in absolute lymphocytes and alteration in cholesterol fractions.

INTRODUCCIÓN

La obesidad y los desórdenes metabólicos asociados son cada vez más frecuentes en animales de compañía (Zoran, 2010), estimándose que el sobrepeso y la obesidad afectan el 56% de la población canina (Ward, 2018). Se define como un desorden metabólico con la existencia de un depósito anormal y un exceso de tejido adiposo que compromete la salud del paciente (Cortese et al., 2019). Es una patología multifactorial que incluye la dieta, actividad física, alteraciones endócrinas y factores hereditarios (Marques-Lopes et al., 2004), viéndose influenciada por el género y la edad (Zoran, 2010). En los últimos años se ha reportado un aumento alarmante en la incidencia de la obesidad en pequeños animales (Chandler et al., 2017) asociada al incremento de la obesidad de la población humana (Downes et al., 2017), a pesar de los esfuerzos para controlar el problema. Se conoce que la obesidad impacta en la salud, bienestar y sobrevida de los pequeños animales; sin embargo, hoy en día la medicina veterinaria no conoce con exactitud los procesos subyacentes relacionados a la obesidad en la especie canina (Chandler et al., 2017).

La obesidad es una patología en sí misma y puede actuar también como causa o consecuencia de diversas enfermedades (Castillo et al., 2010). Se conocen desórdenes asociados a la obesidad como son, patologías cardiovasculares, respiratorias, ortopédicas, reproductivas y neoplasias (Zoran, 2010), con especial énfasis en tumores de mama, relación que se encuentra documentada en medicina humana y se cree suceda también en caninos (Lim et al., 2015). A su vez, la obesidad forma parte del síndrome metabólico, concepto que proviene de la medicina humana y se define como un conjunto de factores de riesgo que llevan a la diabetes tipo II y patologías cardiovasculares (Verkest, 2014). Debido a las diferencias observadas entre humanos y caninos en cuanto a factores predisponentes y resultados del síndrome metabólico, se ha propuesto en medicina veterinaria utilizar el término “Obesity Related Metabolic Dysfunction (ORMD)” (Tvarijonaviciute et al., 2012), condición a la que nos referiremos a lo largo de este trabajo. Teniendo en cuenta que la obesidad canina se asocia a desórdenes metabólicos capaces de comprometer la vida del paciente es importante encontrar biomarcadores objetivos de adiposidad que se correlacionen con las patologías asociadas. En caninos se han reportado varios marcadores asociados a la obesidad e involucrados en los mecanismos fisiopatológicos de esta, como la insulina, leptina, adiponectina, resistina, TNF- α e IL-6. Estos marcadores pueden ser utilizados para evaluar la respuesta de un paciente a un tratamiento determinado o incluso el desarrollo de terapéuticas específicas (German et al., 2010).

Hoy en día no existe un método objetivo para la valoración de la adiposidad que pueda ser utilizado rutinariamente en la práctica veterinaria. Más aún, existen contradicciones en la literatura respecto a la asociación de estos marcadores entre sí, con la obesidad y

el síndrome metabólico. La comprensión de la regulación endócrina de la obesidad en caninos es la base para evidenciar los mecanismos subyacentes de las patologías asociadas y para el diseño de herramientas terapéuticas. La finalidad de este trabajo es identificar marcadores hormonales para la obesidad canina y vincularlos a patologías asociadas como las mencionadas anteriormente, así como al síndrome metabólico.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Definición de obesidad

La obesidad se define como un acúmulo excesivo de tejido adiposo derivado de un desequilibrio entre la energía ingerida y la energía utilizada; el cual es favorecido por factores ambientales, alteraciones neuroendócrinas, factores hereditarios (Jericó et al., 2015) y otras influencias externas que juegan un papel importante en el desarrollo del sobrepeso y la obesidad (Zoran, 2010).

En términos generales se considera que un individuo con condición corporal ideal posee una masa adiposa comprendida entre un 15-20% de su peso corporal, mientras que un canino con sobrepeso posee entre un 20-40% y en uno obeso se encuentra por encima del 40% (Pérez-Sánchez et al., 2015).

La importancia clínica radica en que es una condición que genera efectos adversos en la salud y la vida del individuo (Choudhary et al., 2007), predisponiendo la aparición de patologías que afectan al organismo en varios niveles, lo que se traducen en una merma en la esperanza y calidad de vida del paciente (German et al., 2010).

Prevalencia

La obesidad es considerada una condición cada vez más frecuente y preocupante tanto en medicina humana como en medicina veterinaria, siendo considerada la alteración nutricional más común en la población canina occidental (Zoran, 2010). Se estima que en los Estados Unidos entre un 34 y 59% de los caninos tienen problemas de sobrepeso, siendo obesos entre un 5 a un 20% de ellos (Switonski & Mankowska, 2013). En la misma línea, Choudhary et al. (2007) describen que la incidencia del sobrepeso se encuentra alrededor del 44% en caninos y del 40% y felinos. Jericó et al. (2015) indican que relevamientos realizados en Europa reportaron una incidencia de sobrepeso en la población canina que oscila entre 24 y 44%; mientras que estudios realizados en Australia y Brasil mostraron una incidencia de animales obesos de un 41% y 16,5% respectivamente. A su vez, Chandler et al. (2017) estiman la prevalencia de sobrepeso y obesidad para la especie canina en 19,7% a 59,3%, mencionando que un estudio realizado en USA evidenció un aumento de un 37% en sobrepeso y obesidad en el período comprendido entre los años 2007 y 2011. El incremento en la prevalencia de la obesidad en caninos va de la mano con el aumento incontrolable del sobrepeso y obesidad en la especie humana ya que existen fuertes evidencias de una correlación positiva entre el grado de obesidad del propietario y su mascota como resultado de una relación insalubre (Downes et al., 2017). Esta relación interespecie postula a la obesidad como un problema a ser encarado desde la perspectiva de “Una salud” ya que el riesgo de padecerla es compartido entre el animal y su tutor (Chandler et al., 2017).

Factores de riesgo asociados al sobrepeso y la obesidad

Existen numerosos factores que afectan la probabilidad de presentación de sobrepeso y obesidad en caninos. La comprensión de estos es necesaria y debe ser tomada en cuenta para el diagnóstico, prevención, tratamiento y evolución del paciente.

Heredabilidad, Genética y Raza

Uno de los factores predisponentes de la obesidad en caninos es el factor hereditario (Chandler et al., 2017), estimándose que entre el 40 y el 70% de la variación fenotípica asociada a la obesidad tiene un componente hereditario (Marques-Lopes et al., 2004). Switonski & Mankowska (2013) describen que en humanos y suinos la obesidad posee una heredabilidad de 0,5.

En humanos existe un factor individual de resistencia a la obesidad compuesto por influencias medioambientales y genéticas, estando la última relacionada a la termogénesis no inducida por el ejercicio la cual presenta un componente hereditario (Kotz et al., 2012). En el mismo sentido, Marques-Lopes et al. (2004) señalan que existe una base genética transmisible que se encarga de mantener el peso corporal. Estos genes actúan a nivel central controlando los mediadores implicados en la regulación del apetito; regulando el metabolismo basal, el efecto termogénico de los alimentos y la actividad física espontánea; y por último regulando la utilización de los nutrientes.

A pesar de que los individuos de cualquier raza pueden desarrollar obesidad, parte del efecto genético se evidencia en la predisposición de ciertas razas a manifestarla (German, 2006). Las razas más propensas a padecer obesidad acorde a un estudio realizado sobre una importante población canina (n=21754) de Estados Unidos fueron en orden decreciente: Cocker Spaniel, Dachshund, Dalmata, Labrador retriever y Pastor de Shetland (Lund et al., 2006). Según Mao et al. (2013) las razas con mayor incidencia de obesidad son Pug, Cocker Spaniel, Pomerania, Pekines, Golden Retriever, Chihuahua, Labrador, Schnauzer, Chow Chow y Shih Tzu. Las razas más predispuestas de acuerdo a Choudhary et al. (2007) son Dachshund, Beagle, Labrador, Cocker, Basset hound, Collie y Caniche. Por otro lado, Jericó et al. (2015) describen que las razas más afectadas son Labrador Retriever, Boxer, Beagle, Golden Retriever, Cocker Spaniel, Dachshund, Basset Hound, Cavalier King Charles Spaniel, Cairn Terrier, Shetland Sheepdog, Dálmata y Collie. Las grandes diferencias entre los reportes pueden deberse tanto a la frecuencia de razas en los diferentes países, así como a la relevancia del ambiente, principalmente la alimentación.

Edad

Mao et al. (2013) realizaron un relevamiento en hospitales veterinarios de la ciudad de Beijing del cual se desprendió que la obesidad en caninos tiende a presentarse con mayor frecuencia en animales de entre 7 y 8 años de edad. En la misma línea, varios autores reportaron una mayor prevalencia de obesidad en caninos de edad intermedia

(German, 2006; Lund et al., 2006; Braos et al., 2009; Chandler et al., 2017). Teniendo en cuenta que la mayor prevalencia se encuentra entre los 5 y 10 años de edad, aproximadamente el 50% de los perros en esta franja etaria padecerán obesidad (Gonzalez Dominguez & Bernal, 2011). Por otro lado, Choudhary et al. (2007) indicaron que los caninos gerontes tienen mayor riesgo de desarrollar obesidad que los animales jóvenes ya que tienen una disminución de la tasa metabólica y de la actividad física. En el mismo sentido, Jericó et al. (2015) describen que los animales jóvenes presentan menor riesgo debido a los procesos anabólicos vinculados al crecimiento, por el contrario, en los animales gerontes el gasto metabólico es menor, favoreciéndose el depósito en exceso de tejido adiposo. Esto está en concordancia con lo reportado por Endenburg et al. (2018) quienes concluyeron que los caninos a medida que avanzan en edad presentan una mayor frecuencia de sobrepeso y obesidad.

Sexo y estado de castración

Las hembras caninas presentan mayor prevalencia de obesidad que los machos (Choudhary et al., 2007; Braos et al., 2009; Mao et al., 2013; Jericó et al., 2015; Chandler et al., 2017), teniendo 2,17 veces más chance de padecerla (Sallander et al., 2010). En la misma línea, Jericó et al. (2014) describen que las hembras castradas presentan 2 veces más probabilidad de sufrir obesidad que los machos castrados. Por otro lado, los caninos machos y hembras castradas presentan un riesgo mayor de padecer obesidad que individuos enteros de ambos sexos (Mao et al., 2013; Muñoz-Prieto et al., 2018). En contraposición, Braos et al. (2009) reportaron un mayor número de caninos obesos intactos (63%) en relación a los castrados, sin embargo, este estudio incluyó pocos animales (n=27) y el número de animales intactos al comienzo del estudio era mayor. Choudhary et al. (2007) describen que tanto machos como hembras castradas tienen 2 veces más probabilidad de desarrollar obesidad y sobrepeso. Endenburg et al., (2018) obtuvieron como resultado en Tailandia, que los machos castrados tienen mayor prevalencia de obesidad que los machos enteros, y las hembras castradas padecen sobrepeso y obesidad con más frecuencia que las hembras enteras. Sin embargo, en este mismo trabajo se evaluaron caninos de Holanda los cuales no mostraron estas diferencias entre grupos.

En un estudio realizado por Simpson et al. (2019) en una cohorte de Golden Retriever se evaluó cómo influye la edad de gonadectomía en el riesgo de padecer obesidad, observándose que todas las categorías etarias de animales castrados presentaron mayor incidencia de obesidad que el grupo control de animales intactos. Al comparar los grupos entre sí se encontró que los animales que son castrados entre 6 y 12 meses de edad tienen 42% más probabilidades de desarrollar obesidad que los animales castrados con más de 1 año de edad.

La mayor probabilidad de padecer obesidad en animales castrados se debe a la disminución de requerimientos energéticos y a un aumento de la ingesta luego de la

castración (Chandler et al., 2017) derivado del efecto que tienen las hormonas sexuales tanto a nivel de centros cerebrales (inhibiendo el apetito) como a nivel celular (inhibiendo la lipogénesis) (Jericó et al., 2015).

Nutrición

La alimentación es el factor predisponente más importante para la obesidad tanto en caninos como en humanos, siendo las dietas ricas en grasas las más asociadas al estado de sobrepeso y obesidad (Chandler et al., 2017). La administración de una dieta balanceada que contenga todos los nutrientes necesarios y que proporcione una energía acorde a las necesidades del animal es un factor determinante para mantener la salud de las mascotas en óptimas condiciones (Sallander et al., 2010). Choudhary et al. (2007) describen que una sobrealimentación y la administración de calorías adicionales en forma de premios favorecen el desarrollo de obesidad. En la misma línea, Braos et al. (2009) señalan que del total de caninos obesos que integraron la población estudiada, el 82% recibía premios de sus dueños; mientras que Aptekmann et al. (2014) describieron una proporción de 49%. El origen del alimento debe ser tenido en cuenta ya que los caninos alimentados con comida casera y/o de sobras, generalmente con altos niveles de grasas, presentan 2,06 veces más chances de padecer obesidad que los animales alimentados con piensos balanceados comerciales (Sallander et al., 2010; Mao et al., 2013). Hoy en día existe controversia en cuanto a la composición de las dietas de control de peso, principalmente en el rol que cumple la fibra en el control del apetito, ya que por un lado hay autores que describen que la misma no tiene efecto en la sensación de saciedad mientras que otros postulan que la fibra contribuye a la pérdida de peso mediante varios mecanismos (Gonzalez Dominguez & Bernal, 2011).

Por otro lado, se ha demostrado que el número de comidas en el día, la administración de snacks y de sobras de comidas influye en el desarrollo de la obesidad (Chandler et al., 2017). Se describe que la alimentación dos veces por día está asociada a una mayor prevalencia de obesidad, y que la alimentación una vez al día parece ser protectora (Sallander et al., 2010; Mao et al., 2013). En contraposición, Muñoz-Prieto et al. (2018) reportaron que la obesidad fue más prevalente en animales que realizaban pocas comidas al día.

El apetito es considerado un factor predisponente importante, ya que el mismo se correlaciona positivamente con la condición corporal (Aptekmann et al., 2014); y los caninos que presentan apetito voraz tienen 3,42 veces más probabilidad de desarrollar obesidad que los caninos con apetito normal (Sallander et al., 2010).

Ambiente, ejercicio físico y relación con el propietario

La falta de percepción y aceptación del problema por parte del propietario, así como la falta de actuación frente al mismo es un factor importante en el desarrollo de obesidad de las mascotas (Gonzalez Dominguez & Bernal, 2011). En un estudio realizado por Aptekmann et al. (2014) se concluyó que existe una diferencia entre la condición corporal evaluada por el encuestador y la evaluada por el propietario, tendiendo el último a subestimarla. A su vez se evidenció que el 98% de los propietarios entendían que la obesidad es un problema de salud, pero a pesar de este hecho solo el 52% realizaba algún tipo de acción para controlar el peso de sus mascotas, basándose principalmente en manejar la nutrición. Por otro lado, Muñoz-Prieto et al. (2018) describen que la percepción de la obesidad como un problema varía de acuerdo al país, oscilando entre un 51 y un 98%.

Existen estudios en los cuales la condición corporal del propietario se correlaciona positivamente con la condición corporal canina (Braos et al., 2009; Endenburg et al., 2018), sin embargo, Aptekmann et al. (2014) y Downes et al. (2017) no encontraron correlación entre la condición corporal del propietario y la condición corporal de su mascota. Estas diferencias pueden ser atribuidas a los distintos perfiles socio-demográficos de las poblaciones en estudio. La actitud de alimentación y de ejercicio por parte de los propietarios tiene influencia sobre la condición corporal de los caninos (Mao et al., 2013; Chandler et al., 2017), asociándose a la obesidad con el déficit en el control de la ingesta y de ejercicio físico (Muñoz-Prieto et al., 2018). A medida que aumenta la condición corporal los propietarios tienden a tener menor control sobre la alimentación y el ejercicio físico, evidenciándose también que propietarios que no realizan ejercicio físico tienden a tener mascotas con una elevada condición corporal (Endenburg et al., 2018). En un estudio realizado en Irlanda se concluyó que el poco control de la alimentación de las mascotas se suele ver en propietarios con perros de alta condición corporal (Downes et al., 2017). El número de integrantes en la familia o el lugar donde habita la mascota se correlaciona positivamente con la condición corporal canina (Muñoz-Prieto et al., 2018), siendo mayor la condición corporal mientras más personas integren el núcleo familiar, probablemente explicado por la alteración en el control de la alimentación generado por el alto número de personas involucradas (Downes et al., 2017).

La economía familiar es también un elemento a tener en cuenta, considerándose que las familias con ingresos bajos van a acceder a una alimentación de baja calidad, lo que lleva a aumentar la posibilidad de padecer obesidad tanto en los caninos como en los mismos propietarios (Aptekmann et al., 2014; Chandler et al., 2017; Muñoz-Prieto et al., 2018).

Otro factor a considerar es la edad de los propietarios, a medida que la edad aumenta existe una tendencia a que las mascotas sufran de obesidad con mayor frecuencia (Mao et al., 2013; Chandler et al., 2017), estableciéndose la mayor cantidad de animales con condición corporal elevada junto a los propietarios ubicados en la franja etaria entre 55 y 64 años (Downes et al., 2017).

Obesidad como consecuencia de patologías

Hipotiroidismo

Uno de los desórdenes endócrinos que se conoce como causa de la obesidad canina es el hipotiroidismo (Chandler et al., 2017). Es una patología en la que existen alteraciones tanto funcionales como estructurales de la glándula tiroidea que llevan a una deficiente producción de hormonas tiroideas, siendo uno de los posibles signos clínicos el incremento de peso corporal sin un aumento de la ingesta de alimentos (Nelson & Couto, 2010). Se estima que la prevalencia del hipotiroidismo canino es de 0,2%; y menos de la mitad de los pacientes hipotiroideos padecerán obesidad. Teniendo en cuenta que la prevalencia de obesidad en la población canina es muy superior, se considera que el hipotiroidismo rara vez es causa cierta de obesidad, aunque siempre debe ser considerado (German, 2006). Desde otro punto de vista se considera que la obesidad tiene efecto en el metabolismo tiroideo, existiendo niveles sanguíneos de T3 elevados en animales obesos al compararlos con animales normopesos; y una correlación positiva entre los niveles séricos de T3 y de leptina. Este suceso es probablemente debido a una mayor tasa de conversión de T4 a T3 y un menor número de receptores de T3, viéndose respaldado por un estudio realizado en ratones en el cual luego de la administración de leptina se evidenció una disminución de los niveles séricos de T4 y un aumento de los niveles de T3 (Lee et al., 2014).

Hiperadrenocorticism

El hiperadrenocorticism y la obesidad son patologías comunes en caninos, las cuales presentan similitudes desde el punto de vista clínico y paraclínico como ser la ganancia de peso y dislipemia (Jericó et al., 2009). En medicina humana se considera que el desarrollo de obesidad visceral asociada al hiperadrenocorticism se debe a una alteración en la síntesis de adipocinas circulantes; mientras que en medicina veterinaria se vió una asociación entre la hipercortisolemia crónica y el acúmulo de tejido adiposo visceral en caninos (Cho et al., 2014). En pacientes que padecen hiperadrenocorticism se puede evidenciar entre otros signos clínicos la presencia de polifagia y distensión abdominal debida a debilidad de la pared muscular abdominal y redistribución de grasa (Nelson & Couto, 2010); siendo el desarrollo gradual de obesidad abdominal un signo del hiperadrenocorticism de tipo endógeno (Cho et al., 2014).

Acromegalia

La acromegalia tiene como etiología la excesiva producción de hormona de crecimiento. En el perro se suele dar por una excesiva exposición a progestágenos, tanto exógenos como endógenos (Nelson & Couto, 2010). Esta condición lleva a un aumento en la masa de tejido adiposo corporal, que a su vez se verá acompañado de depósito de otros tejidos como ser tejido magro y óseo (German, 2006) y efectos catabólicos derivados de la acción antiinsulínica de la hormona de crecimiento como ser intolerancia a carbohidratos, hiperglicemia y diabetes mellitus (Nelson & Couto, 2010).

Fisiopatología de la obesidad

El tejido adiposo es un tipo especializado de tejido conectivo, el cual cumple funciones endócrinas, de reserva energética, y de aislamiento térmico y mecánico del organismo (Eurell & Frappier, 2006). La unidad anatómo-funcional es denominada adipocito, cuyo diámetro varía entre 10 y 100 micras, pudiendo variar su volumen y número dependiendo del estado metabólico y energético del animal. En el tejido adiposo se encuentran otros tipos celulares como son pre-adipocitos, células mesenquimales multipotentes, células endoteliales, células periféricas, monocitos, macrófagos y células nerviosas (Jericó et al., 2015).

En las diversas especies animales existen dos tipos de tejido adiposo: el tejido adiposo blanco, el cual contiene una única vacuola lipídica de almacenamiento y un importante interés metabólico (Figura 1); y el tejido adiposo marrón, el cual posee numerosas vacuolas de lípidos y mitocondrias, teniendo alta actividad termogénica (Jericó et al., 2015). Las células del tejido adiposo blanco están separadas por un septo de tejido conectivo, formando acúmulos celulares llamados lóbulos. Cada adipocito se encuentra rodeado de una red de colágeno, fibras reticulares, capilares sanguíneos y fibras nerviosas (Eurell & Frappier, 2006).

Se considera que el tejido adiposo blanco se puede desarrollar mediante dos mecanismos: por hiperplasia y por hipertrofia, generando un aumento en el número y en el tamaño de las células adiposas respectivamente (Silva et al., 2017). La hipertrofia de los adipocitos observada en la obesidad se ve acompañada de un aumento en la cantidad de monocitos y macrófagos, los cuales son importantes en el desarrollo de patologías asociadas a la obesidad. Parte de la expansión del tejido adiposo en esta condición se da cuando se llega al límite de hipertrofia de adipocitos, momento en el cual existe un reclutamiento de células madre y pre-adipocitos llevando a la hiperplasia del tejido (Zoran, 2010).

En general existe un sistema que regula de forma nerviosa y endócrina el mantenimiento del peso corporal, el cual relaciona los depósitos energéticos, los hábitos alimenticios y

el metabolismo energético; aunque el desarrollo de la obesidad se ve también influenciado por factores externos (Radin et al., 2009).

Los lípidos intracelulares son sintetizados en su mayoría a partir de ácidos grasos, pero también en menor medida provenientes de carbohidratos y proteínas. La obtención de los ácidos grasos necesarios para la síntesis lipídica se da a partir de los triglicéridos contenidos en los quilomicrones circulantes en sangre o lipoproteínas, los cuales son degradados mediante la enzima lipoprotein lipasa (Eurell & Frappier, 2006). Para la formación de triglicéridos es necesario el ingreso de glucosa al adipocito, el cual se ve facilitado por la acción de la insulina sobre el transportador GLUT 4. A su vez la insulina promueve la acción de la lipoprotein lipasa a nivel del endotelio capilar, lo que resulta en la hidrólisis de los triglicéridos incluidos en quilomicrones y VLDL, poniendo a disposición ácidos grasos para su esterificación en el adipocito (Engelking, 2015).

Por otro lado, la hidrólisis enzimática de los triglicéridos es estimulada de forma hormonal mediante el glucagón (Cunningham, 2003), hormonas tiroideas T3 y T4 y glucocorticoides (Engelking, 2015) y de forma nerviosa a partir de la epinefrina y la norepinefrina, llevando a la liberación de ácidos grasos y glicerol al torrente sanguíneo (Eurell & Frappier, 2006).

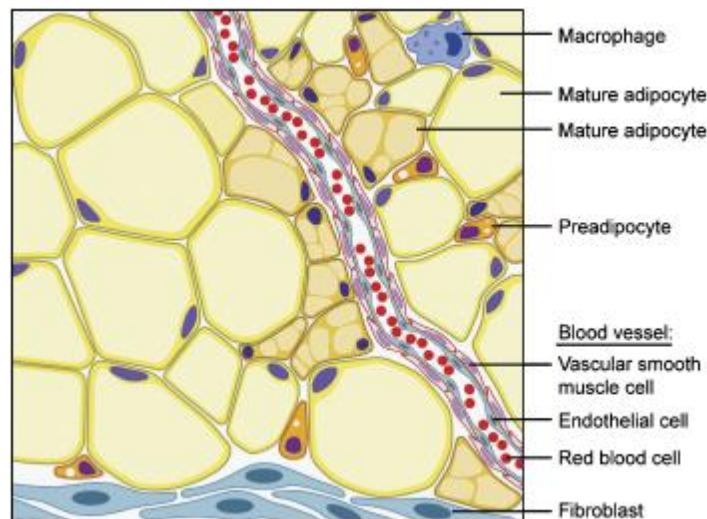


Figura 1 Estructura del tejido adiposo blanco. Ilustrado por Tim Vojt, Biomedical Media, The Ohio State University College of Veterinary Medicine (Radin et al., 2009)

Se ha demostrado que el tejido adiposo es un órgano endócrino activo que sintetiza y secreta polipéptidos denominados adipoquinas, los cuales tienen efectos tanto locales como sistémicos. Al día de hoy se han descubierto más de 50 adipoquinas, dentro de las cuales se destacan la leptina, adiponectina y la resistina (Jericó et al., 2015). Por otro lado, el tejido adiposo también es fuente de varias citoquinas y quemoquinas que pueden

ser consideradas adipoquinas, como son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 1 (IL 1), interleucina 6 (IL-6) y la proteína C reactiva (CRP) (Radin et al., 2009). Las adipoquinas se relacionan entre sí y con otros factores como son la insulina, la glucosa y el glucagón (Hermsdorff & Monteiro, 2004).

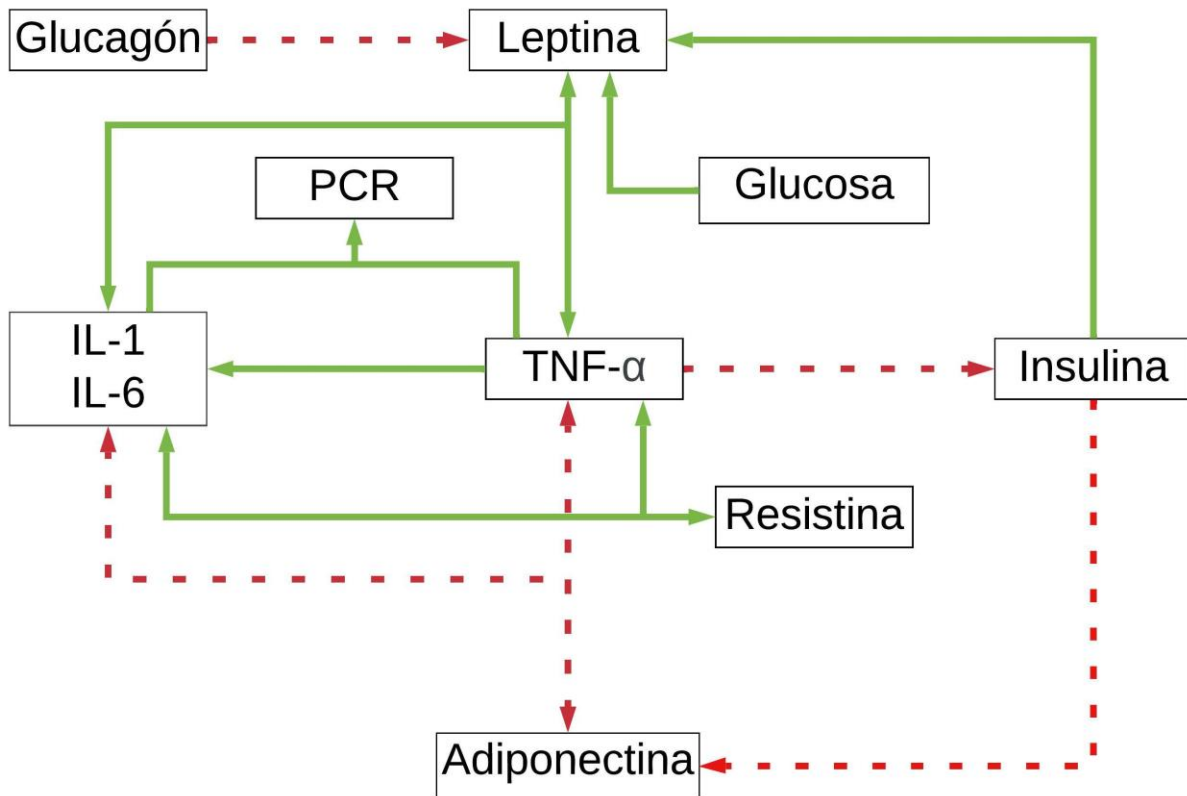


Figura 2 Interacción entre adipoquinas, hormonas y glucosa. Las flechas verdes continuas indican estímulo mientras que las rojas interrumpidas indican inhibición. IL-1: Interleucina 1. IL-6: Interleucina 6. TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa. PCR: Proteína C reactiva. La leptina y la resistina estimulan la secreción de las citoquinas inflamatorias TNF- α , IL-1 e IL-6 las cuales a su vez ejercen un feedback positivo sobre ellas. Por otro lado las citoquinas inflamatorias van a llevar a la secreción por parte del hígado y del tejido adiposo de PCR. La secreción de leptina se ve estimulada por la insulina y la glucosa mientras que se ve disminuida por el glucagón. En contrapartida la adiponectina inhibe la secreción de las citoquinas inflamatorias y viceversa. Su secreción se ve inhibida frente a altas concentraciones de insulina (in vivo), mientras que la secreción de insulina se ve truncada por la acción de TNF- α .

En cuanto a la función endócrina, el tejido adiposo visceral (TAV) es el más activo, siendo más sensible a la lipólisis vía catecolaminas, más resistente a la acción de la insulina y secretando mayores cantidades de factores pro-inflamatorios. Esta característica y el

hecho de que hay una mayor liberación de ácidos grasos libres (AGL) directamente a la vena porta hace que el acúmulo en exceso de TAV esté fuertemente asociado al síndrome metabólico (SM) en humanos (Hermsdorff & Monteiro, 2004).

Leptina

La leptina es la adipoquina más estudiada en caninos y felinos. Es una proteína compuesta de 167 aminoácidos que es codificada por el gen *ob*, la cual fue descubierta en la década de los 90. El 95% de la leptina del organismo es secretada por el tejido adiposo, pero también puede ser sintetizada en menor medida por la placenta, glándula mamaria, mucosa gástrica y el hígado (Radin et al., 2009). La concentración de leptina es proporcional a la cantidad de grasa corporal. En animales magros y obesos el tejido adiposo subcutáneo (TAS) puede alcanzar valores de secreción de leptina entre 2 y 8 veces mayores que el TAV. Sin embargo, la liberación de leptina es proporcional al tamaño de la masa total de TAV, viéndose aumentada también la secreción en este tipo de tejido adiposo en animales obesos (Hermsdorff & Monteiro, 2004).

Existen otros mecanismos que afectan la secreción de leptina, como ser la actividad física, la temperatura, el ayuno, los niveles de insulina y de glucocorticoides (Jericó et al., 2015). La transcripción del gen *ob* se ve estimulada por los glucocorticoides, la insulina, TNF- α , IL-1, IL-6 y el estradiol. Se ha descrito que en los caninos existe un aumento transitorio de la concentración sérica de leptina 5 a 8 horas luego de la ingesta de alimentos, pudiendo alcanzar concentraciones de hasta 2 a 3 veces mayores que las que se observan en situación de ayuno (Radin et al., 2009). Ésta adipoquina ejerce su efecto a nivel central, actuando en la isoforma larga de receptores Ob-R (Ob-Rb) presentes en el hipotálamo, incrementando la degradación de las grasas y disminuyendo el apetito (Cortese et al., 2019). Principalmente se expresa en los núcleos arqueados, ventromedial y dorsomedial del hipotálamo (Negrão & Licinio, 2000). Mediante la unión de la leptina a su receptor a nivel del hipotálamo ventromedial (Cortese et al., 2019) se incrementa el consumo energético vía termogénesis mediante la estimulación simpática y la activación de receptores β 3 adrenérgicos presentes en el tejido adiposo marrón, llevando a la oxidación de las grasas (Radin et al., 2009). A su vez ejerce su efecto en el núcleo arqueado del hipotálamo inhibiendo la expresión del neuropéptido Y (NPY) y del péptido agoutí (Jericó et al., 2014), los cuales son considerados los orexígenos más potentes conocidos en la actualidad (Hermsdorff & Monteiro, 2004). Por otro lado, tiene influencia estimulando las neuronas que producen neurotransmisores anorexígenos como la proopiomelanocorticotropina (POMC) y el factor de transcripción cocaína-anfetamina dependiente (CART) (Negrão & Licinio, 2000).

A su vez, la leptina tiene efecto en tejidos periféricos, actuando en las isoformas cortas de receptores Ob-R (Ob-Ra) distribuidos ampliamente por el organismo. La leptina optimiza la acción de la insulina inhibiendo la producción de glucosa hepática y estimulando el consumo de la misma (German et al., 2010). Negrão & Licinio (2000)

describen que la leptina administrada a cepas de ratones ob/ob (knockout) corrige la hiperglicemia y la hiperinsulinemia en dosis menores a las necesarias para la reducción de peso, concluyendo que la leptina tiene efecto en el metabolismo de carbohidratos más allá del efecto secundario a la reducción de peso.

Según de Queiroz et al. (2017) la leptina tiene influencia en la modulación de la respuesta inmune innata y adaptativa, siendo sus receptores parte de la superfamilia de receptores de citoquinas clase I, los cuales son expresados por células del sistema inmune. La leptina es considerada una hormona proinflamatoria, estimulando el reclutamiento de macrófagos y células dendríticas hacia el tejido adiposo, así como su activación. Por otro lado, afecta la población de linfocitos T, estimulando su activación, proliferación y producción de citoquinas. En particular, estimula la producción de citoquinas de los linfocitos T helper 1 (Th1) y lleva a la diferenciación de los linfocitos Th17, involucrados en el establecimiento del estado de inflamación crónica. Es importante destacar que la leptina disminuye la proliferación de los linfocitos T reguladores (Treg), los cuales cumplen la función de evitar que exista una auto-reactividad del sistema inmune contra componentes moleculares propios del organismo (Palatucci et al., 2018; Cortese et al., 2019). En humanos, la leptina está asociada a un estímulo en la activación de polimorfonucleares llevando a un cúmulo de ROS y aumento del estrés oxidativo sistémico. Un estudio reciente llevado adelante por Bosco et al. (2018) en caninos concluyó que la hiperleptinemia y el estrés oxidativo sistémico están asociados entre sí y con la preactivación del metabolismo oxidativo de los neutrófilos. El estado proinflamatorio estimulado por la leptina repercute en el metabolismo de carbohidratos, específicamente generando una disminución en la sensibilidad a la insulina. Los altos niveles plasmáticos de leptina se han correlacionado con la resistencia a la insulina en humanos, caninos (Cortese et al., 2019) y felinos (German et al., 2010). La resistencia a la insulina se caracteriza por una alteración en la respuesta de los tejidos a la hormona dada por una alteración en su metabolismo, disminuyendo la afinidad en la unión a su receptor en la membrana celular o interfiriendo en la señalización posterior a la unión de la insulina con su receptor (Nelson & Couto, 2010).

Se considera a la leptina como un factor de crecimiento ya que tiene la capacidad de estimular la angiogénesis, disminuir la apoptosis y actuar como estimulador de la mitosis celular; lo que explica la correlación positiva entre la grasa corporal y la circunferencia de la cintura con la incidencia de cáncer en humanos (Radin et al., 2009). Cortese et al. (2019) describen que el índice de masa corporal representa un factor de riesgo en el carcinoma inflamatorio mamario tanto en caninos como en humanos. Por otro lado, los niveles de leptina se vieron implicados en cáncer de esófago y carcinoma hepatocelular en humanos. Se supone que lo hace mediante la estimulación del factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1), incrementando la proliferación celular (German et al., 2010).

Negrão & Licinio (2000) describen que la leptina juega un rol en la reproducción indicando que las reservas grasas son suficientes para llevarla adelante. En un estudio realizado en ratones cepa ob/ob, los cuales son infértiles, se vio una recuperación de la actividad sexual luego de la aplicación exógena de leptina. También se ha visto que una inyección de suero anti-leptina en el ventrículo cerebral de ratas disminuye los pulsos de hormona luteinizante (LH) y suprime el estro.

Según lo descrito por de Queiroz et al. (2017), existe una correlación positiva entre los niveles de leptina y la presión sanguínea sistólica y frecuencia cardíaca. Sin embargo, el mecanismo por el cual se da esta situación no pudo ser determinado. Groeben et al. (2004) describen que la leptina altera el patrón respiratorio en reposo y la respuesta a la hipercapnia, basado en que ratones cepa ob/ob no son capaces de afrontar aumentos de la presión parcial de dióxido de carbono de forma correcta. Estos autores compararon ratones cepa ob/ob con ratones control los cuales fueron sometidos a hiperoxia teniendo en cuenta que teóricamente la frecuencia respiratoria en animales con una correcta función de leptina debería de disminuir frente a la hiperoxia. Luego, se les administró leptina o adyuvante a los ratones de cepa ob/ob y se evaluó nuevamente. Obtuvieron como resultado que en los ratones control hubo una disminución de la frecuencia respiratoria frente a la hiperoxia, lo cual no se dio en los ratones cepa ob/ob. Sin embargo, luego de la aplicación de leptina se vió un descenso significativo en la frecuencia respiratoria en los individuos de cepa ob/ob.

La obesidad cursa con hiperleptinemia y resistencia a la leptina (Jeusette et al., 2005; Radin et al., 2009; German et al., 2010; Wakshlag et al., 2011; Tvarijonaviciute et al., 2012; Lee et al., 2014; Kuryszko et al., 2016; Nassar de Marchi et al., 2016; Piantedosi et al., 2016; Chandler et al., 2017; Palatucci et al., 2018; Cortese et al., 2019). La resistencia a la leptina consiste en la puesta en marcha de mecanismos de resistencia asociados a los receptores de leptina, dentro de los cuales encontramos la interrupción de las señales de leptina en neuronas hipotalámicas y otras del sistema nervioso central, alteración del transporte de leptina a través de la barrera hematoencefálica e inflamación hipotalámica (Cortese et al., 2019). La interrupción de las señales a nivel central resulta de la expresión de supresores de la señalización de citoquinas los cuales tienen la capacidad de unirse a los receptores Ob-Rb de leptina y truncar varias vías inducidas por la leptina (Radin et al., 2009). En la misma línea Negrão & Licinio (2000) proponen dos teorías para explicar la resistencia a la leptina. La primera propone que altas concentraciones de leptina a corto plazo causa una menor sensibilidad de los receptores centrales a la leptina y un ajuste de su efecto inhibitorio del apetito. Otra posibilidad es que exista una deficiencia del sistema de transporte hacia el cerebro, ya que en pacientes obesos se encontraron menores concentraciones de leptina en líquido cefalorraquídeo

que en plasma. La resistencia a la leptina parece ser selectiva para sus funciones metabólicas dejando otras funciones intactas, lo que contribuye a la aparición de patologías asociadas a la obesidad como son afecciones cardíacas, renales y vasculares (Radin et al., 2009).

Adiponectina

La adiponectina es una hormona polipeptídica compuesta por una secuencia de 244 aminoácidos descubierta a mediados de los años 90. Es sintetizada únicamente por adipocitos maduros, y su concentración plasmática es inversamente proporcional a la grasa corporal (German et al., 2010; Zoran, 2010; Jericó et al., 2015). Circula en sangre bajo tres formas: trímero, hexámero y multímero. La forma de hexámero es conocida como oligómero de bajo peso molecular, mientras que a la forma multimérica se le llama multímero de alto peso molecular (HMW). Cada forma tiene distinta actividad, siendo la forma multimérica la más activa (Ricci & Bevilacqua, 2012).

La adiponectina cumple funciones protectoras en el organismo sensibilizando los tejidos a la insulina, actuando como antiinflamatorio, e inhibiendo la aterosclerosis (Lee et al., 2014). Ejerce su efecto uniéndose a sus receptores AdipoR1 y AdipoR2. AdipoR1 está presente en la mayoría de los tejidos del organismo y se une a las formas de bajo peso molecular, mientras que por otro lado AdipoR2 se expresa principalmente en hígado y tejido adiposo blanco (WAT), uniéndose a la forma de alto peso molecular (Rak et al., 2017).

En el tejido muscular actúa incrementando la sensibilidad a la insulina mediante la estimulación de la fosforilación del AMPK, lo que lleva a un aumento del consumo de glucosa mediante la traslocación de su transportador GLUT4 a la superficie celular, incrementando la glucólisis mediante la fosforilación de la fosfofructoquinasa y la oxidación de los ácidos grasos por la inactivación de la acetil CoA carboxilasa. En el hígado incrementa la β -oxidación de las grasas y disminuye la gluconeogénesis. Posee efectos protectores del sistema cardiovascular mediante vasodilatación por aumento en la síntesis de óxido nítrico y prostaciclina en el endotelio vascular (Radin et al., 2009). La acción antiinflamatoria y antiaterogénica la cumple disminuyendo la expresión de la molécula de adhesión 1 mediante la reducción de TNF- α y la quimiotaxis de macrófagos. En este mismo sentido (Radin et al., 2009) describen que la adiponectina tiene influencia negativa sobre las concentraciones plasmáticas de TNF- α e IL-6 y viceversa (Figura 2). También posee efectos anticancerosos inhibiendo la angiogénesis y la proliferación celular (Jericó et al., 2015). Existen trabajos que describen que en ratones cepa knockout de adiponectina se evidencia un aumento de la mortalidad en comparación con cepas salvajes y una mayor susceptibilidad a sepsis con altas concentraciones de citoquinas inflamatorias. En la misma línea, en ratas con sepsis polimicrobiana inducida se encontró

una correlación negativa entre la concentración plasmática de adiponectina y los niveles de endotoxinas plasmáticas y TNF- α (Alipoor et al., 2018).

En medicina humana está descrito que los niveles circulantes de adiponectina son mayores en mujeres que en hombres debido a que la testosterona media en la concentración de adiponectina disminuyendo la secreción de HMW por parte de los adipocitos (Radin et al., 2009; Rak et al., 2017). Por otro lado, se describe que las personas que realizan ejercicio físico frecuente tienen concentraciones mayores de adiponectina que las que tienen hábitos más sedentarios (Radin et al., 2009).

Su secreción se ve estimulada por la insulina (Figura 2) y por fármacos como las thiazolidinedionas y el rimonabant, así como por suplementos alimentarios (aceite de pescado, ácido linoleico y proteína de soja) en modelos con roedores.

La relación entre la concentración sérica de adiponectina y el grado de adiposidad se encuentra discutida en caninos. Por un lado, hay autores que mencionan una disminución de la adiponectina en pacientes obesos al compararlos con normopoesos (Ishioka et al., 2007; Tvarijonaviciute et al., 2012; Lee et al., 2014; Kuryszko et al., 2016; Nassar de Marchi et al., 2016; Piantedosi et al., 2016). Por otro lado, existen trabajos que no evidenciaron variación de la concentración de adiponectina sérica acorde a la CC (Verkest et al., 2011a,c; Nobuko et al., 2013). En este sentido, un estudio realizado por Verkest & Bjornvad (2012) en caninos australianos no encontró disminución de los niveles plasmáticos de adiponectina relacionada a la obesidad, ni asociación de esta adipoquina con la sensibilidad a la insulina. En la misma línea (Wakshlag et al., 2011) no evidenciaron variación en los niveles de adiponectina en caninos sometidos a un programa de reducción de peso. En el caso de los humanos la hipoadiponectinemia es más severa con una adiposidad visceral que con una subcutánea. Los cambios se dan no solo en la concentración total de adiponectina, sino que suceden alteraciones en las proporciones de sus isoformas, existiendo en humanos obesos una disminución de la fracción HMW. En contrapartida se ha evidenciado que en el caso de los caninos obesos los niveles plasmáticos de la fracción HMW no se ven reducidos (Verkest et al., 2011) ni se ven modificados luego de programas de reducción de peso (Wakshlag et al., 2011). Es paradójal que exista una hipoadiponectinemia en individuos obesos ya que es una adipoquina sintetizada por adipocitos maduros, por lo que se cree que citoquinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6 y ROS las cuales se encuentran en el tejido adiposo en expansión afectan de forma negativa la expresión genética de la adiponectina (Radin et al., 2009).

Verkest et al. (2011b), buscando comprender las diferencias entre sus resultados, los resultados obtenidos en medicina humana y otro estudio realizado en caninos en Japón, concluyeron que existen diferencias en la fisiología de la adiponectina entre ambas especies al no existir influencia de la testosterona y sexo sobre los niveles de

adiponectina en caninos con condición corporal ideal. Sin embargo, el efecto de la castración si fue observado, evidenciando los caninos obesos intactos menores concentraciones de adiponectina que los caninos obesos castrados.

Resistina

La resistina es una proteína de cadena corta compuesta por 92 aminoácidos, la cual fue descubierta en 2001 a partir de adipocitos murinos (Lazar, 2007). Brément et al. (2019) describen expresión de resistina en queratinocitos, folículos pilosos y sebocitos de un canino el cual no presentaba patologías cutáneas previas, pero no se evidenció expresión de resistina en dermis ni hipodermis. En el caso de los humanos, existe expresión de resistina en el tejido adiposo, pero parece estar sintetizada en su mayoría por macrófagos. También se ha descrito su expresión en tejido adiposo y tejido mamario de bovinos y suinos (Radin et al., 2009).

En la actualidad no se conoce con exactitud su receptor, sin embargo, estudios recientes proponen receptores potenciales: una isoforma de decorina, la proteína asociada a la adenilciclasa 1 y el receptor huérfano tipo tirosinquinasa 1 (Rak et al., 2017). En la misma línea, Benomar & Taouis (2019) proponen al receptor tipo toll 4 como receptor de resistina y describen un rol crucial de este receptor en el estado inflamatorio crónico y la resistencia a la insulina tanto en los tejidos periféricos como en el hipotálamo.

Se considera una hormona proinflamatoria al estimular la producción de citoquinas como TNF- α , IL-1 e IL-6 e inducir la expresión de moléculas de adhesión vasculares (Radin et al., 2009; Kuryszko et al., 2016). A su vez, se ha descrito que las citoquinas mencionadas anteriormente aumentan la expresión de resistina (Figura 2) (Alipoor et al., 2018). Por otro lado, los altos niveles sanguíneos de resistina se correlacionan positivamente con aterosclerosis en la especie humana (Radin et al., 2009).

Su patrón de secreción es similar al de la leptina, estando sus niveles sanguíneos en concordancia con la grasa corporal y aumentando luego de la ingesta. El aumento del nivel sanguíneo de resistina se asocia con resistencia a la insulina y alteraciones metabólicas compatibles con diabetes mellitus tipo II en humanos (Kuryszko et al., 2016). Las concentraciones plasmáticas de resistina se ven aumentadas en animales con sobrepeso y obesidad, llevando la hiperresistinemia a resistencia a la insulina y aumentando el riesgo de diabetes tipo II (Radin et al., 2009; Jericó et al., 2015). En el mismo sentido, Wakshlag et al. (2011) describieron una disminución de los niveles plasmáticos de resistina en caninos sometidos a un programa de reducción de peso. Esta adipocina ha sido poco estudiada en caninos y tiene un rol potencial en los desórdenes metabólicos asociados a la obesidad, ya que en humanos se ha vinculado al aumento de citoquinas proinflamatorias, aterosclerosis, pancreatitis aguda, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo II (Radin et al., 2009; Cortese et al., 2019).

Factor de necrosis tumoral α , interleucina 6 e interleucina 1

El tejido adiposo junto con los macrófagos son una importante fuente de TNF- α , siendo mayor su secreción en el TAV que en el TAS. El TNF- α contribuye al estado de inflamación crónica en individuos obesos y a su vez tiene efecto en el tejido adiposo inhibiendo la diferenciación de adipocitos y promoviendo la movilización de lípidos, lo que en animales obesos puede exacerbar la hiperlipidemia y la lipotoxicidad en otros órganos (Radin et al., 2009). Los altos niveles sanguíneos de TNF- α favorecen la resistencia a la insulina mediante el bloqueo de los receptores de la hormona, así como inhibiendo su secreción por parte de las células β pancreáticas (Kuryszko et al., 2016). En la misma línea el TNF- α inhibe la expresión de la adiponectina (Figura 2), cuyo efecto, entre otros, es la sensibilización de los tejidos a la insulina. En humanos se describe un aumento del inhibidor del activador del plasminógeno I (PAI-1) relacionado al incremento de TNF- α , lo que lleva a un aumento en la incidencia de aterotrombosis en pacientes obesos (German et al., 2010).

La IL-6 es una proteína compuesta por 212 aminoácidos la cual es secretada en un 30% por adipocitos y macrófagos, siendo el resto sintetizada por linfocitos y fibroblastos (Jericó et al., 2015). Según Ryan et al. (2010) la IL-6 se expresa inclusive a partir de preadipocitos fibroblásticos previamente cultivados. En este mismo trabajo se estudió la influencia de TNF α y LPS en los cultivos de adipocitos, observándose un aumento de la expresión de IL-6 bajo la influencia de ambas citoquinas. La IL-6 tiene efectos en el metabolismo de lípidos, estimulando la lipólisis independientemente de las influencias de la insulina, glucagón y catecolaminas, aumentando la liberación de ácidos grasos libres y glicerol al torrente sanguíneo. Por otro lado, tiene influencia en el metabolismo de los carbohidratos, disminuyendo la expresión de GLUT 4 en el tejido muscular y hepático (Jericó et al., 2015). Alipoor et al. (2018) describen que la IL-6 aumenta la expresión de resistina, y plantea que la resistina puede a su vez estimular de forma recíproca la secreción de IL-6 (Figura 2).

Las citoquinas proinflamatorias TNF- α e IL-6 se vieron aumentadas en animales obesos en gran cantidad de estudios (Radin et al., 2009; Kuryszko et al., 2016; Nassar de Marchi et al., 2016), mientras que en un trabajo realizado por Piantedosi et al. (2016) no se encontraron diferencias significativas entre el grupo de caninos con condición corporal normal y el grupo de animales obesos. Se debe tener en cuenta que varios de los animales evaluados en este estudio evidenciaron concentraciones séricas de las dos adipoquinas inferiores a la sensibilidad de la prueba. En la misma línea, dos estudios realizados por Bastien et al. (2015) y van de Velde et al. (2013) no evidenciaron cambios en las concentraciones de TNF- α e IL-6 luego de programas de reducción de peso ni de ganancia de peso respectivamente. Un estudio realizado por Barić Rafaj et al. (2017) en el cual participaron 65 caninos evidenció un aumento significativo de IL-6 en el grupo de

caninos obesos y con sobrepeso en comparación con el grupo de animales con condición corporal ideal. En la misma línea, Frank et al. (2015) describen que la concentración de IL-6 en ayunas está asociada a una alta condición corporal en caninos.

La interleucina 1 es una citoquina proinflamatoria secretada por el tejido adiposo y macrófagos que actúa incrementando la expresión de otras adipocinas como son la leptina y la resistina (Alipoor et al., 2018). Su expresión se ve disminuida por la adiponectina, que a su vez es antagonista de su receptor (Kuryszko et al., 2016). German et al. (2010) describen que la interleucina 1 β se encuentra aumentada en humanos obesos, y que cuando este aumento se encuentra asociado a un incremento en los niveles sanguíneos de IL-6 existe un mayor riesgo de padecer diabetes mellitus tipo II y síndrome metabólico.

Proteína C reactiva

La CRP es una proteína de fase aguda sintetizada por el hígado frente a injurias internas y externas. Tiene efecto sobre los neutrófilos y células mononucleares estimulando una mayor secreción de citoquinas inflamatorias (Veiga et al., 2008). A su vez es sintetizada por el tejido adiposo, siendo mayor su secreción por parte del TAV en comparación al TAS (Hermsdorff & Monteiro, 2004). Teniendo en cuenta que el tejido adiposo visceral secreta sus productos directamente a la vena porta, las citoquinas secretadas por el mismo tendrán efecto directo sobre el hígado incrementando los niveles de CRP (Figura 2) (Kuryszko et al., 2016).

Se ha descrito en medicina humana que mujeres con alta condición corporal presentan niveles de proteína C reactiva doce veces mayores que en mujeres con condición corporal ideal (Hermsdorff & Monteiro, 2004). En caninos son escasos los trabajos que describen los niveles de CRP, siendo además los resultados discordantes. Por un lado, Veiga et al. (2008) describen niveles sanguíneos menores en animales obesos que en animales magros. Por otro lado, Tvarijonaviciute et al. (2012) no evidenciaron variación en los niveles de CRP en caninos luego de un tratamiento para disminuir de peso, mientras que Wakshlag et al. (2011) si describieron disminuciones de los niveles sanguíneos luego de someter a un grupo de caninos a un tratamiento de reducción de peso. En la misma línea Vitger et al. (2017) reportaron una reducción de CRP en caninos sometidos a dieta para disminuir peso y un programa de ejercicio físico. Barić Rafaj et al. (2017) evidenciaron niveles significativamente mayores de CRP plasmática en caninos con sobrepeso y obesos que en perros con condición corporal ideal, lo cual concuerda con lo descrito en medicina humana.

Obesidad canina como causa de patologías

- **Síndrome metabólico**

El concepto de SM fue creado en medicina humana para describir un conjunto de factores de riesgo que llevan a la diabetes mellitus tipo II, aterosclerosis, enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares (Verkest, 2014). En medicina humana se ha llegado a un consenso que define el síndrome metabólico como la presencia de 3 de 5 de los siguientes componentes: hipertrigliceridemia, lipoproteína de alta densidad (HDL) baja, lipoproteína de baja densidad (LDL) alta, hipertensión, hiperglicemia y obesidad (Verkest, 2014; Nassar de Marchi et al., 2016).

Tvarijonaviciute et al. (2012) adaptaron los lineamientos de SM de la Federación Internacional de Diabetes para la especie canina, definiéndolo como un desorden metabólico asociado a la obesidad (ORMD). Para ser positivo a ORMD el animal debe tener una condición corporal de 7 a 9 y poseer dos de las siguientes condiciones: triglicéridos mayores a 200 mg/dl, colesterol total mayor a 300 mg/dl, presión mayor a 160 mmHg y glucosa plasmática en ayuno mayor a 100 mg/dl o estar diagnosticado previamente con diabetes mellitus tipo II. Estos mismos autores reportaron que el 20% de los caninos que presentaron obesidad desarrollaron ORMD, los cuales también presentaron hiperinsulinemia e hipoadiponectinemia.

Los criterios de inclusión más frecuentemente observados en perros positivos a OMRD son obesidad e hipertensión en un 41% de los casos, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en un 20,4% de los individuos y por último la hiperglicemia la cual se evidenció en un 5,4% de los pacientes (Montoya-Alonso et al., 2017). En el SM la concentración de LDL puede encontrarse normal pero la proporción de LDL pequeñas y densas se encuentra aumentada. Estas últimas permanecen durante más tiempo en la circulación sanguínea al no ser captados por el receptor de LDL lo que aumenta la posibilidad de infiltración en la pared arterial. Por otro lado, la concentración de HDL se encuentra disminuida con HDL pequeñas y densas aumentadas (Jericó et al., 2015). La hipertensión sistémica resulta del tejido adiposo como fuente importante de angiotensinógeno, renina y enzima convertidora de angiotensina, lo que lleva a una mayor concentración de angiotensina II (Zoran, 2010). La angiotensina II ejerce su efecto mediante vasoconstricción y aumento de la actividad de la aldosterona, lo que resulta en retención de sodio y agua con el consecuente incremento de la presión arterial (Nassar de Marchi et al., 2016). A pesar de que la hipertensión arterial existe en caninos obesos, su significado clínico es discreto y discutible (Jericó et al., 2015). En la misma línea, Verkest (2013) describe que los caninos desarrollan algunos de los factores de riesgo del síndrome metabólico como son obesidad visceral, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hipertensión e hipertrigliceridemia, mientras que no llegan a desarrollar hiperlipidemia aterogénica ni hiperglicemia en ayuno. Todavía no está claro si la diferencia entre los resultados clínicos del síndrome metabólico dados en la especie

canina y humana puede ser explicada por patrones de expresión de adipoquinas distintos (Jericó et al., 2015). Desde el punto de vista de las consecuencias clínicas del síndrome metabólico se concluye que no es posible asociar los raros casos de aterosclerosis y accidentes cerebrovasculares a la obesidad, así como que no existe evidencia de que los caninos desarrollen diabetes mellitus tipo II. Chandler (2016) expone que la obesidad no incrementa el riesgo aterogénico de la misma manera que en el humano, siendo esta patología menos frecuente en caninos debido a su perfil lipídico el cual tiene un perfil HDL. Por otro lado, Grimón et al. (2010) evaluaron las lesiones vasculares ateroscleróticas postmortem en 68 caninos fallecidos por razones no cardiovasculares, evidenciando que el 77,5% de los mismos presentaron afecciones vasculares, dentro de las cuales el 21,1% fueron lesiones con potencial repercusión clínica, concluyendo que las lesiones vasculares ateroscleróticas son frecuentes en la población estudiada y poseen importancia médica.

En un estudio realizado por Verkest et al. (2012) se evidenció que los caninos obesos en ayuno presentan sensibilidad a la insulina reducida y funcionalidad de las células β del páncreas, insulina sérica y triglicéridos aumentados con respecto a los caninos magros, mientras que en la glicemia plasmática no hubo diferencias significativas entre grupos. Por otro lado, los niveles de glicemia sérica posprandial, insulina y triglicéridos, así como sus respectivos picos, fueron mayores en el grupo de caninos obesos con respecto al grupo de caninos magros. Luego de 2,6 años los autores se pusieron en contacto con los dueños de los animales participantes y los mismos describieron que ninguno desarrolló síntomas de diabetes mellitus tipo II o requirió tratamiento con insulina, lo que evidencia que el efecto de la glucotoxicidad sobre las células β del páncreas que se ve en humanos no se da en caninos, pero aún no se determina la causa de la diferencia entre especies. Verkest et al. (2011a) concluyeron que los caninos compensan la resistencia a la insulina inducida por la obesidad mediante la secreción de insulina, lo que prevendría la hiperglicemia inducida por la obesidad. Por otro lado, Jericó et al. (2014) señalan que la resistencia a la insulina puede derivar en diabetes mellitus tipo II en caninos debido a que la resistencia a la insulina tiene su efecto en el hígado evitando la acción inhibitoria de la insulina en la gluconeogénesis, lo que va a llevar a un aumento de la producción de glucosa por parte del hígado.

Los caninos positivos a ORMD según los criterios mencionados por Tvarijonaviciute et al. (2012) presentan concentraciones séricas elevadas de alanin-aminotransferasa (ALT), aspartato-aminotransferasa (AST), calcio, proteínas totales, albumina, colesterol total, triglicéridos, glucosa, y mayor actividad de la butirilcolinesterasa. A su vez existen proteínas relacionadas al metabolismo lipídico, sistema de complemento, adhesión y funcionamiento celular, inflamación y coagulación que se ven alteradas en individuos con ORMD, lo que nos lleva a concluir que los perros positivos a ORMD sufren cambios que

reflejan alteración en el metabolismo lipídico, funcionalidad hepática, coagulación y funcionalidad pulmonar (Tvarijonaviciute et al., 2016, 2019).

- **Patologías cardiovasculares**

Los desórdenes cardiovasculares relacionados a la obesidad se evidencian tanto en pacientes caninos como en humanos (Zoran, 2010; Broussard et al., 2016; Chandler, 2016; de Queiroz et al., 2017; Tropf et al., 2017; CiHan & Tural, 2019; Cortese et al., 2019). En medicina humana está descrito que el índice de masa corporal es un factor de riesgo de falla cardíaca, estando la obesidad asociada a hipertensión, enfermedad coronaria, hipertrofia del ventrículo izquierdo y diabetes (Chandler, 2016).

Thengchaisri et al. (2014) describen que no cualquier tipo de obesidad predispone a patologías cardiovasculares, sino que sería la obesidad abdominal o visceral la asociada a esta condición; no observándose relación entre la obesidad subcutánea y las afecciones cardiovasculares en caninos.

La hiperleptinemia, resistencia a la leptina e hipoadiponectinemia observadas en individuos obesos lleva a alteraciones cardíacas debido a una alteración en la función mitocondrial cardíaca, resistencia a la insulina a nivel cardíaco y acumulación de lípidos en el miocardio. En humanos se obtiene como resultado disfunción sistólica, diastólica y vasculo-endotelial, así como cambios estructurales notándose un aumento de la masa del ventrículo izquierdo e hipertrofia (Tropf et al., 2017).

Las concentraciones séricas de leptina se vieron incrementadas en caninos con enfermedad cardíaca e insuficiencia cardíaca congestiva. Ésta adipoquina conlleva a un aumento de los niveles de catecolaminas, citoquinas proinflamatorias y el aumento en el consumo de oxígeno celular, lo que disminuye la eficiencia cardíaca y se asocia a un incremento de la pared libre del ventrículo izquierdo al final de la diástole y del septo interventricular (Cortese et al., 2019). Se ha reportado una correlación positiva entre la leptina y la frecuencia y presión sistólica cardíaca, así como una correlación negativa entre la adiponectina y los parámetros mencionados anteriormente (de Queiroz et al., 2017). En la misma línea (Chandler, 2016) indica que los caninos obesos presentan una frecuencia cardíaca y presión arterial mayor que los caninos normopesos.

La adiponectina posee un efecto protector frente a patologías cardiovasculares debido al aumento de la expresión endotelial de la óxido nítrico sintetasa y la prostaciclina sintetasa, teniendo esta adipoquina un efecto vasodilatador y provocando disminución de la poscarga (Zoran, 2010; Chandler, 2016).

Tropf et al. (2017) evidenciaron que los caninos obesos presentan un engrosamiento del septo interventricular, aumento de la actividad sistólica y disfunción diastólica en

comparación con caninos de condición corporal ideal. Se propone a las acciones de la resistencia a la insulina e IGF-1 como la explicación a la hipertrofia del septo. La mayor actividad sistólica puede ser explicada por una sobrecarga de volumen y/o la acción de catecolaminas secretadas en mayor cantidad en pacientes obesos. Se cree que la hipertrofia del septo, efecto de citoquinas proinflamatorias, alteración en el metabolismo de las adipoquinas y las alteraciones en el metabolismo y estructura del miocardio son las causantes de la disfunción diastólica observada.

Existen estudios en caninos que demuestran la existencia de hipertrofia cardíaca luego de programas de ganancia de peso y la reversión de la misma al perder peso, asociando el desarrollo de hipertrofia a la masa de tejido adiposo visceral (Chandler, 2016).

En un estudio realizado por Broussard et al. (2016) se encontró la reducción de la función ventricular izquierda en caninos alimentados a base de grasa de cerdo durante dos semanas, mientras que en perros alimentados con aceite de salmón rico en lípidos poliinsaturados no se observó este detrimento en la actividad ventricular. La disminución en la función ventricular también se vio ligada a la secreción aguda de insulina, resaltando un vínculo entre las alteraciones metabólicas y cardíacas de la obesidad canina.

La troponina cardíaca I (cTnI), considerada como un buen indicador de daño cardíaco en varias especies, se encuentra disminuida en animales con condición corporal ideal en comparación con caninos obesos. A su vez, el colesterol sérico se ve aumentado en animales obesos y se correlaciona positivamente con la cTnI, lo que refuerza la idea de que altos niveles de colesterol pueden derivar en alteraciones cardiovasculares en caninos (CiHan & Tural, 2019).

- **Patologías respiratorias**

En medicina humana se conoce que la obesidad predispone a diversos síndromes respiratorios y distrés de las vías aéreas incluyendo asma y dificultad respiratoria (Zoran, 2010). A su vez se describe en personas obesas una mayor sensibilidad de las vías aéreas y predisposición a neumonía, trombosis venosa, embolismo e hipertensión pulmonar (Parameswaran et al., 2006).

El origen de estas patologías se da tanto por el impedimento físico que produce la grasa en la función respiratoria y el diafragma como por factores endócrinos asociados a la adiposidad visceral. Se conoce que la IL-6 posee efecto en la inmunidad celular, que TNF- α incrementa la inflamación de las vías aéreas y su contractilidad; y que la leptina genera un estado de hiperreactividad de las vías respiratorias (German et al., 2010).

Se considera a la leptina y adiponectina como actores en la patofisiología de las afecciones cardiorrespiratorias asociadas a la obesidad al tener un rol en la respuesta inmune e inflamatoria por parte del tejido pulmonar en el caso de bronquitis crónicas o asma. En la misma línea en medicina humana la leptina juega un rol en el control de la ventilación contribuyendo a la hipoventilación observada en la apnea del sueño, viéndose a su vez disminuida la adiponectina en este tipo de patologías (Pi-Sunyer, 2009). Groeben et al. (2004) reportaron que ratones deficientes en leptina presentaron una respuesta a la hiperoxia truncada con respecto a ratones de cepa salvaje, viéndose dicha respuesta corregida luego de la administración de leptina. Por otro lado, (de Queiroz et al., 2017) evidenciaron que los niveles de leptina y adiponectina séricos en caninos se correlacionaron positiva y negativamente con la frecuencia respiratoria respectivamente.

Los caninos que padecen de bronquitis crónica son frecuentemente obesos, pero no existen estudios epidemiológicos que pongan en evidencia a la obesidad como factor de riesgo de padecer patologías respiratorias (Chandler, 2016). Un estudio realizado en caninos reportó que pacientes con condición corporal de 9 en un estado de hiperpnea presentaron una resistencia espiratoria mayor que los animales normopesos, evidenciando una alteración del flujo aéreo (Zoran, 2010). A su vez, el depósito de tejido adiposo intratorácico se vió asociado a bajos niveles de presión parcial de oxígeno arterial en perros geriátricos que no presentaban afecciones cardiorrespiratorias previas (Chandler, 2016).

- **Cáncer**

La obesidad se considera un factor predisponente en la aparición de neoplasias tanto en humanos como en caninos (German, 2006; Radin et al., 2009; German et al., 2010; Zoran, 2010; Chandler et al., 2017; Cortese et al., 2019), existiendo evidencia de que la obesidad se encuentra ligada a 13 tipos distintos de cáncer en humanos (Lauby-Secretan et al., 2016)

La mayor incidencia de cáncer en individuos que padecen obesidad se debe al estado proinflamatorio y de estrés oxidativo generado por esta condición. Se ha descrito a las citoquinas inflamatorias TNF- α e IL-6 y al estado de inflamación crónica producido por las mismas como potenciales inductores de cáncer de páncreas (German et al., 2010) y de mama tanto en pacientes humanos como caninos (Cortese et al., 2019).

Por otro lado, el aumento de la leptina sérica en perros obesos y su efecto positivo en la síntesis del factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGF-1) y secretagogos de otras hormonas de crecimiento proponen a esta adipocina como un factor de crecimiento. Tiene además efecto positivo en la proliferación y diferenciación celular, inhibe la apoptosis celular y estimula la angiogénesis, procesos que promueven la aparición de neoplasias. Existe evidencia en medicina humana de que la resistencia a la insulina favorece el desarrollo de cáncer de mama mediante el estímulo de la actividad tisular de

IGF-1 (Radin et al., 2009), atribuyéndose a la obesidad un aumento en la frecuencia de cáncer de mama post-menopausia de un 30 a 50% (German, 2006). La insulina por sí misma tiene la capacidad de promover la formación de neoplasias estimulando la proliferación celular e inhibiendo la apoptosis, pero también lo hace de manera indirecta promoviendo la síntesis de IGF-1 (Khandwala et al., 2000).

En contrapartida se ha descrito en humanos con cáncer niveles séricos disminuidos de adiponectina, adipoquina que también se ve disminuida en pacientes obesos. La misma tiene efecto anticanceroso inhibiendo la molécula de adhesión celular, la angiogénesis (German et al., 2010), la producción de TNF- α por parte de macrófagos e induciendo la apoptosis de estos últimos (Radin et al., 2009).

- **Alteraciones reproductivas**

Existe una mayor incidencia de problemas reproductivos en caninos obesos que en caninos normopesos. En el caso de los machos la obesidad, disminuye la concentración de testosterona y calidad espermática, mientras que en las hembras causa infertilidad, mortalidad neonatal y mayor probabilidad de distocias (Silva et al., 2017). La obesidad genera cambios en el metabolismo de las adipoquinas que afectan la actividad reproductiva (German et al., 2010). La leptina en particular se ve involucrada en funciones reproductivas (Zoran, 2010) como la receptividad uterina, implantación, desarrollo de la placenta, mantenimiento de la preñez y el parto (Cortese et al., 2019). Por otro lado, se conoce que la adiponectina y la resistina intervienen en la regulación del eje hipotálamo-pituitario-gonadal. Junto con sus receptores tienen su efecto en la esteroidogénesis y la gametogénesis lo que repercute de forma directa en la fertilidad tanto del macho como de la hembra (Rak et al., 2017).

- **Alteraciones del aparato locomotor**

Tanto en humanos como en caninos la obesidad deriva en patologías ortopédicas que tienen impacto en la movilidad y por lo tanto calidad de vida de los individuos. Específicamente la obesidad predispone a osteoartritis, enfermedad de ligamento cruzado, fracturas del cóndilo humeral, enfermedad de disco intervertebral y displasia de cadera (German, 2006).

Se sabe que el efecto nocivo sobre las articulaciones es en parte debido a la sobrecarga de peso que sufren por la obesidad, pero en humanos también se ha descrito la asociación de osteoartritis y obesidad en articulaciones que no se ven recargadas por el peso como son las de la mano, dando a entender que existen otros mecanismos subyacentes (German et al., 2010).

Se propone entonces que las respuestas inflamatorias propias del tejido adiposo observadas en la obesidad pueden ser parte de la patogenia de la enfermedad de

ligamento cruzado (Schmidli et al., 2018). En este sentido se sugiere que la leptina y sus efectos proinflamatorios pueden afectar los condrocitos, habiéndose detectado esta adipocina en el líquido sinovial, osteofitos y cartílago de pacientes con osteoartritis (German et al., 2010). Así mismo, Schmidli et al. (2018) demostraron que el tejido adiposo infrapatelar de caninos con enfermedad de ligamento cruzado presenta un patrón inflamatorio distinto al tejido adiposo del resto del cuerpo, existiendo una mayor población de linfocitos T y macrófagos en la almohadilla infrapatelar. Por otro lado, la expresión de citoquinas como IL-1 β , IL-6 y TNF- α fue mayor en el tejido adiposo infrapatelar de animales con enfermedad de ligamento cruzado con respecto al grupo control. En el caso de las adipocinas se evidenció una secreción mayor de adiponectina por parte de la almohadilla infrapatelar con respecto al tejido adiposo subcutáneo, contradiciéndose con su función protectora a nivel sistémico al actuar como antiinflamatorio y factor protector ante la obesidad. La leptina presentó un comportamiento distinto en la almohadilla infrapatelar ya que se vio disminuida en su secreción tanto en el tejido adiposo infrapatelar en el grupo de animales con enfermedad de ligamento cruzado craneal con respecto al control, e inclusive se vio menor síntesis por parte de la almohadilla infrapatelar en comparación con el tejido adiposo subcutáneo.

Diagnóstico de obesidad en caninos

Peso corporal

El peso corporal se compara con el peso estándar de la raza en particular y se determina en porcentajes sobre o por debajo del mismo. Un canino se considera positivo a sobrepeso y obesidad cuando supera un 15% y un 30% respectivamente, de su peso corporal ideal (Tvarijonaviciute et al., 2008).

Sin embargo, se ha descrito que en caninos alimentados con una dieta rica en grasas el tejido adiposo visceral se vio aumentado al doble mientras que el peso corporal se vio mínimamente incrementado. A su vez, un canino puede manifestar un aumento de peso corporal originado en mayor parte por tejido magro y no por un incremento del tejido adiposo, situación que puede suceder en perros atléticos y de trabajo (Rae et al., 2016). Por otro lado, esta técnica tiene como desventaja que no existen datos confiables ni estudios epidemiológicos que indiquen con exactitud el peso estándar tanto en caninos de una raza específica como en caninos de raza cruce (German, 2006). El establecimiento del peso estándar se ve dificultado por la variedad de tamaños y conformaciones corporales encontrados en la especie canina (Silva et al., 2017). Actualmente se recomienda que no se utilice el peso corporal en solitario, ya que al no diferenciar entre tejido adiposo y tejido muscular es prudente asociarlo a la condición corporal y muscular. Esta indicación no se suele cumplir ya que la condición muscular, en la mayoría de los casos, no suele ser usada como una herramienta en el control de peso por parte de los veterinarios (Santarossa et al., 2018).

Condición corporal

Existen varios sistemas de evaluación de condición corporal que difieren en la cantidad de categorías, pero el más aceptado es el sistema de 9 puntos, el cual se demostró que se correlaciona bien con la grasa corporal medida por absorciometría dual de rayos X (DEXA) (German, 2006). Junto con el peso corporal es el parámetro más utilizado en la profesión veterinaria, aunque la escala más utilizada es la de 5 puntos, la cual no ha sido validada y correlacionada con la DEXA (Santarossa et al., 2018). Para determinar la condición corporal de un canino se utiliza la visión y el tacto con el objetivo de estimar la grasa subcutánea a nivel de las costillas, cintura, procesos espinosos y base de la cola. Este tipo de evaluación se correlaciona bien entre operadores previamente entrenados (German, 2006). No obstante, tiene como desventaja que posee cierto grado de subjetividad teniendo ya que es un método basado en la visión y la palpación; y requiere de capacitación del personal que va a realizar la evaluación (Tvarijonaviciute et al., 2008; Rae et al., 2016; Silva et al., 2017).

Análisis morfométrico

El análisis morfométrico puede ser definido como la relación existente entre medidas de forma corporal y la estimación de la composición corporal; evaluando pliegues cutáneos, dimensiones y peso (Gonzalez Dominguez & Bernal, 2011)

Comprende distintas medidas corporales, entre las cuales se encuentran la circunferencia pélvica (CP), la distancia entre el ligamento patelar medio y la tuberosidad del calcáneo (CL) y el peso corporal (PC). A partir de estas medidas se calculará posteriormente el porcentaje de grasa corporal mediante la siguiente fórmula (Jericó et al., 2015):

$$\%GC = -0,0034 \times (CL)^2 + 0,0027 \times (CP)^2 - 1,9 / PC$$

Por otro lado, Tvarijonaviciute et al. (2008) plantean otras ecuaciones que incluyen la medida desde la protuberancia occipital hasta la base de la cola y la altura del perro al nivel del hombro con el objetivo de calcular el índice de masa corporal adaptado a caninos (IMCC) y el %GC según el sexo:

$$IMCC = PC / (\text{altura} \times \text{longitud desde la protuberancia occipital a la base de la cola})$$

$$\%GC_{\text{machos}} = -1.4 \times CL + 0,77 \times CP + 4$$

$$\%GC_{\text{hembras}} = -1.7 \times CL + 0,93 \times CP + 5$$

En medicina humana el análisis antropométrico es de las herramientas más utilizadas para determinar sobrepeso y obesidad, siendo el índice de masa corporal el parámetro más utilizado (Marrodán et al., 2013).

Gama et al. (2016) plantean que el IMCC, al ser un método cuantitativo y no solo tener en cuenta el tejido adiposo, no posee el factor subjetivo que posee la evaluación del estado corporal. Sin embargo, en la medicina veterinaria las medidas morfométricas poseen un punto débil originado en la gran variedad de tamaños y formas existentes en la especie canina, lo que dificulta la estandarización de una ecuación predictiva de la composición corporal (Tvarijonaviciute et al., 2008).

Absorciometría dual de rayos X

La DEXA es una técnica de imagenología la cual ha demostrado ser eficaz al momento de estimar la composición corporal tanto en la especie humana como en aves, peces y cerdos (Gonçalves et al., 2019). Es la técnica de referencia al momento de validar métodos y ecuaciones de predicción de la composición corporal (Jericó et al., 2015), obteniendo mediciones cuantitativas de masa corporal magra, masa adiposa, y masa ósea mineral (Rae et al., 2016). Se caracteriza por utilizar fotones en dos niveles de energía que enfrentan diferentes tejidos y son digitalizados en forma de píxeles, teniendo que utilizar algoritmos para calcular la cantidad y tipo de tejido en cada pixel (Jericó et al., 2015). Según Tvarijonaviciute et al. (2008) su uso ha sido validado en caninos y posee una buena correlación con la composición corporal evaluada mediante necropsia. Tiene como desventaja que requiere de equipamiento costoso el cual no se encuentra en todos los hospitales de referencia y que el animal debe ser anestesiado durante aproximadamente 20 minutos para poder realizar el procedimiento. Esto lo convierte en una herramienta difícil de utilizar en la clínica diaria (Rae et al., 2016).

Bioimpedancia eléctrica

La bioimpedancia eléctrica evalúa la composición corporal mediante la capacidad de conductibilidad de una corriente eléctrica a través del cuerpo del animal (Jericó et al., 2015); siendo una técnica objetiva que se correlaciona positivamente con la masa corporal libre de grasa (Rae et al., 2016). Se basa en que los líquidos y los electrolitos son los responsables de la transmisión eléctrica; y en que el tejido adiposo posee menos hidratación que la masa magra, siendo el volumen de conductividad inversamente proporcional a la cantidad de grasa corporal (Jericó et al., 2015). Según Rae et al. (2016), la técnica de impedancia es una técnica segura, poco invasiva, portátil y de bajo costo capaz de proveer una medida objetiva de la grasa corporal a la práctica veterinaria; sin embargo, la cuantificación de la masa adiposa no es tan exacta como la medición de la masa libre de grasa debido al fundamento de la técnica basado en el contenido hídrico del tejido. Por otro lado, Gama et al. (2016) y Santarossa et al. (2018) describen que es una técnica costosa y difícil de aplicar en la clínica veterinaria estando reservada principalmente a centros de investigación.

Dilución de isótopos de óxido de deuterio

La evaluación indirecta de la composición corporal mediante la cuantificación del agua en los tejidos a través de técnicas de dilución de isótopos es extensamente utilizada en medicina (Ferrier et al., 2002). Se fundamenta en que el agua corporal se asocia a los tejidos no grasos del organismo, permitiendo determinar indirectamente la grasa corporal evaluando la masa del agua corporal presente en los tejidos magros (Tvarijonaviciute et al., 2008). Se realiza mediante el enriquecimiento del agua corporal con deuterio para luego determinarlo en suero sanguíneo mediante espectrometría de masa de relación isotópica (Zanghi et al., 2013), técnica que resulta costosa y requiere de tiempo y personal altamente especializado (Ferrier et al., 2002).

Adipoquinas como potenciales marcadores objetivos

Los métodos antes mencionados como la DEXA, dilución de isótopos de deuterio y bioimpedancia eléctrica para la determinación de la composición corporal si bien son fiables, son técnicas costosas, que requieren de tiempo, equipos y personal especializado. Por otro lado, técnicas como la evaluación de la condición corporal que se correlacionan de buena forma con la DEXA, no permite evaluar la actividad metabólica de la adiposidad visceral, la cual está directamente involucrada en los desórdenes asociados a la obesidad (Ricci & Bevilacqua, 2012).

Tvarijonaviciute et al. (2012) evidenciaron que los caninos positivos a ORMD no presentaban diferencias en la masa adiposa total evaluada mediante DEXA con respecto a los caninos negativos a ORMD, lo que sugiere que los desórdenes metabólicos asociados se deben únicamente a la grasa depositada, sino que hay otros mecanismos y/o factores involucrados en el desarrollo de SM.

Teniendo en cuenta que la obesidad canina tiene una elevada prevalencia, la cual se encuentra en aumento, y se asocia a desórdenes metabólicos capaces de comprometer la vida del paciente es importante encontrar biomarcadores objetivos de adiposidad que se correlacionen con las patologías asociadas (Ricci & Bevilacqua, 2012). Dando un paso más, estos biomarcadores pueden ser utilizados para evaluar la respuesta de un paciente a un tratamiento de obesidad no solo dirigido a la reducción de peso sino al riesgo de padecer síndrome metabólico y sus patologías derivadas (German et al., 2010).

Dentro de los potenciales biomarcadores de obesidad y sus repercusiones encontramos a la insulina, índice HOMA y las adipoquinas circulantes como ser la leptina, adiponectina, resistina, TNF- α , IL-1, IL-6 y CRP, las cuales se encuentran involucradas en los mecanismos fisiopatológicos de los desórdenes relacionados a la obesidad (German et al., 2010). La comprensión de la biología y la regulación de las adipoquinas

son importantes para poder evaluar sus niveles circulantes y conocer su rol en los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el síndrome metabólico (Radin et al., 2009). En el caso de la medicina humana se cree que las adipocinas, además de participar en la etiopatogenia y mecanismos de desórdenes metabólicos relacionados a la obesidad, podrían potencialmente ser utilizadas para un diagnóstico más específico de obesidad más allá de las medidas antropométricas, permitiendo identificar con mayor precisión a las personas con riesgo de padecer desórdenes metabólicos y realizar la terapéutica correspondiente de forma eficaz (Nimptsch et al., 2019).

Un estudio realizado en pediatría humana propone a la asociación del hemograma completo y el perfil de adipocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6 y leptina), como una herramienta diagnóstica útil para el estado inflamatorio de bajo grado que se evidencia en obesidad infantil, permitiendo intervenir de forma temprana (Mărginean et al., 2020). En la misma línea, (Tvarijonaviciute et al., 2019) determinaron que caninos positivos a desórdenes metabólicos relacionados a la obesidad presentan niveles elevados de analitos como proteínas totales, albúmina, alanin aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, calcio, colesterol, triglicéridos y glucosa. Sería interesante asociar los resultados obtenidos a posibles biomarcadores que se correlacionen con el grado y fenotipo de obesidad.

En la actualidad no existe un método para diagnosticar obesidad de forma objetiva, no invasiva, aplicable en la clínica veterinaria, que tenga contemple las distintas razas, tamaños y formas corporales en la especie canina y que permita un diagnóstico certero de la cantidad de tejido adiposo corporal, su actividad metabólica y su asociación al riesgo de padecer desórdenes metabólicos relacionados a la obesidad. La finalidad de este trabajo es identificar marcadores hormonales para la obesidad canina y vincularlos al ORMD canino, así como a otras patologías asociadas a la misma.

HIPÓTESIS

Las concentraciones de leptina, adiponectina, resistina, interleucinas, metabolitos y presión arterial varían acorde a la condición corporal en caninos y se asocian con parámetros fisiológicos, hematológicos y bioquímicos indicadores de ORMD.

OBJETIVOS

Objetivo general

Contribuir al conocimiento de la regulación endócrina de la obesidad canina.

Objetivos específicos

1. Determinar la concentración de leptina, adiponectina, resistina, TNF α , IL-6, insulina, IGF-1, GLP-1, cortisol basal, TSH, T4t, T4l, metabolitos y presión arterial en caninos normopesos, con sobrepeso y obesos.
2. Determinar la presencia o ausencia de ORMD en caninos de CC 7-9 mediante la valoración de las concentraciones de colesterol, triglicéridos, glucosa y la presión arterial.
3. Describir las características fisiológicas, hematológicas, bioquímicas y hormonales de los caninos positivos a ORMD.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para cumplir con los objetivos se realizaron dos análisis: el primero buscó asociar concentraciones hormonales, fisiológicas, hematológicas y bioquímicas a la condición corporal en caninos (normopesos, sobrepesos y obesos) y el segundo seleccionó perros obesos en los cuales se buscó identificar la presencia o ausencia de ORMD, para luego describir sus características fisiológicas, hematológicas, bioquímicas y hormonales.

Todos los propietarios de los perros incluidos en esta tesis consintieron la realización de este. La metodología experimental fue aprobada por el comité de ética (CEUA) de la Facultad de Veterinaria (n° de expediente 953/19).

Criterios de inclusión

Se incluyeron caninos de entre 1.5 y 10 años, de ambos sexos y de diversas razas. En todos los casos, se realizó la examinación física y se determinaron las variables de rutina por métodos paraclínicos (bioquímica sanguínea, hemograma, urianálisis y panel tiroideo). Solo los perros que se encontraron sanos (definición que no incluye el sobrepeso ni obesidad) al momento del muestreo se mantuvieron en el estudio.

Criterios de exclusión

No se incluyeron perros que luego del examen clínico y paraclínico presentaran alteraciones compatibles con otras patologías además del sobrepeso y obesidad.

Conformación de los grupos

En el presente trabajo participaron 90 caninos, de los cuales 6 tuvieron que ser apartados del análisis debido a que se constataron alteraciones en los estudios paraclínicos que eran incompatibles con los criterios de inclusión y exclusión planteados (5 caninos con perfil tiroideo compatible con hipotiroidismo y 1 paciente con paraclínica y sintomatología compatible con hipercortisolismo). En relación a los 84 pacientes restantes, los mismos fueron clasificados de acuerdo a su condición corporal en normopesos (CC 4-5, n=33), sobrepesos (CC 6-7, n=28) y obesos (CC 8-9, n=23). La condición corporal fue evaluada siguiendo una escala de 9 puntos de acuerdo a los parámetros definidos por WSAVA y utilizando como guía la cartilla proporcionada por la misma. Se evaluó mediante observación y palpación los depósitos adiposos a nivel de costillas, cintura, abdomen, lumbares, base de la cola y cuello. En cuanto a la edad, las medias de los grupos normopeso, sobrepeso y obeso fueron de 6.3 ± 0.5 , 6.9 ± 0.5 y 6.6 ± 0.6 años, respectivamente, no existiendo diferencias entre grupos. En relación al sexo, la proporción macho/hembra del grupo normopeso fue 12/21, mientras que la del grupo sobrepeso fue 10/18 y la del grupo obeso 11/12, no existiendo diferencias entre las proporciones de cada grupo al evaluar mediante chi cuadrado ($p=0.6$). Con respecto al peso, el cual fue ajustado de acuerdo con la talla (distancia desde el suelo a la

articulación escapulo-humeral), el grupo normopeso presentó una media de 17.7 ± 1.6 , mientras que la del grupo sobrepeso fue de 27.6 ± 1.8 y la del grupo obeso fue de 36.9 ± 1.8 kg, siendo diferentes todos los grupos ($p < 0.0001$).

Valoración de la presión arterial y frecuencia cardíaca

Para la medición de la presión arterial y frecuencia cardíaca se siguieron los lineamientos planteados por Acierno et al. (2018). Se realizó de forma indirecta mediante método oscilométrico con monitor específico de medicina veterinaria Suntech Vet 30. Previo a la medición se realizó un período de adaptación del paciente por 10 minutos con el objetivo minimizar las posibilidades de un falso diagnóstico de hipertensión por estrés y ansiedad del animal. El ancho del manguito fue del 40% de la circunferencia del sitio de medición para evitar interferencias. Se realizaron entre 5 y 7 mediciones descartándose la primera y sin incluir las mediciones que presentaron variabilidad mayor al 20% en cuanto a la presión sistólica, para luego realizar el promedio y así obtener la valoración final de la presión arterial. Se consideró a un canino como hipertenso cuando la presión arterial sistólica y diastólica se encontró por encima de 160 mmHg y 100 mmHg respectivamente.

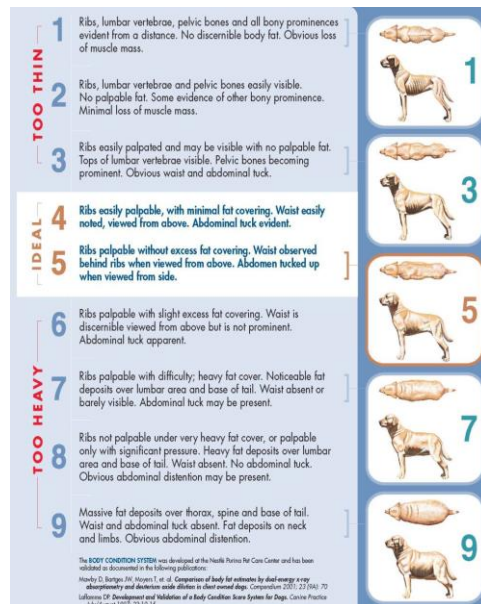


Figura 3 Cartilla para la evaluación de la escala de condición corporal en caninos. Fuente: WSAVA.

Toma de muestras sanguíneas, análisis hematológico y bioquímico

Previo a la toma de muestras se corroboró con el propietario la realización correcta de un ayuno de 12 horas. La totalidad de las muestras fueron tomadas en horarios matutinos. Para el estudio hematológico se utilizaron tubos con anticoagulante sal potásica de EDTA ya que tiene buena solubilidad en sangre, evita la aglomeración

plaquetaria y respeta la morfología eritrocitaria y leucocitaria para su correcta evaluación en el frotis; mientras que para la bioquímica sanguínea y determinaciones hormonales se utilizaron tubos secos (Willard & Tvedten, 2003).

Para la punción venosa se utilizaron agujas de 21 y 23 gauge de acuerdo al tamaño del paciente y al diámetro del vaso sanguíneo, las cuales se encontraban conectadas a jeringas descartables de 5 ml (Orpet & Welsh, 2011).

Las venas de elección para la punción venosa fueron la yugular y cefálica (Orpet & Welsh, 2011). Previo a la punción se realizó la tricotomía de la zona y antisepsia con alcohol etílico al 70%. Se aplicó un torniquete o presión (dependiendo de la vena elegida) para ingurgitar el vaso, el cual se retiró luego de la canalización venosa (Vives Corrons & Aguilar Bascompte, 2014). Luego de la punción se aplicó presión sobre la zona para evitar la formación de un hematoma. Al transferir la sangre al tubo se extrajo previamente la aguja de la jeringa y, una vez destapado el tubo, se introdujo la punta de la jeringa apoyándola sobre la pared interna del tubo y, mediante una ligera presión sobre el émbolo, se dejó que la sangre resbale con suavidad a lo largo de la superficie interna hasta completar la cantidad estipulada para el tubo en cuestión, culminando el proceso al homogeneizar suavemente la muestra con el objetivo de que la misma entre en contacto con la totalidad del anticoagulante (Orpet & Welsh, 2011).

Las muestras fueron transportadas hacia el laboratorio, refrigeradas a 4°C y contenidas en un recipiente secundario, a parte del recipiente externo, con el objetivo de que la muestra no entre en contacto directo con los refrigerantes. Cada muestra fue remitida junto a la ficha de cada individuo.

Cabe destacar que a los 92 caninos involucrados en el estudio se le realizaron los estudios paraclínicos que serán descritos a continuación.

Tanto las determinaciones hematológicas como las bioquímicas fueron realizadas en el Laboratorio de Análisis Clínicos de la Facultad de Veterinaria. Al ingresar al laboratorio se corroboró que las muestras se encuentren en las condiciones adecuadas, teniendo en cuenta el transporte, interferencias y correcto funcionamiento del anticoagulante en los tubos con sal potásica de EDTA. Luego se les dio ingreso al sistema de registro del laboratorio.

Los hemogramas se realizaron en un equipo automatizado de tres puntas Mythic 18 Vet (Orphée, Ginebra, Suiza), usando reactivos y controles del mismo proveedor. Luego se realizó la tinción May Grunwald - Giemsa para posteriormente evaluar el frotis sanguíneo mediante microscopio óptico Nikon Eclipse E100. La bioquímica sérica fue realizada en equipo automatizado CB350i (Wiener lab Group, Rosario, Argentina), utilizando reactivos y controles comerciales del mismo proveedor. Se determinó glicemia (referencia 1400060), triglicéridos (referencia 1780111), alanina aminotransferasa (referencia 1762360), aspartato aminotransferasa (referencia 1752360), fosfatasa alcalina sérica

(referencia 1361402), proteínas totales (referencia 1690009), albúmina (referencia 1690008), globulinas (diferencia entre proteínas totales y albumina), colesterol total (referencia 1220114), colesterol HDL (referencia 1220103), bilirrubina total (referencia 1120008), urea (referencia 1260360) y creatinina (referencia 1260360). La fracción LDL del colesterol fue calculada mediante la fórmula de Friedewald: $LDL-c = \text{Colesterol total} - \text{colesterol HDL} - (\text{Triglicéridos}/5)$ (Friedewald et al., 1972). Para todos los metabolitos los coeficientes de variación de los controles utilizados fueron menores al 10%. Los índices HOMA-IR y HOMA- β fueron calculados utilizando el software HOMA calculator versión 2.2.3 (Universidad de Oxford). Las concentraciones de NEFA se analizaron por espectrofotometría (A25, Biosystems) utilizando kits comerciales Biosystems S.A., Barcelona (España). Los coeficientes de variación intraensayo para los controles comerciales (Biochemistry control serum I y II, Biosystems) para ambos metabolitos fueron menores al 10%.

Los resultados se evaluaron de acuerdo con los intervalos de referencia propuestos por Oregon State University (OSU), los cuales son utilizados rutinariamente en el laboratorio (ver anexos).

Adipoquinas y determinaciones hormonales

Las concentraciones de insulina se midieron mediante ensayos radiométricos (IRMA), utilizando el kit INS-IRMA (DIA Source Immune Assays S.A., Bélgica). La sensibilidad del ensayo fue de 1,3 mUI/mL, y los CV intraensayo para el control 1 (19,4 mUI/mL) y para el control 2 (65,6 mUI/mL) fueron menores al 10%. Para la determinación de la concentración de leptina se utilizó un RIA en fase líquida mediante un kit comercial de Leptina Multi-Species (Millipore, Chicago, EE. UU). La sensibilidad del ensayo fue de 1.2 ng/mL, siendo los CV intraensayo para los controles comerciales 1 y 2 fueron menores al 10%. Las concentraciones de adiponectina se midieron utilizando un kit RIA (HADP-61 HK, Millipore, EE. UU.) La sensibilidad del ensayo fue de 1,54 ng/mL, y los CV intraensayos para el control 1 (8,4 ng/mL) y para el control 2 (81,5 ng/mL) fueron menores al 10%. La concentración de resistina fue determinada mediante kit de ELISA canino (RAB1017, Millipore, Saint Louis, EE.UU) de acuerdo a los lineamientos establecidos por el fabricante. La sensibilidad del ensayo fue de 16 pg/ml, siendo el CV intraensayo para los controles 1 y 2 menor al 10%. Las concentraciones de GLP-1 se determinaron mediante RIA en fase líquida utilizando un kit comercial (GLP1A-35HK, Millipore, EE.UU). La sensibilidad del ensayo fue de 14.6 pM, siendo el CV intra ensayo para los controles 1 y 2 menor al 10%. La concentración de IGF-1 fue determinada mediante inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo en fase sólida (IMMULITE 1000), utilizando kits comerciales (Siemens, Diagnostic Product Corporation, Los Ángeles CA, EE. UU.) teniendo en cuenta la validación previa de la metodología (Tvarijonaviciute et al., 2010).

Citoquinas

Las concentraciones séricas de TNF- α e IL-6 fueron determinadas mediante kits Quantikine ELISA caninos (CA6000 y CATA00 respectivamente, R&D Systems Inc., Minneapolis, EE.UU). La sensibilidad del ensayo para TNF- α fue de 4.2 pg/mL, mientras que para IL-6 fue de 11.8 pg/mL. Para ambas citoquinas, los CV intraensayo para los controles 1 y 2 fueron menores al 10%.

Panel tiroideo y cortisol basal

La determinación de las hormonas tiroideas fue realizada en el Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad de la República de Uruguay. Las concentraciones séricas de T4T, T4L, TSH y cortisol se determinaron mediante inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo en fase sólida (IMMULITE 1000), utilizando kits comerciales (Siemens, Diagnostic Product Corporation, Los Ángeles CA, EE. UU.). La sensibilidad del ensayo para T4t fue de 0.12 μ g/dL. El coeficiente de variación intraensayo para el control comercial tiroideo canino 1 (0.87 μ g/dL) y 2 (1.61 μ g/dL) (Siemens, Diagnostic Product Corporation, Los Ángeles CA, EE. UU.) fue inferior al 5%. La sensibilidad del ensayo T4l fue de 0.13 ng/dL y el coeficiente intra para el control comercial 1 (0.68 ng/dL) y 2 (1.76 ng/dL) (Lipocheck Immunoassay Plus Control Kit, Bio-Rad) fue menor de 5%. La sensibilidad del ensayo de TSH fue de 0.01 ng/mL y el coeficiente de variación intraensayo para el control comercial de tiroides canino 1 (0.24 ng/mL) y 2 (2.98 ng/mL) (Siemens, Diagnostic Product Corporation, Los Ángeles CA, EE. UU.) fue inferior al 5%. La sensibilidad del ensayo de cortisol fue de 0.2 μ g/dL, con un coeficiente de variación intraensayo para el control comercial 1 (4.27 μ g/dL) y 2 (19.9 μ g/dL) menor al 5%.

Toma de muestras de orina y urianálisis

Los análisis de orina fueron realizados en el Laboratorio de Análisis Clínicos, Facultad de Veterinaria, Universidad de la República de Uruguay. Las muestras fueron obtenidas por micción espontánea descartando la primera fracción para minimizar la posibilidad de contaminación ambiental y de la última porción de la uretra. El urianálisis comprendió tanto el estudio de las propiedades físicas (densidad específica, color, aspecto y olor) y químicas (pH, Leucocitos, Nitritos, Urobilinogeno, Proteínas, Sangre, Cuerpos cetónicos, bilirrubina y glucosa) como del estudio del sedimento urinario. Para evaluar la densidad urinaria se utilizó un refractómetro previamente calibrado, teniéndose en cuenta que los valores de gravedad específica urinaria en caninos sanos oscilan entre 1.015 y 1.045 dependiendo del consumo de agua y del estado de hidratación. El color fue valorado enfrentando la muestra a una superficie blanca y se informó utilizando la escala de vogel (1 a 8), considerándose normal hasta Vogel 3. De la misma forma se valoró el aspecto, siendo categorizada la orina como límpida, ligeramente turbia o turbia. En cuanto al olor

el mismo se informó en caso de evidenciarse olor amoniacal o a acetona debido a la posibilidad de corresponderse con patologías asociadas (Sinc & Weinstein, 2012).

La valoración de las propiedades químicas de la orina se realizó mediante tiras reactivas Combina s11 de Human, respetando las indicaciones de uso del fabricante. En el caso de proteinuria y/o glucosuria marcada la misma fue confirmada y valorada mediante el equipo automatizado CB350i (Wiener lab Group, Rosario, Argentina). Frente a una orina positiva a cuerpos cetónicos por tira reactiva, se confirmó la presencia de estos mediante test de Rothera.

El sedimento urinario fue obtenido mediante centrifugación de la muestra a 2000 rpm durante 5 minutos y observado utilizando el microscopio óptico Nikon Eclipse E100 a aumentos de 100x y 400x. Los resultados fueron cotejados con los intervalos de referencia utilizados en el laboratorio.

Diagnóstico de ORMD

De los 84 caninos involucrados en el estudio, se procedió a diagnosticar los positivos a ORMD. Para esto se utilizaron los criterios descritos por Tvarijonaviciute et al. (2012), incluyendo a los caninos con CC de 7 a 9 inclusive, más dos de los siguientes requisitos: hipertrigliceridemia (>200 mg/dL), hipercolesterolemia (>300 mg/dL), hiperglicemia (>100 mg/dL) y/o hipertensión arterial (>160 mmHg).

Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el software SAS on demand for academics (SAS Studio, Versión 3.8, Edición Enterprise). Se estudió la normalidad de los datos por el procedimiento univariado (PROC UNIVARIATE Statistical Analysis System, SAS). Se les aplicó una transformación logarítmica natural a las variables resistina, leptina, IGF-1, insulina, HOMA-IR, HOMA- β , triglicéridos, albúmina, GOT, GPT, FAS, bilirrubina total, TSH, cortisol, HDL-c, LDL-c, VLDL-c, HDL/LDL, CHCM, leucocitos totales, neutrófilos, neutrófilos en banda, linfocitos, monocitos, eosinófilos, pH urinario y proteinuria; con el objetivo de obtener una distribución normal para los análisis. Las variables de respuesta fueron estudiadas mediante el procedimiento mixto del SAS (PROC MIXED Statistical Analysis System, SAS), incluyendo en el modelo el grupo de condición corporal como efecto fijo y en los casos que fuese significativo, la categoría etaria, el sexo y/o el estado de castración. Se estudiaron asociaciones entre variables por el procedimiento corr (PROC CORR Statistical Analysis System, SAS). Se realizó una estadística descriptiva frecuencia de ORMD, así como la aplicación del procedimiento mixto (PROC MIXED Statistical Analysis System, SAS) incluyendo en el modelo como efecto fijo el diagnóstico de ORMD.

Los valores $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos, mientras que los valores $0.05 \geq p \geq 0.10$ se consideraron como tendencia.

RESULTADOS

I. Variables fisiológicas y endócrino-metabólicas asociadas a la condición corporal

Presión arterial y frecuencia cardíaca

La PAS tendió a ser afectada por la CC (Tabla 1), siendo mayor en caninos obesos que en caninos normopesos y con sobrepeso ($p=0.045$ y $p=0.03$ respectivamente).

En este sentido, la CC tendió a afectar la PAM (Tabla 1), tendiendo los animales obesos a presentar valores superiores que los normopesos ($p=0.09$) y encontrándose valores superiores en animales obesos al compararlos con caninos con sobrepeso ($p=0.03$). A su vez la PAM se vió afectada por la categoría etaria, siendo superior en caninos mayores a 5 años con respecto a los menores de 5 años (113.1 ± 3.1 vs 103.5 ± 2.5 mmHg, $p=0.02$).

Por otro lado, tanto la PAD como la FC no presentaron variaciones con respecto a la CC (Tabla 1)

Tabla 1 Presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM) y frecuencia cardíaca (FC) en caninos con diferente condición corporal (CC)

	CC 4-5	CC 6-7	CC 8-9	P
PAS (mmHg)	145.3 ± 4.8^a	144.1 ± 4.8^a	159.9 ± 5.2^b	0.06
PAD (mmHg)	93.3 ± 3.2	94.6 ± 3.2	101.9 ± 3.5	0.16
PAM (mmHg)	106.2 ± 3.3^x	103.8 ± 3.3^a	114.9 ± 3.5^{by}	0.06
FC (latidos/min)	114 ± 6	122 ± 6	121 ± 6	0.62

a vs b $p<0.05$, x vs y $p\leq 0.1$.

Adipoquinas y citoquinas

La CC no tuvo efecto en cuanto a la concentración sérica de leptina ni de adiponectina (Tabla 2).

La concentración sérica de resistina tendió a estar afectada por la CC (Tabla 2), siendo mayor en caninos con obesidad que en caninos normopesos ($p=0.03$). La edad y el género no afectaron la concentración de las adipoquinas.

Por otro lado, las concentraciones de adiponectina y resistina estuvieron correlacionadas ($r=0.4246$, $p=0.0002$), no encontrándose otras correlaciones.

En relación a TNF- α e IL-6, la mayoría de las muestras presentaron concentraciones por debajo de la sensibilidad de los tests (concentraciones no detectables).

Tabla 2 Concentración de adipoquinas séricas en caninos con diferente condición corporal (CC)

	CC 4-5	CC 6-7	CC 8-9	p
Leptina (ng/mL)	5.1 \pm 1.1	5.4 \pm 1.1	6.6 \pm 1.1	0.67
Adiponectina (ug/mL)	11.2 \pm 0.5	11.6 \pm 0.5	11.7 \pm 0.5	0.78
Resistina (pg/mL)	728.6 \pm 72.5 ^a	906.2 \pm 76.9 ^{ab}	979.8 \pm 78.5 ^b	0.09

a vs b $p<0.05$

Metabolismo glucídico y lipídico

Las concentraciones de glucosa, insulina, IGF-I, GLP-I, triglicéridos, colesterol y sus fracciones en animales normopesos, con sobrepeso y obesos se muestran en las Figuras 4 y 5. La glucemia tendió a ser afectada por la condición corporal del animal ($p=0.06$), siendo mayor ($p=0.02$) y tendiendo a ser mayor ($p=0.1$) en el grupo de caninos obesos respecto los normopesos y sobrepeso respectivamente (Figura 4A). La glucemia tendió a ser mayor en los pacientes menores de 5 años (97.6 ± 1.8 vs 92.1 ± 2.2 mg/dL, $p=0.06$).

La insulinemia se vio afectada por la condición corporal ($p<0.0001$), siendo casi 2 veces superior en pacientes obesos en comparación con pacientes normopesos ($p<0.0001$, Figura 4B). A su vez, los pacientes con sobrepeso presentaron mayores concentraciones respecto a los normopesos ($p=0.02$) y menores concentraciones de insulina que los animales obesos ($p=0.02$). Por otro lado, la insulinemia se vio afectada por el estatus reproductivo ($p=0.02$), siendo mayor en caninos enteros que en castrados (36.7 ± 3.8 vs 26.0 ± 1.9 uU/mL respectivamente).

En la misma línea, el índice HOMA-IR aumentó acorde a la CC ($p<0.0001$, Figura 4E), siendo mayor en animales con obesidad y sobrepeso que en caninos normopesos ($p<0.0001$ y $p=0.02$ respectivamente). Por otro lado, los pacientes con sobrepeso presentaron valores inferiores de índice HOMA-IR que los pacientes con obesidad ($p=0.02$). El estatus reproductivo tuvo su efecto sobre el índice HOMA-IR ($p=0.02$), siendo mayor en caninos enteros que en castrados (4.5 ± 0.5 vs 3.3 ± 0.2 respectivamente). El índice HOMA- β tendió a ser afectado por la CC ($p=0.098$, Figura 4F), siendo superior en pacientes obesos en comparación con los normopesos ($p=0.03$).

Por otro lado, se vio afectado por la categoría etaria ($p=0.005$), siendo superior en caninos mayores a 5 años (251.1 ± 15.9 vs 181.4 ± 12.3 %).

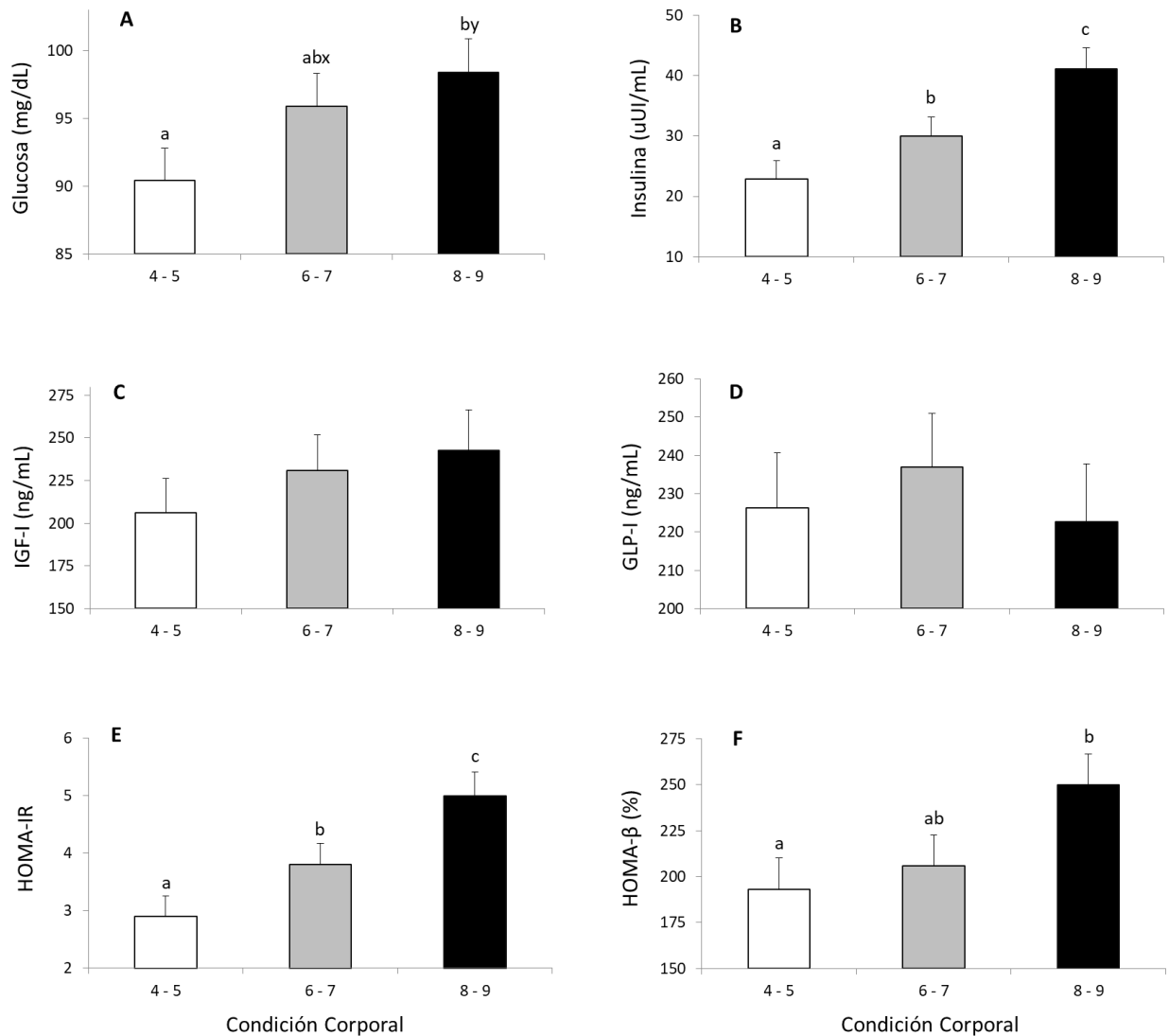


Figura 4 Concentraciones referentes al metabolismo glucídico: Glucosa (A), Insulina (B), Factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-I) (C), Péptido similar al glucagón 1 (GLP-I) (D), índice HOMA-IR (E) e índice HOMA-β (F) en animales normopesos (CC 4-5), con sobrepeso (CC 6-7) u obesos (CC 8-9). a vs b vs c $p<0.05$. x vs y $p\leq 0.1$.

La concentración de IGF-1 no fue afectada por la CC ($p=0.11$), sin embargo, se observó una tendencia a presentar mayores concentraciones los caninos obesos que los normopesos ($p=0.06$) (Figura 4C). Por otro lado, la GLP-1 no se vio afectada por la CC ($p=0.77$, Figura 4D).

La concentración de triglicéridos estuvo afectada por la condición corporal ($p=0.02$), siendo en animales obesos casi dos veces mayor que en animales normopesos

($p=0.005$, Figura 5A). Los caninos con sobrepeso tendieron a presentar mayores concentraciones que los normopesos ($p<0.10$), pero no difirieron con los obesos. Los triglicéridos se vieron afectados por la categoría etaria, siendo su concentración superior en pacientes mayores a 5 años (118.5 ± 13.0 vs 67.3 ± 10.3 mg/dL respectivamente, $p=0.003$).

Por otro lado, las concentraciones de colesterol no estuvieron afectadas por la condición corporal ($p=0.36$, Figura 5B), así como tampoco las de NEFA ($P=0.95$, datos no mostrados) que fueron en promedio 1.02 ± 0.06 mEq/L.

La concentración de HDL se vió afectada por la CC ($p<0.05$) siendo menor en pacientes obesos que en pacientes normopesos ($p=0.01$) (Figura 5C), no alcanzando diferencias significativas ($p=0.11$) entre los grupos normopeso y sobrepeso. Con respecto a la concentración de LDL, no se observó efecto de la CC ($p=0.15$), sin embargo, en la comparación entre medias, los caninos obesos tendieron a presentar mayores concentraciones que los normopesos ($p<0.10$, Figura 5D). Las concentraciones de VLDL se vieron influenciadas por la CC ($p=0.01$), siendo las del grupo con obesidad mayores que las del grupo normopeso ($p=0.002$), mientras que la concentración de VLDL del grupo con sobrepeso tendió a ser mayor que la del normopeso ($p=0.06$, Figura 5E). A su vez, la concentración de VLDL se vió influenciada por la categoría etaria, siendo superior en caninos mayores a 5 años (22.4 ± 3.1 vs 13.2 ± 2.2 mg/dL, $p=0.02$). Con respecto a la relación HDL/LDL, la misma no fue influenciada por la CC ($p=0.11$). Sin embargo, se observó una disminución de la relación (a favor del LDL) en caninos obesos al compararlos con normopesos ($p=0.04$, Figura 5F).

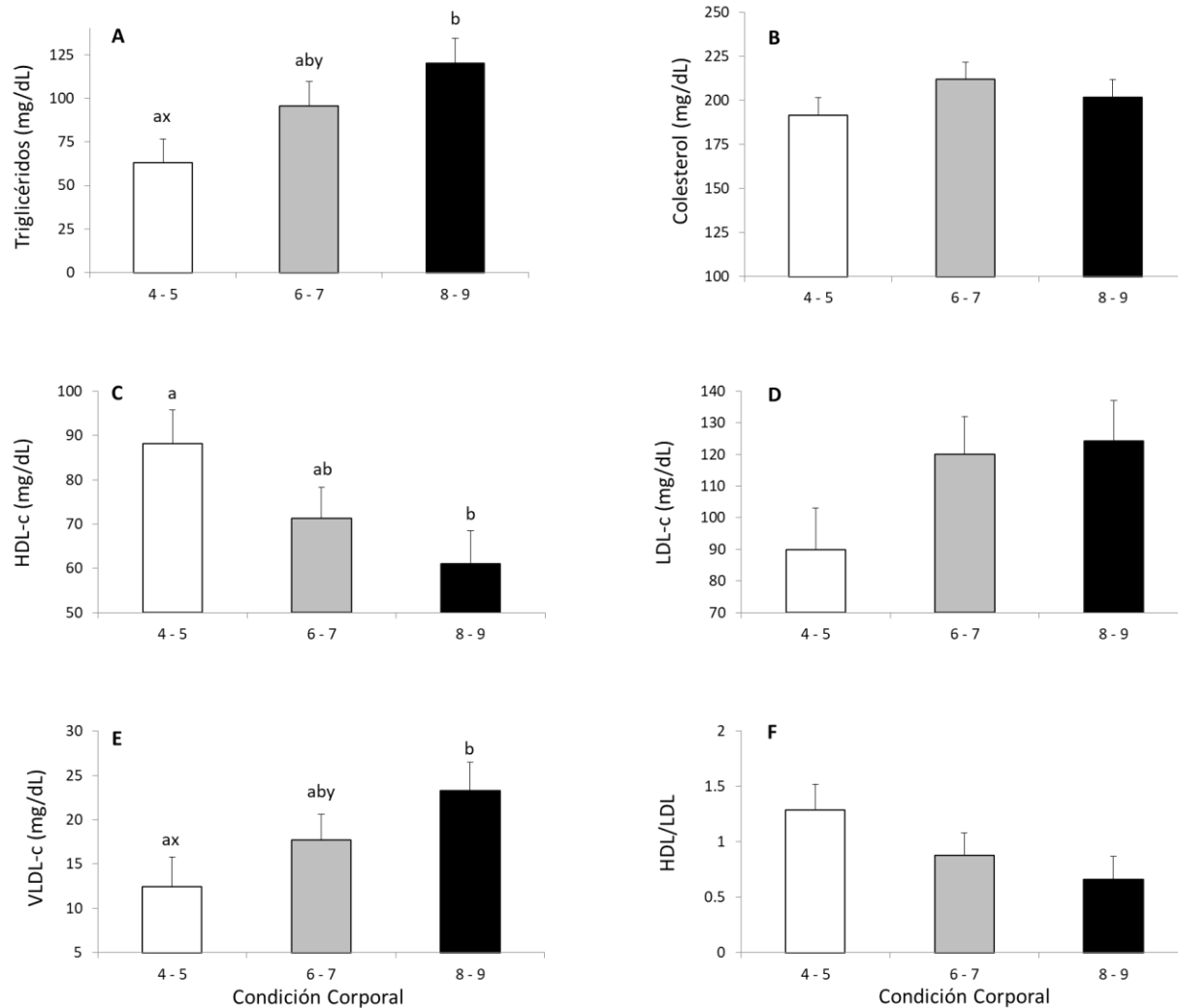


Figura 5 Concentraciones referentes al metabolismo lipídico: Triglicéridos (A), Colesterol (B), Colesterol HDL (C), Colesterol LDL (D), Colesterol VLDL (E) y Relación colesterol HDL/LDL (F) en animales normopesos (CC 4-5), con sobrepeso (CC 6-7) u obesos (CC 8-9). a vs b $p < 0.05$. x vs y $p \leq 0.1$.

Perfil tiroideo y cortisol basal

Las concentraciones séricas de T4 total, T4 libre, TSH y cortisol basal no se vieron afectadas por la condición corporal (Tabla 3). Sin embargo, en la comparación de medias, la T4 libre fue menor en los caninos obesos respecto de los normopesos ($p = 0.049$). Por otro lado, la concentración de T4 total se vió afectada por el sexo, siendo mayor en hembras que en machos (1.56 ± 0.08 vs 1.25 ± 0.09 ug/dL $p = 0.01$). La concentración de T4 libre y TSH estuvieron afectadas por la edad ($p < 0.05$), siendo la T4 libre menor y la TSH mayor en caninos mayores a 5 años (1.27 ± 0.04 vs 1.12 ± 0.06 ng/dL y 0.27 ± 0.04 vs 0.20 ± 0.03 ng/dL) respectivamente.

Tabla 3 Perfil tiroideo y cortisol basal en caninos con diferente condición corporal (CC)

	CC 4-5	CC 6-7	CC 8-9	p
T4 total (ug/dL)	1.52 ± 0.10	1.41 ± 0.10	1.29 ± 0.10	0.27
T4 libre (ng/dL)	1.28 ± 0.06	1.21 ± 0.06	1.10 ± 0.06	0.14
TSH (ng/mL)	0.239 ± 0.039	0.237 ± 0.039	0.242 ± 0.040	0.78
Cortisol basal (ug/dL)	2.78 ± 0.44	3.47 ± 0.44	3.48 ± 0.45	0.61

CC, Condición corporal.

Funcional hepático

La concentración de proteínas totales estuvo afectada por la condición corporal (Tabla 4), siendo mayor en caninos con obesidad al compararlos con pacientes normopesos ($p=0.0027$) y tendiendo a ser mayor en caninos con sobrepeso que en caninos normopesos ($p=0.09$). Por otro lado, la categoría etaria también afectó a la concentración de proteínas totales, siendo superior en caninos mayores de 5 años (6.7 ± 0.1 vs 6.4 ± 0.1 g/dL, $p=0.03$).

La albúmina tendió a presentar diferencias según la condición corporal (Tabla 4), ya que su concentración fue superior en caninos con sobrepeso en relación al grupo de normopesos ($p=0.03$).

Tabla 4 Parámetros de bioquímica sérica en caninos con diferente condición corporal (CC)

	CC 4-5	CC 6-7	CC 8-9	P
Proteínas totales (g/dL)	6.31 ± 0.11 ^{ax}	6.56 ± 0.11 ^{by}	6.78 ± 0.11 ^b	0.01
Albúmina (g/dL)	3.43 ± 0.03 ^a	3.54 ± 0.04 ^b	3.51 ± 0.04 ^{ab}	0.07
Globulinas (g/dL)	2.9 ± 0.1 ^a	3.0 ± 0.1 ^x	3.3 ± 0.1 ^{by}	0.02
GPT (UI/L)	51.6 ± 4.4	49.4 ± 4.5	52.0 ± 4.7	0.87
GOT (UI/L)	30.5 ± 1.8	29.6 ± 1.9	27.5 ± 2.0	0.32
FAS (UI/L)	143.3 ± 23.6	160.4 ± 24.1	188.6 ± 25.3	0.13
Bilirrubina total (mg/dL)	0.12 ± 0.01	0.13 ± 0.01	0.11 ± 0.01	0.74

a vs b $p < 0.05$; x vs y $p \leq 0.1$. GPT, Glutamato piruvato transaminasa. GOT, Glutamato oxalacetato transaminasa. FAS, Fosfatasa alcalina sérica.

La concentración de globulinas se vió afectada por la CC (Tabla 4), siendo superior en caninos obesos en comparación a los grupos de animales normopesos ($p=0.006$) y tendiendo a ser superior en el grupo de caninos con sobrepeso con respecto al grupo de perros obesos ($p=0.09$). A su vez, las concentración fueron menores en los animales más jóvenes (2.9 ± 0.07 vs 3.2 ± 0.09 g/dL $p=0.03$).

En cuanto al enzimograma hepático, la GOT, la GPT y la FAS no presentaron diferencias según la condición corporal (Tabla 4), sin embargo los caninos obesos si presentaron mayores concentraciones de FAS que los caninos normopesos ($p=0.04$). Por otro lado, la GPT y la FAS fueron superiores ($p < 0.05$), en caninos mayores a 5 años (58.9 ± 4.1 vs 43.1 ± 3.3 UI/L y 199.1 ± 22.4 vs 129.1 ± 17.8 UI/L, respectivamente).

En el caso de la bilirrubina total no se encontraron diferencias de acuerdo a la condición corporal (Tabla 4).

Metabolitos nitrogenados y urianálisis

La urea sérica no se vió afectada por la condición corporal (Tabla 5). La creatininemia fue mayor en el grupo normopeso en comparación al grupo de caninos con obesidad ($p=0.0003$) y sobrepeso ($p=0.03$) y tendió a ser menor en caninos obesos que en caninos con sobrepeso ($p=0.09$).

En cuanto al urianálisis, la densidad urinaria se vió afectada por la CC (Tabla 5), siendo mayor en pacientes con sobrepeso y obesidad que en caninos normopesos ($p=0.003$ y $p=0.009$ respectivamente). En relación al pH y las proteínas en orina, las mismas no se vieron influenciadas por el efecto de la CC (Tabla 5).

Tabla 5 Parámetros de metabolitos nitrogenados y urianálisis en caninos con diferente condición corporal (CC)

	CC 4-5	CC 6-7	CC 8-9	p
Urea (mg/dL)	34.5 ± 1.8	33.8 ± 1.9	32.3 ± 2.0	0.70
Creatinina (mg/dL)	1.06 ± 0.04 ^a	0.94 ± 0.04 ^{bx}	0.85 ± 0.04 ^{by}	0.001
Densidad urinaria	1049 ± 3.6 ^a	1034 ± 3.3 ^b	1036 ± 3.3 ^b	0.006
pH urinario	5.9 ± 0.2	5.6 ± 0.2	5.6 ± 0.2	0.48
Proteinuria (g/L)	0.16 ± 0.05	0.10 ± 0.04	0.07 ± 0.04	0.35

a vs b $p<0.05$, x vs y ≤ 0.1 .

Hematología

La condición corporal no afectó al conteo eritrocitario, la hemoglobina, el hematocrito, el volumen corpuscular medio ni la hemoglobina corpuscular media (Tabla 6).

La concentración de hemoglobina corpuscular media tendió a ser afectada por la CC (Tabla 6), siendo superior en caninos obesos al compararlos con normopesos ($p=0.03$).

Los datos de recuentos plaquetarios no fueron presentados debido a la presencia de agregación plaquetaria en un número importante de animales .

Tabla 6 Parámetros de hematología de línea roja y plaquetas en caninos con diferente condición corporal (CC)

	CC 4-5	CC 6-7	CC 8-9	P
Eritrocitos (millones/uL)	7.8 ± 0.2	8.0 ± 0.2	7.8 ± 0.2	0.65
Hemoglobina (mg/dL)	17.6 ± 0.3	17.6 ± 0.4	17.4 ± 0.4	0.93
Hematocrito (%)	46.1 ± 0.8	46.6 ± 0.8	47.1 ± 0.9	0.69
VCM (fL)	59.6 ± 0.7	58.8 ± 0.7	60.6 ± 0.7	0.18
HCM (pg)	22.8 ± 0.3	22.1 ± 0.3	22.5 ± 0.3	0.18
CHCM (mg/dL)	38.2 ± 0.4 ^a	37.6 ± 0.4 ^{ab}	37.1 ± 0.4 ^b	0.09

a vs b p<0.05.

El conteo leucocitario total se vio afectado por la CC (Tabla 7), siendo mayor en animales con sobrepeso y con obesidad en comparación con normopesos (p=0.02 y p=0.006 respectivamente), no existiendo diferencias entre sí.

En relación a la fórmula leucocitaria absoluta, los neutrófilos variaron acorde a la CC (Tabla 7), encontrándose incrementados en pacientes con sobrepeso y con obesidad al compararlos con caninos normopesos (p= 0.0003 y p= 0.002, respectivamente). Los neutrófilos en banda, linfocitos, monocitos y eosinófilos no se vieron afectados por la condición corporal.

En cuanto a la fórmula leucocitaria relativa, los neutrófilos, neutrófilos en banda, linfocitos, monocitos y eosinófilos no se vieron afectados por la condición corporal (datos no mostrados).

Tabla 7 Parámetros de hematología de línea blanca en caninos con diferente condición corporal (CC)

	CC 4-5	CC 6-7	CC 8-9	p
Leucocitos (/uL)	9226 ± 533 ^a	11680 ± 554 ^b	11434 ± 578 ^b	0.003
Neutrofilos absolutos (/uL)	5631 ± 448 ^a	7926 ± 466 ^b	7613 ± 485 ^b	0.0005
Bandas absolutos (/uL)	64 ± 36	85 ± 37	72 ± 39	0.92
Linfocitos absolutos (/uL)	2302 ± 233	2735 ± 242	2730 ± 253	0.27
Monocitos absolutos (/uL)	317 ± 52	289 ± 54	313 ± 57	0.80
Eosinófilos absolutos (/uL)	896 ± 134	649 ± 139	668 ± 145	0.98

a vs b p<0.05.

II. Variables endocrino-metabólicas en animales con y sin disfunción metabólica relacionada a la obesidad (ORMD)

De acuerdo a los criterios que definen el ORMD acorde a Tvarijonaviute et al. (2008); es decir, CC ≥ 7 y al menos dos de las siguientes condiciones (glicemia > 100mg/dL, colesterol > 300 mg/dL, triglicéridos > 200 mg/dL y/o PAS > 160 mmHg), los pacientes que fueron diagnosticados como positivos a ORMD fueron 7 de 39 (18%).

En los pacientes positivos a ORMD, se observaron concentraciones séricas superiores de las siguientes variables: glicemia, triglicéridos, proteínas totales, globulinas, conteo leucocitario total, linfocitos absolutos, PAS, HDL-c, LDL-c y HDL/LDL. Cabe destacar que en el caso del conteo leucocitario total y de los linfocitos absolutos se observó un aumento de un 25% y 54%, respectivamente, en caninos positivos a ORMD al compararlos con los negativos. A su vez, la relación HDL/LDL es 3 veces inferior en caninos positivos a SM, viendose la concentración de HDL-c disminuida casi a la mitad (Tabla 8).

Tabla 8 Diferencias entre pacientes positivos y negativos a ORMD

	Negativo a ORMD	Positivo a ORMD	P
Condición corporal	7.7 ± 0.1	8.6 ± 0.3	0.02
Glucemia (mg/dL)	95.2 ± 2.1	109.4 ± 4.5	0.008
Triglicéridos (mg/dL)	101.1 ± 15.6	156.7 ± 33.0	0.07
Colesterol (mg/dL)	199.5 ± 9.5	220.1 ± 20.3	0.36
PAS (mmHg)	149.6 ± 4.2	169 ± 8.9	0.06
Proteínas totales (g/dL)	6.5 ± 0.1	7.1 ± 0.2	0.01
Globulinas (g/dL)	3.0 ± 0.1	3.6 ± 0.2	0.005
Leucocitos (cél/uL)	11259 ± 473	14085 ± 1011	0.02
Linfocitos absolutos (cél/uL)	2571 ± 186	3985 ± 397	0.003
HDL-c (mg/dL)	69.0 ± 5.6	38.4 ± 11.5	0.02
LDL-c (mg/dL)	109.3 ± 9.8	151.4 ± 20.3	0.1
VLDL-c (mg/dL)	17.9 ± 3.2	30.4 ± 6.6	0.048
HDL/LDL	0.89	0.27	0.01

PAS, Presión arterial sistólica. ORMD, Desórdenes metabólicos relacionados a la obesidad.

En cuanto a la insulina, HOMA-IR y HOMA-β no se observaron diferencias entre caninos positivos y negativos a ORMD. Sin embargo, todos los caninos positivos a ORMD presentaron valores de insulina por encima del límite de referencia utilizado en nuestro laboratorio (20 uU/mL), hallazgo que no se observó en los caninos negativos a ORMD.

DISCUSIÓN

El presente trabajo aportó al conocimiento de la obesidad ya que caracterizó el comportamiento de distintas variables, tanto hormonales como hematológicas, bioquímicas, urinarias y fisiológicas, en los pacientes caninos con sobrepeso y obesidad. La información contribuye en la comprensión de los procesos biológicos involucrados en esta patología y de su impacto en el funcionamiento de órganos y tejidos.

Presión arterial y frecuencia cardíaca

Las mayores presiones arteriales sistólicas (PAS) y media (PAM) registradas en caninos obesos concuerdan con lo reportado por Cardoso et al. (2016). En este sentido, Broussard et al. (2016) describen una correlación positiva entre la CC y la PAS. Esto se atribuye a la hipertensión asociada a la obesidad, cuya patogenia reside en la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como un estímulo del sistema nervioso simpático resultante del estado de obesidad (Pérez-Sánchez et al., 2015). Por otro lado Tropf et al. (2017) y de Marchi et al. (2020) no observaron diferencias entre caninos normopesos, con sobrepeso y obesidad en cuanto a la PAS, asociando esto al tiempo de evolución y velocidad en la que se desarrolla la obesidad. Sin embargo, en el trabajo de Tropf et al. (2017) al comparar medias de PAS entre caninos normopesos y obesos obtuvieron una p de 0.13. Por otro lado, un estudio que evalúa la correlación de la CC con parámetros de evaluación cardíaca indica que existe una correlación entre la CC y la PAS, PAD y PAM, atribuyendo los resultados a la capacidad del tejido adiposo de secretar angiotensina II, por lo que a mayor adiposidad mayor posibilidad de presentar hipertensión arterial (Montoya et al., 2006).

En relación a la FC y la PAD no encontramos diferencias significativas entre grupos. Este hallazgo concuerda con lo descrito por Vieira et al. (2022), quienes mencionan que la FC es similar entre caninos normopesos y con sobrepeso.

Se debe tener en cuenta que, incluso siguiendo las pautas establecidas (Brown et al., 2007; Acierno et al., 2018), la determinación de presión arterial en caninos conscientes puede resultar dificultosa (Pérez-Sánchez et al., 2015), no existiendo al día de hoy en medicina veterinaria una técnica indirecta validada para valorar la presión arterial en caninos despiertos (Acierno et al., 2018).

Adipoquinas

La similitud en las concentraciones de leptina observadas en nuestro trabajo entre los grupos con distinta CC no concuerda con lo reportado a nivel internacional, ya que la bibliografía internacional mayoritariamente reporta que en pacientes obesos se observan concentraciones de leptina sérica superiores que en pacientes normopesos

(Lee et al., 2014; Palatucci et al., 2018; Piantedosi et al., 2016; Park et al., 2015, 2014; Ishioka et al., 2007; Jeusette, et al., 2005). Nuestra discrepancia puede ser atribuida a la metodología utilizada, ya que en todos los trabajos descritos anteriormente se utilizan ELISAs específicos de especie, mientras que en nuestro estudio se utilizó un kit de RIA multi-especie cuya especificidad pudo haber sido la causa de los resultados obtenidos.

La concentración de adiponectina tampoco estuvo afectada por la CC, lo que concuerda con lo reportado por Verkest et al. (2011a,c) y Nobuko et al. (2013). Por otro lado, varios autores reportan menores concentraciones de adiponectina en caninos obesos que en caninos con CC ideal (Ishioka et al., 2006; Eirmann et al., 2009; Park et al., 2014, 2015; Piantedosi et al., 2016; Tropf et al., 2017; Muñoz-Prieto, Martínez-Subiela, et al., 2020). Cabe señalar que dentro de este grupo hay trabajos que incluyeron caninos derivados de hospitales que presentaban patologías, o variaciones en cuanto a conformación de grupos y diferencias entre el tipo de obesidad (inducida vs espontánea). Si bien hay un metaanálisis que sugiere que a medida que aumenta la adiposidad disminuye la concentración de adiponectina (Muñoz-Prieto, Cerón, et al., 2020), es cierto que las concentraciones reportadas varían ampliamente en cuanto a sus medias (desde 1.2 hasta 112 ug/mL). En relación a las metodologías empleadas, la mayoría de los trabajos utilizan ELISAs para determinar las concentraciones de adiponectina sérica, mientras que un trabajo describe la utilización de RIA, metodología empleada en nuestro trabajo (Gayet et al., 2007). Si bien en medicina humana está definido que frente a la obesidad los valores de adiponectina sérica se ven disminuidos (Febriza et al., 2019), en medicina veterinaria y particularmente en la especie canina aún no se ha esclarecido totalmente.

En relación a la concentración sérica de resistina, observamos que la misma tendió a ser afectada por la CC, observándose mayores concentraciones en caninos obesos que en normopesos. La bibliografía referida a esta adipoquina en caninos es escasa. En este sentido, existen dos reportes que han descrito concentraciones similares de resistina en caninos con distinta condición corporal (Eirmann et al., 2009; Kleine et al., 2020), lo que discrepa con nuestros hallazgos. En el caso del primer estudio, se incluyen caninos con osteoartritis debida a rotura de ligamento cruzado craneal. Por otro lado, los grupos se conforman de manera que los caninos con CC 4-5 se incluyen en el grupo control y los caninos con CC 6 o más forman el grupo de sobrepeso/obeso, por lo que no se discrimina, como sucede en nuestro estudio, entre caninos con sobrepeso y caninos con obesidad. Sucede algo similar en el segundo trabajo mencionado, ya que el grupo de caninos obesos está conformado por pacientes con CC entre 7 y 9 inclusive (no se tiene en cuenta los pacientes con CC 6, que fueron apartados del estudio). Las diferencias observadas podrían deberse al diseño experimental teniendo en cuenta que en nuestro trabajo las diferencias se observan en los extremos, es decir entre caninos normopesos y obesos. En humanos y ratones se ha demostrado una asociación entre los niveles de resistina sérica y la condición corporal, sin embargo, en humanos se secreta

principalmente a partir de los macrófagos mientras que en ratones a partir del tejido adiposo (Patel et al., 2003; Adeghate, 2004) Si bien nuestros hallazgos en caninos acompañan la hiperresistinemia asociada a la obesidad, es necesario continuar el estudio de esta adipoquina con el fin de conocer su fisiopatología en esta especie.

Metabolismo glucídico y lipídico

Las mayores concentraciones observadas en pacientes con obesidad (CC 8-9) respecto a caninos normopesos (CC 4-5), es consistente con lo reportado por gran parte de la bibliografía internacional. Varios autores (Cardoso et al., 2016; Ramos & Castillo, 2020; Safadi et al., 2021) reportaron que los caninos obesos presentan mayores concentraciones de glucosa que los normopesos. Sin embargo, (Verkest et al., 2012; Piantedosi et al., 2016) señalan que la glucosa no se vió afectada por la condición corporal al comparar caninos obesos con caninos normopesos. Existe aún mayor contradicción en la bibliografía respecto a la comparación de caninos con sobrepeso con otros grupos. Mientras que de Marchi et al. (2020) reportaron que los caninos obesos (CC 8-9) presentan niveles séricos de glucosa superiores a los que presentan sobrepeso (CC 6-7), lo que en cierta forma concuerda con nuestros resultados, otros estudios no encontraron diferencias entre estos grupos (Cardoso et al. 2016; Foster et al. 2018). En la línea de nuestro trabajo, varios autores (Cardoso et al. 2016; de Marchi et al. 2020; Vieira et al. 2020) no encontraron diferencias en las concentraciones de glucosa de animales con sobrepeso respecto de los normopeso. La especie canina se caracteriza por presentar numerosas razas con adaptaciones metabólicas evolutivas muy diferentes, lo cual puede explicar los reportes tan contrastantes en la bibliografía internacional. Además, otros factores que pueden explicar estas diferencias son los rangos de edad incluidos en los estudios.

En nuestro trabajo la glucosa tendió a estar afectada por la categoría etaria, tendiendo a ser mayor en pacientes menores de 5 años. Este hallazgo concuerda con lo reportado por Lee et al. (2020) donde evidenciaron un incremento en la concentración plasmática de glucosa en pacientes de 1 a 3 años en comparación con pacientes de 4 a 10 años, atribuyéndolo a una disminución en la capacidad hepática de depositar glucógeno a medida que los perros envejecen. En este sentido Kawasumi et al. (2014) describen que los caninos de 0 a 7 años presentan mayores concentraciones de glucosa que los caninos de 8 a 13 años, observando una correlación negativa entre la edad y la glucosa plasmática.

Con respecto a la insulina, observamos que su concentración aumenta a medida que aumenta la CC, lo que concuerda con lo descrito por Streeter et al. (2015), Piantedosi et al. (2016) y Ramos & Castillo (2020), quienes observaron un incremento en los niveles

de insulina en caninos con sobrepeso y obesidad al compararlos con normopesos. En este sentido Verkest et al. (2012) reportaron diferencias significativas en la concentración de insulina entre perros obesos y normopesos, presentando los primeros casi 5 veces más insulina sérica que los caninos con CC ideal. Kolodziejcki et al. (2021) demostraron un efecto de la CC en la concentración de insulina sérica, siendo mayor en caninos obesos al compararlos con caninos con sobrepeso, normopesos y delgados. Por otro lado, de Marchi et al. (2020) y Safadi et al. (2021) no observaron cambios estadísticamente significativos en cuanto a la CC en las concentraciones séricas de insulina. Sin embargo, estos autores utilizaron metodologías de determinación de insulina diferentes al resto de los autores y a nuestro trabajo, basándose uno de ellos en quimioluminiscencia y otro en colorimetría mediante equipo automatizado. A su vez, en el grupo de normopesos se incluyeron pacientes con condición corporal 6, los cuales en nuestro trabajo corresponden a pacientes con sobrepeso (Safadi et al., 2021).

En cuanto al índice HOMA-IR, en el presente trabajo observamos un aumento significativo en pacientes a medida que aumenta la CC. Este hallazgo se alinea con lo descrito por de Marchi et al. (2020) y Ramos & Castillo (2020), quienes informan que los pacientes obesos presentan niveles superiores de HOMA-IR en relación a los normopesos, concluyendo que los caninos desarrollan cierto grado de resistencia a la insulina acorde a la CC. En este sentido, Verkest et al. (2012) señalan que los caninos con CC ideal presentan aproximadamente 5 veces mayor sensibilidad a la insulina, reflejado en los valores de índice HOMA, en comparación con perros obesos. Por otro lado el índice HOMA- β tendió a ser afectado por la CC, siendo mayor en caninos obesos que en normopesos, lo que concuerda con Verkest et al. (2012), quienes observaron que pacientes obesos presentan mayor HOMA- β que los pacientes normopesos. En contrapartida, otros autores observaron que el índice HOMA- β no varió de acuerdo a la CC (de Marchi et al., 2020; Ramos & Castillo, 2020). El aumento de funcionalidad de células beta observado en nuestro trabajo acompaña el aumento de las concentraciones de insulina sérica observadas buscando el correcto mantenimiento de los niveles de glucosa plasmática.

La CC no afectó la concentración de IGF-1, sin embargo, si observamos una tendencia a que los caninos obesos presenten mayores concentraciones que los normopesos. Esto último concuerda con lo reportado por Jeremias et al. (2020), quienes reportan concentraciones mayores de IGF-1 en pacientes obesos al compararlos con normopesos. Se ha descrito que la concentración sérica de IGF-1 incrementa de acuerdo con el peso corporal y al grado de adiposidad (Gayet et al., 2004; Raldine Blanchard et al., 2004). A su vez la concentración de IGF-1 se ve influenciada por la edad (Greer et al., 2011) y el estado nutricional. En medicina humana se conoce que la obesidad se asocia tanto a la resistencia a la insulina como a la resistencia a la IGF-1, suponiéndose que esta resistencia está dada por la acción de citoquinas proinflamatorias sobre los

receptores de estas hormonas, cuya secreción incrementada está asociada al estado de obesidad (Spielman et al., 2014). Consideramos probable que el aumento de IGF-1 en caninos obesos se deba a las concentraciones incrementadas de insulina, hormona que ejerce su efecto incrementando la concentración de IGF-1 y su actividad (Jaksic et al., 2021).

La concentración de GLP-1 no varió acorde a la CC, concordando con lo descrito por Verkest et al. (2011a), quienes observaron concentraciones similares de GLP-1 sérica en caninos con distinta CC. En nuestro conocimiento, la bibliografía acerca de esta incretina en medicina veterinaria es muy escasa. Incluso, en medicina humana y animales de laboratorio donde se han llevado a cabo estudios que relacionan las concentraciones de GLP-1 y obesidad, los resultados obtenidos han sido variables en ambas especies (Hira et al., 2020).

En nuestro trabajo asociamos las diferencias en cuanto a glucosa plasmática, insulina sérica, índice HOMA-IR y HOMA- β al grado de resistencia a la insulina que ha sido descrito en los pacientes con sobrepeso y obesidad (Verkest, Fleeman, et al., 2011; Verkest et al., 2012; Ramos & Castillo, 2020). A su vez, esta resistencia a la insulina puede ser motivada en parte por la hiperresistinemia observada en nuestro trabajo en los caninos obesos. Consideramos importante destacar que, en lo que refiere a la glucemia, ninguno de los caninos involucrados en este trabajo superó el valor máximo de referencia utilizado en nuestro laboratorio (126 mg/dL, Oregon State University). Si definimos el límite superior de referencia para la insulina en 20uU/mL, el 24,3% de los pacientes del grupo control superaron el límite de referencia, mientras que en el grupo de caninos con sobrepeso lo hicieron un 60% y en el de perros obesos lo hicieron un 92%. Se debe tener en cuenta que existen diferencias metodológicas muy importantes en la determinación de la insulina a nivel mundial y que nuestro laboratorio aún no ha definido el rango de normalidad propio en la población canina sana. Más allá de este aspecto, todas las muestras fueron determinadas con la misma metodología y los controles metodológicos son excelentes (ver materiales y métodos). La variación en la concentración de insulina acorde a la obesidad y el porcentaje de animales en cada grupo que sobrepasan el rango internacional es consistente con los datos de glicemia y la bibliografía internacional. A partir de esto se puede sugerir que los caninos poseen buena capacidad de adaptación y de corrección de los niveles de glucosa plasmática, pudiendo mantener incluso en pacientes obesos los valores de glucemia plasmática dentro de los límites de referencia, pero para esto precisan niveles de insulina sérica cada vez más altos acorde a la condición corporal reflejando un estado de resistencia a la insulina (consistente con los resultados de índice HOMA-IR y HOMA- β). Esto en cierta forma refleja la capacidad de secreción de insulina compensatoria que poseen los caninos. En este sentido, observamos en nuestro trabajo que los valores de glucemia en caninos con sobrepeso y obesidad tendieron a diferir entre estos dos grupos, siendo superiores en

los caninos con obesidad al compararlos con los caninos con sobrepeso; mientras que los valores de insulina fueron significativamente mayores en pacientes obesos al compararlos con caninos con sobrepeso. Este hallazgo concuerda con lo descrito por Streeter et al. (2015) quienes mencionan que el mayor predictor de los niveles de insulina sérica es la condición corporal. Sin embargo, no todos los pacientes obesos, tanto humanos como caninos, llegan a desarrollar resistencia a la insulina (Hardy et al., 2012; Verkest, 2014). Cabe destacar que en nuestro trabajo se realizó la anamnesis, exámenes clínicos y paraclínicos con el objetivo de descartar otras causas de resistencia a la insulina a parte de la obesidad.

En relación al metabolismo lipídico, la concentración sérica de triglicéridos aumenta en relación a la CC de forma consistente con lo reportado por varios autores (Chikamune et al., 1995; Jeusette, Lhoest, et al., 2005; Verkest et al., 2012; Cardoso et al., 2016; Piantedosi et al., 2016; Tropf et al., 2017; CiHan & Tural, 2019; de Marchi et al., 2020; Safadi et al., 2021). Por otro lado, Jericó et al. (2009) y Vieira et al. (2022) observaron que los valores absolutos de triglicéridos no difirieron entre caninos obesos y normopesos, atribuyendo esta discrepancia con la bibliografía internacional al tamaño de la muestra (10 obesos vs 10 normopesos). De acuerdo a lo descrito en la sección de metabolismo glucídico, consideramos que la resistencia a la insulina estimulará la lipólisis en el tejido adiposo, por lo que habrá un aporte de ácidos grasos libres al hígado (Gayet et al., 2004) y un consecuente aumento de triglicéridos (Klop et al., 2013). Este hallazgo concuerda con lo descrito en medicina humana, donde señalan que pacientes con diabetes mellitus tipo 2 descontrolada poseen concentraciones plasmáticas de triglicéridos elevadas (Petersen & Shulman, 2018). Este último trabajo reporta además cocentraciones de NEFA alteradas, que en nuestro estudio no se evidenciaron diferencias entre grupos, lo que concuerda con lo descrito por Chikamune et al. (1995) y Jeusette, Lhoest, et al. (2005). Tampoco hemos encontrado diferencias acordes a la condición corporal en cuanto al colesterol total, hallazgo que, de acuerdo a lo descrito en la bibliografía internacional, está abierto a discusión. Por un lado y alineado con nuestros resultados, (Chikamune et al., 1995; Jericó et al., 2009; Forster et al., 2018; de Marchi et al., 2020; Vieira et al., 2022) observan que no existió un efecto de la condición corporal en la concentración de colesterol sérico total en caninos. En contrapartida, otros autores señalan que los pacientes obesos presentan mayores concentraciones de colesterol sérico total que los caninos normopesos (Jeusette, Lhoest, et al., 2005; Peña et al., 2008; Usui et al., 2015; Cardoso et al., 2016; Piantedosi et al., 2016; CiHan & Tural, 2019; Kolodziejwski et al., 2021). Sin embargo, en nuestro trabajo las fracciones del colesterol si se vieron influenciadas por la CC. Hemos observado que los caninos obesos presentaron menores concentraciones de HDL-c, y mayores concentraciones de LDL-c y VLDL-c. En cuanto a HDL-c hay autores que describen efecto de la CC sobre esta fracción, pero al contrario que en nuestro trabajo, observaron concentraciones séricas superiores en caninos obesos (Jeusette, Lhoest, et al., 2005; Usui et al., 2015; Ramos & Castillo, 2020;

Safadi et al., 2021). En relación al LDL-c encontramos discrepancias en la bibliografía consultada, ya que en un trabajo describe un aumento de LDL-c en caninos obesos (Jeusette, et al., 2005), mientras que otros autores que se encuentran en la línea de nuestro trabajo sugieren que la concentración sérica de LDL-c no se ve influenciada por la CC (Jericó et al., 2009; Usui et al., 2015; Ramos & Castillo, 2020). Por otro lado, el aumento de VLDL-c en caninos obesos observado en nuestro trabajo concuerda con lo descrito por Jeusette et al. (2005) y Usui et al. (2015). En cuanto a la relación HDL/LDL, la misma no fue influenciada por la CC, sin embargo, la fórmula se vió invertida a favor del LDL-c cuando comparamos caninos obesos y normopesos. En cuanto a nuestros resultados, podemos resumir que, si bien los caninos obesos incluidos en nuestro estudio no presentan mayores concentraciones de colesterol total, presentan una alteración en cuanto a las fracciones del colesterol, volcando la relación a favor del LDL-c. Es importante tener en cuenta que en la bibliografía consultada se han utilizado variedad de metodologías para la determinación de las fracciones del colesterol, siendo la bibliografía referida a las metodologías de determinación del colesterol y sus fracciones en especies con patrón HDL escasa, requiriendo de nuevas investigaciones que avancen en este aspecto (Osorio et al., 2013). Por otro lado, también existen variaciones en cuanto al perfil lipídico dependiendo de la edad, observándose mayores concentraciones en caninos jóvenes que en adultos (Osorio et al., 2012), lo que puede ser una fuente de variabilidad entre estudios. Los datos obtenidos en esta tesis respecto las alteraciones del metabolismo lipídico como los triglicéridos, las HDL y las VLDL hacen a estas variables candidatas económicas de monitoreo del estado de salud metabólica.

Perfil tiroideo y cortisol basal

En nuestro trabajo no hemos observado efecto de la CC en cuanto a las hormonas tiroideas (TSH, T4t y T4l) y cortisol basal. Esto concuerda con lo reportado por Lee et al. (2014) y CiHan & Tural (2019) y refuerza el hecho de que los caninos implicados en el estudio no padecían otras patologías más allá de obesidad. De igual forma, es interesante destacar que, en la comparación de medias, la concentración de T4libre fue menor en los caninos obesos, lo que es consistente con la obesidad y algunos hallazgos paraclínicos asociados al rol de esta hormona en la regulación de la tasa metabólica. En este sentido, está descrito que la obesidad tiene impacto en la función tiroidea, generándose un aumento de T3 debido a un aumento en la conversión de T4 (Daminet et al., 2003; Lee et al., 2014).

En relación al efecto del sexo en las concentraciones de hormonas tiroideas, hemos observado que las hembras presentaron mayores concentraciones de T4t que los machos, lo que coincide con la bibliografía consultada, atribuyéndolo a los efectos estrogénicos incrementando la T4t (Pessina et al., 2014; Canedo, 2018). Por otro lado,

las concentraciones de T4I y TSH fueron influenciadas por la edad, presentando los mayores a 5 años concentraciones inferiores de T4I y superiores de TSH. En cuanto a la TSH; nuestro hallazgo coincide con lo descrito por Pessina et al. (2014); Canedo (2018) y Megha et al. (2018), quienes describen que pacientes adultos mayores presentan mayores concentraciones de TSH. Por otro lado, Canedo (2018) coincide en que la T4I disminuye a medida que aumenta la edad.

Parámetros de bioquímica sérica y funcional hepático

La mayor condición corporal se asoció a una mayor concentración de proteínas totales, siendo explicado este aumento principalmente por las globulinas séricas y esto ha sido previamente reportado (Piantedosi et al., 2016; Safadi et al., 2021; Vieira et al., 2022). Piantedosi et al. (2016) mediante proteinograma electroforético estudia el perfil de las globulinas observando que la diferencia está dada por la fracción α , principalmente por las α_2 globulinas. Esta fracción comprende las proteínas de fase aguda y de respuesta inflamatoria, como son la proteína C reactiva y proteínas del complemento (Kaneko et al., 2008). Por el contrario, hay trabajos no reportaron diferencias estadísticamente significativas para las proteínas totales y globulinas de acuerdo con la condición corporal (Chikamune et al., 1995; Forster et al., 2018; Antonio Barbosa et al., 2019; CiHan & Tural, 2019; Kolodziejcki et al., 2021). Los incrementos en las globulinas observados en nuestro trabajo pueden deberse al estado proinflamatorio relacionado a la obesidad, viéndose reflejado en un incremento de proteínas de fase aguda, lo que concuerda con lo reportado por Piantedosi et al. (2016).

Por otro lado, el efecto de la edad observado en proteínas totales y globulinas coincide con lo descrito por Chang et al. (2016), quienes lo atribuyen a una carga inflamatoria asociada a la edad, lo que hace que los pacientes añosos presenten mayores concentraciones de globulinas y por ende de proteínas totales.

En relación al enzimograma hepático y bilirrubina total, no encontramos diferencias acorde a la CC, siendo los resultados reportados a nivel internacional muy variables. Por un lado, nuestros resultados coinciden con lo reportado por Chikamune et al. (1995), Antonio Barbosa et al. (2019) y Safadi et al. (2021), quienes afirman que ALT y FAS son similares en caninos obesos con respecto a normopesos. Por otro lado, Piantedosi et al. (2016) no observaron diferencias en AST, pero al momento de evaluar la ALT y FAS los caninos obesos presentaban aproximadamente 3 veces más concentración de dichas enzimas que los caninos normopesos. Este hallazgo podría deberse a las alteraciones hepáticas asociadas a la obesidad descritas, como ser la esteatosis hepática. A su vez describen mayores concentraciones de bilirrubina total en caninos obesos al compararlos con caninos de CC ideal. En contraposición, Forster et al. (2018) describen un detrimento

en la concentración sérica de AST en caninos obesos al compararlos con caninos normopesos y con sobrepeso, mientras que en relación a las enzimas ALT, FAS y a la bilirrubina total no encontraron diferencias de acuerdo a la CC. En medicina humana se describe que las principales causas de alteración hepática asociadas a la obesidad son el aporte de ácidos grasos libres derivados del tejido adiposo visceral, así como de la dieta, por lo que la alimentación es un factor que debe tenerse en cuenta al momento de interpretar el enzimograma hepático (Milić et al., 2014). Por otro lado existe un reporte que refleja la importancia del clearance hepático de la insulina en los estados de resistencia a la insulina, afirmando que la esteatosis hepática es el principal factor a tener en cuenta como causa de la misma (Ader et al., 2014). Es importante destacar que en nuestro trabajo al comparar caninos normopesos con caninos obesos observamos un incremento en la concentración media de la FAS, lo que sugiere que en los caninos obesos puede estar dándose una cierta alteración a nivel hepático probablemente asociada al aporte de ácidos grasos y la esteatosis mencionada anteriormente (Ortemberg et al., 2011).

Por otro lado, hemos observado un aumento de GPT y FAS en pacientes mayores a 5 años, lo que por un lado coincide con lo reportado por Chang et al. (2016) pero discrepa de Lee et al. (2020). Nuestro hallazgo podría estar explicado por el deterioro a nivel hepático que se da con el avance de la edad (Chang et al., 2016).

Metabolitos nitrogenados y urianálisis

En la presente tesis de maestría observamos que la urea sérica no se afectó por la condición corporal, lo que concuerda con lo descrito por la bibliografía internacional (Piantedosi et al., 2016; Bosco et al., 2018; Forster et al., 2018; Pongkan et al., 2020; Safadi et al., 2021; Vieira et al., 2021). Sin embargo, Baric Rafaj et al. (2017) observaron diferencias entre grupos, presentando los pacientes obesos (CC 7-9) menores concentraciones de urea sérica que los normopesos (CC 5-6). Consideramos que para evaluar los valores de urea se deben tener en cuenta factores que inciden en su concentración sérica, como ser la tasa de filtración glomerular, la dieta suministrada, enfermedades concomitantes, fármacos y ejercicio físico, razones que pueden explicar las posibles variaciones a observar (Kaneko et al., 2008).

En cuanto a la creatinina sérica hemos observado que su concentración disminuye a medida que aumenta la condición corporal, estando debatido su comportamiento según la bibliografía internacional. Por un lado, nuestro hallazgo concuerda con lo descrito por Baric Rafaj et al. (2017), quienes observaron menores concentraciones séricas de creatinina en pacientes obesos que en pacientes de CC ideal. Por otro lado, hay autores que reportan que la concentración de creatinina sérica no se vió afectada por la CC (Piantedosi et al., 2016; Bosco et al., 2018; Forster et al., 2018; Pongkan et al., 2020; Safadi et al., 2021; Vieira et al., 2022). El hallazgo observado en nuestro trabajo podría

deberse a diferencias en la masa muscular (Stockham & Scott, 2008), ya que a pesar de que la CC es independiente del estado muscular, los pacientes con elevada CC suelen presentar una pérdida de masa muscular significativa (Freeman et al., 2011). Este suceso se ha descrito en medicina humana, donde en pacientes con resistencia a la insulina se observa una pérdida de masa muscular explicada por los depósitos de grasa ectópicas en músculo esquelético y secreción de citoquinas que llevan a un detrimento en la función y masa muscular (Meex et al., 2019). Por otro lado, esta descrito en humanos que los pacientes obesos presentan un mayor clearance de creatinina (tanto calculado como estimado) que los normopesos, lo que podría formar parte de la explicación de nuestros hallazgos (Tobar et al., 2013). Sin embargo, hasta donde sabemos no existen estudios en caninos con obesidad espontánea que evalúen este aspecto.

Con relación al urianálisis, observamos en nuestro trabajo que la densidad urinaria varía de acuerdo a la CC, siendo mayor en pacientes normopesos que en pacientes con sobrepeso y obesidad, manteniéndose siempre en valores hipertónicos. En medicina veterinaria existen escasos trabajos que asocian la pérdida y ganancia de peso con variables de salud renal, sin embargo, a nuestro conocimiento los trabajos observacionales como el nuestro, en este sentido, son nulos. En relación a los trabajos dinámicos, se describe que luego de un programa de pérdida de peso se observa un aumento de la densidad urinaria (Tvarijonaviciute et al., 2013), lo que, en cierta forma, podría acompañar los resultados obtenidos en nuestro trabajo. La menor densidad urinaria observada en nuestro trabajo en los pacientes con sobrepeso y obesidad puede ser atribuida a la hiperfiltración glomerular y consecuente aumento de la tasa de filtración glomerular descrita en caninos con obesidad inducida (Henegar et al., 2001).

Los hallazgos de densidad y creatinina en conjunto con las globulinas séricas sugieren aún dentro de los rangos normales, alteraciones funcionales de órganos y tejidos debidos a la obesidad que ameritan su estudio ya que mantenidos en el tiempo pueden desencadenar la pérdida de esta relativa homeostasis.

Hematología

En relación a la línea roja, en el presente trabajo no hemos encontrado diferencias en relación a la CC en cuanto al conteo eritrocitario, la hemoglobina, el hematocrito, el HCM y el VCM. Por otro lado, observamos que la CHCM tendió a ser mayores en pacientes normopesos que en pacientes con obesidad. Por un lado, algunos autores (Forster et al., 2018; Antonio Barbosa et al., 2019; Safadi et al., 2021; Vieira et al., 2022) reportan que la condición corporal no afecta los componentes de la línea roja. En relación a los resultados de CHCM obtenidos, en medicina humana está descrito que a medida que

umenta el diámetro de la circunferencia pélvica se da una disminución de la CHCM (Vuong et al., 2014). Cabe destacar que en nuestro trabajo ninguno de los valores se encontró por debajo de los límites de referencia utilizados, tanto para la CHCM como para VCM.

Con respecto a la línea blanca, hemos observado diferencias en cuanto al conteo leucocitario total, basado principalmente en el valor absoluto de neutrófilos, observándose mayor cantidad de leucocitos totales y neutrófilos en pacientes con sobrepeso y obesidad al compararlos con normopesos. La bibliografía internacional reporta resultados variables. Por un lado, varios autores no observaron diferencias significativas en el leucograma (Barić Rafaj et al., 2017; Forster et al., 2018; Safadi et al., 2021; Vieira et al., 2022). Sin embargo, si bien Forster et al. (2018) y Vieira et al. (2022) concluyen que no hay diferencias en cuanto al conteo leucocitario total se documenta una tendencia en los caninos obesos a presentar mayor conteo leucocitario y de neutrófilos que los caninos normopesos. En contrapartida, Antonio Barbosa et al. (2019) han reportado diferencias significativas en cuanto a la CC para el conteo leucocitario total, observándose una menor cantidad de leucocitos/uL en los pacientes obesos al compararlos con normopesos, siendo esta disminución a predominio de linfocitos. En nuestro caso, es posible que el aumento en los leucocitos totales a raíz del incremento en el conteo de neutrófilos en pacientes obesos se deba a la mayor secreción de IL-6 asociada a la obesidad (Kuryszko et al., 2016; Nassar de Marchi et al., 2016). Esta interleucina esta directamente implicada en la granulopoyesis, estimulando la hiperplasia granulocítica en la médula ósea (Weiss & Wardrop, 2010). Lamentablemente, como hemos mencionado, en nuestro trabajo no fue posible determinar las concentraciones de interleucinas ya que las muestras se encontraron por debajo de la sensibilidad de los kits utilizados.

Disfunción metabólica relacionada a la obesidad (ORMD)

Del total de pacientes que presentaron CC entre 7 y 9 inclusive, el 18% fueron positivos a ORMD de acuerdo con los criterios establecidos por Tvarijonaviciute et al. (2012). Esta proporción es similar a la descrita por Tvarijonaviciute et al. (2012) y Montoya-Alonso et al. (2017) quienes observaron que el 20% y 22.5% de los pacientes obesos, respectivamente, sufren de ORMD. En los pacientes con ORMD observamos mayores concentraciones de glicemia, triglicéridos, proteínas totales, globulinas, conteo leucocitario total, valor absoluto de linfocitos, PAS, HDL-c, LDL-c y relación HDL/LDL al compararlos con los caninos negativos. En este sentido, Tvarijonaviciute et al. (2016) describen que en caninos con ORMD hay alteraciones en proteínas asociadas al metabolismo lipídico, sistema inmune y estado oxidativo. Especialmente con relación al conteo leucocitario total y linfocitos se describe un aumento de la cadena J de

inmunoglobulinas, implicada en la formación de IgA la cual, en medicina humana, se asocia a componentes del síndrome metabólico basado en el estado inflamatorio crónico de bajo grado asociado a la obesidad. Sin embargo, aún es necesario evaluar la repercusión clínica de las variaciones observadas. A su vez, Tvarijonaviciute et al. (2012) indican que los caninos positivos a ORMD poseen hiperinsulinemia. En nuestro trabajo no observamos diferencias entre caninos positivos y negativos a síndrome metabólico en relación con la insulina sérica, sin embargo, todos los pacientes positivos presentaron concentraciones séricas superiores al límite de referencia utilizado en nuestro laboratorio, lo que no se observó en el grupo de caninos negativos. Este hecho puede sugerir la presencia de cierto grado de resistencia a la insulina en estos pacientes. Al evaluar el índice HOMA-IR y HOMA- β entre caninos positivos y negativos no encontramos diferencias, pero se obtuvo una p de 0,12 en HOMA-IR, por lo que consideramos que es un indicador a tener en cuenta y amerita futuros estudios en esta condición.

CONCLUSIONES

Los caninos obesos presentan alteraciones a nivel fisiológico, hematológico, bioquímico, y hormonal con respecto a los caninos normopesos. Estas variaciones se marcan fuertemente en el metabolismo glucídico y lipídico, destacando los resultados obtenidos con respecto a la insulina e índice HOMA. Estos cambios reflejan un desmejoramiento en la sensibilidad a la insulina a medida que aumenta la condición corporal y una hiperinsulinemia compensatoria cuyo objetivo, el cual parece cumplirse en nuestra población de estudio, es el mantenimiento de los niveles de glucemia dentro de los valores aceptables. Por otro lado, hemos hallado resultados novedosos a nivel de metabolismo proteico, perfil renal, urianálisis y neutrófilos que consideramos requieren continuar con los estudios en esta línea. En relación al ORMD hemos observado que incluso antes de que sucedan algunas de las premisas de esta condición se constatan otras alteraciones a nivel hematológico y bioquímico en pacientes positivos a ORMD con respecto a los negativos, refiriéndonos principalmente al incremento marcado en el conteo linfocitario absoluto y las alteraciones observadas a nivel de las fracciones del colesterol, especialmente la disminución del HDL-c y de la relación HDL/LDL.

BIBLIOGRAFÍA

- Acierno, M. J., Brown, S., Coleman, A. E., Jepson, R. E., Papich, M., Stepien, R. L., & Syme, H. M. (2018). ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(6), 1803–1822. <https://doi.org/10.1111/jvim.15331>
- Adeghate, E. (2004). An update on the biology and physiology of resistin. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 61(19–20), 2485–2496. <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4083-2>
- Ader, M., Stefanovski, D., Kim, S. P., Richey, J. M., Ionut, V., Catalano, K. J., Hucking, K., Ellmerer, M., van Citters, G., Hsu, I. R., Chiu, J. D., Woolcott, O. O., Harrison, L. N., Zheng, D., Lottati, M., Kolka, C. M., Mooradian, V., Dittmann, J., Yae, S., ... Bergman, R. N. (2014). Hepatic insulin clearance is the primary determinant of insulin sensitivity in the normal dog. *Obesity*, 22(5), 1238–1245. <https://doi.org/10.1002/oby.20625>
- Alipoor, E., Mohammad Hosseinzadeh, F., & Hosseinzadeh-Attar, M. J. (2018). Adipokines in critical illness: A review of the evidence and knowledge gaps. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 108(44), 1739–1750. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.165>
- Antonio Barbosa, A. dela, Faria Martins, N., Arruda Rosário, S., da Silva Nunes, P. C., Passarelli, D., & Almeida Leite-Dellova, D. C. (2019). Evaluation of coagulation parameters in dogs with overweight or obesity. *Acta Scientiae Veterinariae*, 47(1), 1–8. <https://doi.org/10.22456/1679-9216.90286>
- Aptekmann, K. P., Suhett, W. G., Junior, A. F. M., Souza, G. B., Tristão, A. P. P. A., Adams, F. K., Aoki, C. G., Palacios Junior, R. J. G., Carciofi, A. C., & Tinucci-Costa, M. (2014). Aspectos nutricionais e ambientais da obesidade canina. *Ciencia Rural*, 44(11), 2039–2044. <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20130524>
- Barić Rafaj, R., Kuleš, J., Marinculić, A., Tvarijonavičiute, A., Ceron, J., Mihaljević, Tumpa, A., & Mrljak, V. (2017). Plasma markers of inflammation and hemostatic and endothelial activity in naturally overweight and obese dogs. *BMC Veterinary Research*, 13(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0929-8>
- Bastien, B. C., Patil, A., & Satyaraj, E. (2015). The impact of weight loss on circulating cytokines in Beagle dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 163(3–4), 174–182. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2014.12.003>
- Benomar, Y., & Taouis, M. (2019). Molecular mechanisms underlying obesity-induced hypothalamic inflammation and insulin resistance: Pivotal role of resistin/tlr4

pathways. *Frontiers in Endocrinology*, 10(MAR), 1–10.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00140>

Bosco, A. M., Almeida, B. F. M., Valadares, T. C., Baptistioli, L., Hoffmann, D. J., Pereira, A. A. F., Lima, V. M. F., & Ciarlini, P. C. (2018). Preactivation of neutrophils and systemic oxidative stress in dogs with hyperleptinemia. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 202(September 2017), 18–24.
<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2018.06.005>

Braos, A. C., Zanluchi, A. T., Kemper, B., Padilha, F. N., & Trapp, M. (2009). Aspectos físicos e epidemiológicos da obesidade canina. *Ciência Veterinária Nos Trópicos*, 12(43), 35–40.

Brément, T., Cossec, C., Roux, C., Knol, A. C., Dréno, B., Khammari, A., Bourdeau, P., & Bruet, V. (2019). Expression of Three Adipokines (Adiponectin, Leptin and Resistin) in Normal Canine Skin: a Pilot Study. *Journal of Comparative Pathology*, 167, 82–90. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2018.10.179>

Broussard, J. L., Nelson, M. D., Kolka, C. M., Bediako, I. A., Paszkiewicz, R. L., Smith, L., Szczepaniak, E. W., Stefanovski, D., Szczepaniak, L. S., & Bergman, R. N. (2016). Rapid development of cardiac dysfunction in a canine model of insulin resistance and moderate obesity. *Diabetologia*, 59(1), 197–207.
<https://doi.org/10.1007/s00125-015-3767-5>

Brown, S., Atkins, C., Bagley, R., Carr, A., Cowgill, L., Davidson, M., Elliott, J., Henik, R., Labato, M., Littman, M., Polzin, D., Ross, L., Snyder, P., & Stepien, R. (2007). Guidelines for the Identification, Evaluation, and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats. *J Vet Intern Med*, 21, 542–558.
<http://www.jorvet.com>

Canedo, M. (2018). *Función tiroidea normal e hipofunción en caninos: influencia del género, la edad y la raza. Rangos de referencia para el diagnóstico hormonal de hipotiroidismo.*

Cardoso, M. J. L., Fagnani, R., Zaghi Cavalcante, C., de Souza Zanutto, M., Júnior, A. Z., Holsback Da Silveira Fertonani, L., Calesso, J. R., Melussi, M., Pinheiro Costa, H., & Yudi Hashizume, E. (2016). Blood pressure, serum glucose, cholesterol, and triglycerides in dogs with different body scores. *Veterinary Medicine International*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/8675283>

Castillo, V., Lalia, J., & Torino, N. (2010). *Cien experiencias por una consulta: Obesidad en perros y gatos.*

- Chandler, M. (2016). Impact of Obesity on Cardiopulmonary Disease. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 46(5), 817–830. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.04.005>
- Chandler, M., Cunningham, S., Lund, E. M., Khanna, C., Naramore, R., Patel, A., & Day, M. J. (2017). Obesity and Associated Comorbidities in People and Companion Animals: A One Health Perspective. *Journal of Comparative Pathology*, 156(4), 296–309. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2017.03.006>
- Chang, Y. M., Hadox, E., Szladovits, B., & Garden, O. A. (2016). Serum biochemical phenotypes in the domestic dog. *PLoS ONE*, 11(2). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0149650>
- Chikamune, T., Shimada, Y., Katamoto, H., & Ohashi, F. (1995). Serum Lipid and Lipoprotein Concentrations in Obese Dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 57(4), 595–598. <https://doi.org/10.1292/JVMS.57.595>
- Cho, K. D., Paek, J., Kang, J. H., Chang, D., Na, K. J., & Yang, M. P. (2014). Serum adipokine concentrations in dogs with naturally occurring pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(2). <https://doi.org/10.1111/jvim.12270>
- Choudhary, S., Singh, A., & Chahar, A. (2007). Obesity: a common health hazard in dogs. *Intas Polivet*, 8(2), 489–491. <http://www.intaspharma.com>
- CiHan, H., & Tural, M. (2019). Assessment of asymmetric dimethyl arginine, cardiac troponin I, thyroxine, cholesterol, and triglyceride levels in obese dogs and dogs with normal body condition. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 43(2), 271–275. <https://doi.org/10.3906/vet-1806-85>
- Cortese, L., Terrazzano, G., & Pelagalli, A. (2019). Leptin and immunological profile in obesity and its associated diseases in dogs. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(10). <https://doi.org/10.3390/ijms20102392>
- Cunningham, J. G. (2003). *Fisiología Veterinaria* (3rd ed.). Elsevier.
- Damiet, S., Jeusette, I., Duchateau, L., Diez, M., van de Maele, I., & de Rick, A. (2003). Evaluation of Thyroid Function in Obese Dogs and in Dogs Undergoing a Weight Loss Protocol. *J. Vet. Med.*, 50, 213–218. www.blackwell.de/synergy
- de Marchi, P. N., de Araújo Machado, L. H., Holsback, L., Calesso, J. R., Fagnani, R., Zacarias Junior, A., & Cardoso, M. J. L. (2020). Metabolic profile and adipokine levels in overweight and obese dogs. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 44(5), 1093–1099. <https://doi.org/10.3906/vet-2004-44>

- de Queiroz, G. F., de Andrade Chaves, H. S., Modesto-Júnior, J., de Paula, V. V., Matera, J. M., do Vale, A. M., & de MacÊdo, L. B. (2017). Effects of leptin and adipopectin on cardiovascular, respiratory and haematological systems of healthy dogs. *Acta Veterinaria Brasilica*, 11(3), 145–149. <https://doi.org/10.21708/avb.2017.11.0.6896>
- Downes, M. J., Devitt, C., Downes, M. T., & More, S. J. (2017). Understanding the context for pet cat and dog feeding and exercising behaviour among pet owners in Ireland: A qualitative study. *Irish Veterinary Journal*, 70(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13620-017-0107-8>
- Eirmann, L. A., Freeman, L. M., Laflamme, D. P., Michel, K. E., & Satyaraj, E. (2009). Comparison of Adipokine Concentrations and Markers of Inflammation in Obese Versus Lean Dogs. • *Intern J Appl Res Vet Med*, 7(4).
- Endenburg, N., Soontararak, S., Charoensuk, C., & van Lith, H. A. (2018). Quality of life and owner attitude to dog overweight and obesity in Thailand and the Netherlands. *BMC Veterinary Research*, 14(1), 1–20. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1531-z>
- Engelking, L. G. (2015). Textbook of Veterinary Physiological Chemistry. In *Textbook of Veterinary Physiological Chemistry* (3rd ed.). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/c2010-0-66047-0>
- Eurell, J. A., & Frappier, B. L. (2006). Dellman's Textbook of Veterinary Histology. In *Dellmann's Textbook of Vererinary Histology*.
- Febriza, A., Ridwan, R., As'ad, S., Kasim, V. N., & Idrus, H. H. (2019). Adiponectin and Its Role in Inflammatory Process of Obesity. *Molecular and Cellular Biomedical Sciences*, 3(2), 60. <https://doi.org/10.21705/mcbs.v3i2.66>
- Ferrier, L., Robert, P., Dumon, H., Martin, L., & Nguyen, P. (2002). Evaluation of body composition in dogs by isotopic dilution using a low-cost technique, fourier-transform infrared spectroscopy. *Journal of Nutrition*, 132(6 SUPPL. 1), 1725–1727. <https://doi.org/10.1093/jn/132.6.1725s>
- Forster, G. M., Stockman, J., Noyes, N., Heuberger, A. L., Broeckling, C. D., Bantle, C. M., & Ryan, E. P. (2018). A Comparative Study of Serum Biochemistry, Metabolome and Microbiome Parameters of Clinically Healthy, Normal Weight, Overweight, and Obese Companion Dogs. *Topics in Companion Animal Medicine*, 33(4), 126–135. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2018.08.003>
- Frank, L., Mann, S., Levine, C. B., Cummings, B. P., & Wakshlag, J. J. (2015). Increasing body condition score is positively associated interleukin-6 and monocyte chemoattractant protein-1 in Labrador retrievers. *Veterinary Immunology and*

Immunopathology, 167(3–4), 104–109.
<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2015.07.010>

Friedewald, W. T., Levy, R. I., & Fredrickson, D. S. (1972). Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. In *CLINICAL CHEMISTRY* (Vol. 18, Issue 6).
<https://academic.oup.com/clinchem/article-abstract/18/6/499/5676160>

Gama, F. F., Leite, M. A. da S., Escodro, P. B., & Notomi, M. K. (2016). Body condition evaluation in dogs using body mass index (BMI) and body condition score (BCE). / Avaliação da condição corpórea em cães utilizando o índice de massa corpórea (IMC) e escore de condição corpórea (ECC). *Ciência Veterinária Nos Trópicos*, 19(2), 19–25.
<https://proxying.lib.ncsu.edu/index.php?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=lah&AN=20173149398&site=ehost-live&scope=site>
<http://www.cabi.org/cabdirect/showpdf.aspx?PAN=http://www.cabi.org/cabdirect/showpdf.aspx?PAN=20173149398> http:

Gayet, C., Bailhache, E., Dumon, H., Martin, L., & Nguyen, P. (2004). Insulin resistance and changes in plasma concentration of TNF α , IGF1, and NEFA in dogs during weight gain and obesity. *J. Anim. Physiol. a. Anim. Nutr.*, 88, 157–165.
www.blackwell-synergy.com

Gayet, C., Leray, V., Saito, M., Siliart, B., & Nguyen, P. (2007). The effects of obesity-associated insulin resistance on mRNA expression of peroxisome proliferator-activated receptor-g target genes, in dogs. *British Journal of Nutrition*, 98, 497–503.
<https://doi.org/10.1017/S000711450772514X>

German, A. J. (2006). The Growing Problem of Obesity in Dogs and Cats. *J. Nutr*, 136(February), 1940–1946.

German, A. J., Ryan, V. H., German, A. C., Wood, I. S., & Trayhurn, P. (2010). Obesity, its associated disorders and the role of inflammatory adipokines in companion animals. *Veterinary Journal*, 185(1), 4–9. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.04.004>

Gonçalves, C. A., Sakomura, N. K., Pereira Da Silva, E., Artoni, S. M. B., Suzuki, R. M., & Gous, R. M. (2019). Dual energy X-ray absorptiometry is a valid tool for assessing in vivo body composition of broilers. *Animal Production Science*, 59(5), 993–1000. <https://doi.org/10.1071/AN17637>

Gonzalez Dominguez, M. S., & Bernal, L. (2011). Diagnosis and management of obesity in dogs: a review. *Diagnostico y Manejo de La Obesidad En Perros: Una Revision.*, 6(2), 91–102. http://www.revistamvzces.com/revistas/vol6no2/Articulo_8.pdf

- Greer, K. A., Hughes, L. M., & Masternak, M. M. (2011). Connecting serum IGF-1, body size, and age in the domestic dog. *Age*, 33(3), 475–483. <https://doi.org/10.1007/s11357-010-9182-4>
- Grimón, P. I., Pereira, O. A., & Pintos, J. A. (2010). *Histología cuantitativa cardíaca y lesiones vasculares coronarias en perros domésticos de Montevideo*.
- Groeben, H., Meier, S., Brown, R. H., O'Donnell, C. P., Mitzner, W., & Tankersley, C. G. (2004). The effect of leptin on the ventilatory response to hyperoxia. *Experimental Lung Research*, 30(7), 559–570. <https://doi.org/10.1080/01902140490489144>
- Hardy, O. T., Czech, M. P., & Corvera, S. (2012). *What causes the insulin resistance underlying obesity?* <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3283514e13>
- Henegar, J. R., Bigler, S. A., Henegar, L. K., Tyagi, S. C., & Hall, J. E. (2001). *Functional and Structural Changes in the Kidney in the Early Stages of Obesity*.
- Hernsdorff, H., & Monteiro, J. (2004). Gordura Visceral, Subcutânea ou Intramuscular: Onde Está o Problema? *Arq Bras Endocrinol Metab*, 48, 804–809. <http://www.scielo.br/pdf/abem/v48n6/a05v48n6.pdf>
- Hira, T., Pinyo, J., & Hara, H. (2020). What Is GLP-1 Really Doing in Obesity? *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 31(2), 71–80. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.09.003>
- Ishioka, K., Hosoya, K., Kitagawa, H., Shibata, H., Honjoh, T., Kimura, K., & Saito, M. (2007). Plasma leptin concentration in dogs: Effects of body condition score, age, gender and breeds. *Research in Veterinary Science*, 82(1), 11–15. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2006.06.002>
- Ishioka, K., Omachi, A., Sagawa, M., Shibata, H., Honjoh, T., Kimura, K., & Saito, M. (2006). Canine adiponectin: cDNA structure, mRNA expression in adipose tissues and reduced plasma levels in obesity. *Research in Veterinary Science*, 80(2), 127–132. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2005.05.011>
- Jaksic, M., Martinovic, M., Gligorovic-Barhanovic, N., Antunovic, T., & Nedovic-Vukovic, M. (2021). Relationship between insulin-like growth factor-1, insulin resistance and metabolic profile with pre-obesity and obesity in children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 34(3), 301–309. <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0447>
- Jeremias, J. T., Vendramini, T. H. A., Rodrigues, R. B. A., Perini, M. P., Pedrinelli, V., Teixeira, F. A., Brunetto, M. A., & Pontieri, C. F. F. (2020). Markers of inflammation and insulin resistance in dogs before and after weight loss versus lean healthy

- dogs. *Pesquisa Veterinaria Brasileira*, 40(4), 300–305.
<https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-6245>
- Jericó, M. M., de Chiquito, F. C., Kajihara, K., Antonio, M., Moreira, B., Gonzales, R., Machado, F. L. A., Nunes, V. S., Catanozi, S., & Nakandakare, E. R. (2009). Chromatographic analysis of lipid fractions in healthy dogs and dogs with obesity or hyperadrenocorticism. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 21(2), 203–207. <https://doi.org/10.1177/104063870902100204>
- Jericó, M. M., Neto, J. P. de A., & Kogika, M. M. (2015). Tratado de Medicina Interna de Cães e Gatos. In *Roca* (Issue ثقى ثقفنقى).
- Jeusette, I. C., Detilleux, J., Shibata, H., Saito, M., Honjoh, T., Delobel, A., Istasse, L., & Diez, M. (2005). Effects of chronic obesity and weight loss on plasma ghrelin and leptin concentrations in dogs. *Research in Veterinary Science*, 79(2), 169–175.
<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2004.11.012>
- Jeusette, I. C., Lhoest, E. T., Istasse, L. P., & Diez, M. O. (2005). Influence of obesity on plasma lipid and lipoprotein concentrations in dogs. *AJVR*, 66(1), 81–86.
- Kaneko, J. J., Harvey, J. J., & Bruss, M. L. (2008). Clinical Biochemistry of Domestic Animals. In *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-370491-7.X0001-3>
- Kawasumi, K., Kashiwado, N., Okada, Y., Sawamura, M., Sasaki, Y., Iwazaki, E., Mori, N., Yamamoto, I., & Arai, T. (2014). Age effects on plasma cholesterol and triglyceride profiles and metabolite concentrations in dogs. *BMC Veterinary Research*, 10. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-10-57>
- Khandwala, H. M., Mccutcheon, I. E., Flyvbjerg, A., & Friend, K. E. (2000). *The Effects of Insulin-Like Growth Factors on Tumorigenesis and Neoplastic Growth*.
<https://academic.oup.com/edrv/article/21/3/215/2423761>
- Kleine, S., Gogal, R., Krunkosky, T., Sanderson, S., George, C., Norton, M., & Budsberg, S. (2020). Serum and synovial fluid resistin do not correlate with body condition score or osteoarthritis status in dogs. *Osteoarthritis and Cartilage*, 28, S132–S133. <https://doi.org/10.1016/J.JOCA.2020.02.219>
- Klop, B., Willem, J., Elte, F., & Cabezas, M. C. (2013). Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. *Nutrients*, 5, 1218–1240.
<https://doi.org/10.3390/nu5041218>
- Kolodziejcki, P. A., Pruszyńska-Oszmałek, E., Nowak, T., Lukomska, A., Sassek, M., Włodarek, J., Nogowski, L., Cieslak, A., & Nowak, K. W. (2021). Serum spexin

- concentration, body condition score and markers of obesity in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(1), 397–404. <https://doi.org/10.1111/jvim.16019>
- Kotz, C., Nixon, J., Butterick, T., Perez-Leighton, C., Teske, J., & Billington, C. (2012). Brain orexin promotes obesity resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1264(1), 72–86. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06585.x>
- Kuryszko, J., Slawta, P., & Sapikowski, G. (2016). *Secretory function of adipose tissue* (pp. 441–446).
- Lauby-Secretan, B., Scoccianti, C., Loomis, D., Grosse, Y., Bianchini, F., & Straif, K. (2016). Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. *New England Journal of Medicine*, 375(8), 794–798. <https://doi.org/10.1056/NEJMSR1606602>
- Lazar, M. A. (2007). Resistin- and obesity-associated metabolic diseases. *Hormone and Metabolic Research*, 39(10), 710–716. <https://doi.org/10.1055/s-2007-985897>
- Lee, S. H., Kim, J. W., Lee, B. C., & Oh, H. J. (2020). Age-specific variations in hematological and biochemical parameters in middle- and large-sized of dogs. *Journal of Veterinary Science*, 21(1). <https://doi.org/10.4142/JVS.2020.21.E7>
- Lee, S. H., Lim, S. J., Park, H. J., & Song, K. H. (2014). Leptin, adiponectin levels, and thyroid hormones in normal and obese dogs. *Korean Journal of Veterinary Research*, 54(3), 165–169. <https://doi.org/10.14405/kjvr.20143.165>
- Lim, H. Y., Im, K. S., Kim, N. H., Kim, H. W., Shin, J. I., Yhee, J. Y., & Sur, J. H. (2015). Effects of Obesity and Obesity-Related Molecules on Canine Mammary Gland Tumors. *Veterinary Pathology*, 52(6), 1045–1051. <https://doi.org/10.1177/0300985815579994>
- Lund, E. M., Armstrong, P. J., Kirk, C. A., & Klausner, J. S. (2006). Prevalence and Risk Factors for Obesity in Adult Dogs from Private US Veterinary Practices. *Intern J Appl Res Vet Med*, 4(2), 177–186.
- Mao, J., Xia, Z., Chen, J., & Yu, J. (2013). Prevalence and risk factors for canine obesity surveyed in veterinary practices in Beijing, China. *Preventive Veterinary Medicine*, 112(3–4), 438–442. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2013.08.012>
- Mărginean, C. O., Meliț, L. E., Huțanu, A., Ghiga, D. V., & Săsăran, M. O. (2020). The adipokines and inflammatory status in the era of pediatric obesity. *Cytokine*, 126(August 2019), 4–9. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154925>

- Marques-Lopes, I., Marti, A., Moreno-Aliaga, M. J., & Martínez, A. (2004). Genetics of obesity. *Revista de Nutricao*, 17(3), 327–338. <https://doi.org/10.1590/s1415-52732004000300006>
- Marrodán, M. D., Martínez-Álvarez, J. R., de Espinosa, M. G. M., López-Ejeda, N., Cabañas, M. D., & Prado, C. (2013). Precisión diagnóstica del índice cintura-talla para la identificación del sobrepeso y de la obesidad infantil. *Medicina Clinica*, 140(7), 296–301. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2012.01.032>
- Meex, R. C., Blaak, E. E., van Loon, L. J., & Ruth Meex, C. C. (2019). *Lipotoxicity plays a key role in the development of both insulin resistance and muscle atrophy in patients with type 2 diabetes*. <https://doi.org/10.1111/obr.12862>
- Megha, K., Narayana Swamy, M., Ranganath, L., Rao, S., Shridhar, N. B., Veena, M. P., & Ramesh, P. T. (2018). Thyroid hormones and lipid profile in Labrador Retriever male dogs. *Indian Journal of Animal Research*, 52(5), 674–677. <https://doi.org/10.18805/ijar.v0iOF.8494>
- Milić, S., Lulić, D., & Štimac, D. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations. *J Gastroenterol*, 20(28). <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9330>
- Montoya, J. A., Morris, P. J., Bautista, I., Juste, M. C., Suarez, L., Peña, C., Hackett, R. M., & Rawlings, J. (2006). Hypertension: A risk factor associated with weight status in dogs. *Journal of Nutrition*, 136(7). <https://doi.org/10.1093/jn/136.7.2011s>
- Montoya-Alonso, J. A., Bautista-Castaño, I., Peña, C., Suárez, L., Juste, M. C., & Tvarijonaviciute, A. (2017). Prevalence of canine obesity, obesity-related metabolic dysfunction, and relationship with owner obesity in an obesogenic region of Spain. *Frontiers in Veterinary Science*, 4(APR), 2–5. <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00059>
- Muñoz-Prieto, A., Cerón, J. J., Martínez-Subiela, S., Mrljak, V., & Tvarijonaviciute, A. (2020). A systematic review and meta-analysis of serum adiponectin measurements in the framework of dog obesity. *Animals*, 10(9), 1–15. <https://doi.org/10.3390/ani10091650>
- Muñoz-Prieto, A., Martínez-Subiela, S., Caldin, M., Cerón, J. J., & Tvarijonaviciute, A. (2020). Use of proteases for the evaluation of the different adiponectin isoforms in the dog. *Domestic Animal Endocrinology*, 70, 106380. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2019.07.008>
- Muñoz-Prieto, A., Nielsen, L. R., Dąbrowski, R., Bjørnvad, C. R., Söder, J., Lamy, E., Monkeviciene, I., Ljubić, B. B., Vasiiu, I., Savic, S., Busato, F., Yilmaz, Z., Bravo-

- Cantero, A. F., Öhlund, M., Lucena, S., Zelvyte, R., Aladrović, J., Lopez-Jornet, P., Caldin, M., ... Tvarijonavičiute, A. (2018). European dog owner perceptions of obesity and factors associated with human and canine obesity. *Scientific Reports*, 8(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31532-0>
- Nassar de Marchi, P., Chalfun Guimarães-Okamoto, P. T., Melchert, A., Antunes Ribeiro, J. F., Yamauti dos Santos, T. H., & de Araújo Machado, L. H. (2016). Síndrome metabólica: Relação entre obesidade, resistência insulínica e hipertensão arterial sistêmica nos pequenos animais. *Veterinaria e Zootecnia*, 23(2), 184–191.
- Negrão, A. B., & Licinio, J. (2000). Leptina: o diálogo entre adipócitos e neurônios. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 44(3), 205–214. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302000000300004>
- Nelson, R. W., & Couto, C. G. (2010). *Small Animal Internal Medicine* (4th ed.). Elsevier.
- Nimptsch, K., Konigorski, S., & Pischon, T. (2019). Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 92, 61–70. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.12.006>
- Nobuko, M., Hiroshi, T., Yuki, O., Ichiro, Y., & Toshiro, A. (2013). A Comparison of Metabolic Parameters Between Obese and Non-obese Healthy Domestic Dogs in Japan. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*, 8(7), 863–873. www.academicjournals.com
- Orpet, H., & Welsh, P. (2011). *Handbook of veterinary nursing* (2nd ed.). Blackwell.
- Ortemberg, L., Castillo, V. A., Duchene, A., & Cabrera, M. F. (2011). Esteatosis y cirrosis hepática asociadas a resistencia insulínica en un Bull terrier. *REDVET*, 12(9), 1–7.
- Osorio, J. H., Suárez, Y. J., & Pérez, J. E. (2013). COMPARACIÓN DE DOS MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE COLESTEROL HDL EN CANINOS. *Biosalud*, 12(2), 60–65.
- Osorio, J. H., Yirli, I., Suárez, J., & Pérez, J. E. (2012). Estudio del perfil lipídico canino por edad y sexo. *Rev. Med. Vet.*, 23, 65–72.
- Palatucci, A. T., Piantedosi, D., Rubino, V., Giovazzino, A., Guccione, J., Pernice, V., Ruggiero, G., Cortese, L., & Terrazzano, G. (2018). Circulating regulatory T cells (Treg), leptin and induction of proinflammatory activity in obese Labrador Retriever

- dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 202(June), 122–129.
<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2018.07.004>
- Parameswaran, K., Todd, D. C., & Soth, M. (2006). Altered respiratory physiology in obesity. *Canadian Respiratory Journal*, 13(4), 203–210.
<https://doi.org/10.1155/2006/834786>
- Park, H. J., Lee, S. E., Kim, H. B., Isaacson, R. E., Seo, K. W., & Song, K. H. (2015). Association of Obesity with Serum Leptin, Adiponectin, and Serotonin and Gut Microflora in Beagle Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(1), 43–50.
<https://doi.org/10.1111/jvim.12455>
- Park, H. J., Lee, S. E., Oh, J. H., Seo, K. W., & Song, K. H. (2014). Leptin, adiponectin and serotonin levels in lean and obese dogs. *BMC Veterinary Research*, 10.
<https://doi.org/10.1186/1746-6148-10-113>
- Patel, L., Buckels, A. C., Kinghorn, I. J., Murdock, P. R., Holbrook, J. D., Plumpton, C., Macphee, C. H., & Smith, S. A. (2003). Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPARc activators q. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 300, 472–476.
www.elsevier.com/locate/ybbrc
- Peña, C., Suárez, L., Bautista, I., Montoya, J. A., & Juste, M. C. (2008). Relationship between analytic values and canine obesity. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 92(3), 324–325. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2007.00786.x>
- Pérez-Sánchez, A. P., Del-Angel-Caraza, J., Quijano-Hernández, I. A., & Barbosa-Mireles, M. A. (2015). Obesity-hypertension and its relation to other diseases in dogs. *Veterinary Research Communications*, 39(1), 45–51.
<https://doi.org/10.1007/s11259-015-9630-9>
- Pessina, P., Barcia, M., Jericó, M., & Castillo, V. (2014). Variaciones fisiológicas, en el Ovejero Alemán, de los parámetros metabólicos y endocrinos más frecuentemente utilizados en el diagnóstico de hipotiroidismo canino. *Veterinaria*, 50(193), 76–84.
- Petersen, M. C., & Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*, 98, 2133–2223. <https://doi.org/10.1152/physrev>
- Piantedosi, D., di Loria, A., Guccione, J., de Rosa, A., Fabbri, S., Cortese, L., Carta, S., & Ciaramella, P. (2016). Serum biochemistry profile, inflammatory cytokines, adipokines and cardiovascular findings in obese dogs. *Veterinary Journal*, 216, 72–78. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.07.002>

- Pi-Sunyer, X. (2009). The medical risks of obesity. *Postgraduate Medicine*, 121(6), 21–33. <https://doi.org/10.3810/PGM.2009.11.2074>
- Pongkan, W., Jitnapakarn, W., Phetnoi, W., Punyapornwithaya, V., & Boonyapakorn, C. (2020). Obesity-induced heart rate variability impairment and decreased systolic function in obese male dogs. *Animals*, 10(8). <https://doi.org/10.3390/ani10081383>
- Radin, M. J., Sharkey, L. C., & Holycross, B. J. (2009). Adipokines: A review of biological and analytical principles and an update in dogs, cats, and horses. *Veterinary Clinical Pathology*, 38(2), 136–156. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2009.00133.x>
- Rae, L. S., Vankan, D. M., Rand, J. S., Flickinger, E. A., & Ward, L. C. (2016). Measuring body composition in dogs using multifrequency bioelectrical impedance analysis and dual energy X-ray absorptiometry. *Veterinary Journal*, 212, 65–70. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.04.007>
- Rak, A., Mellouk, N., Froment, P., & Dupont, J. (2017). Adiponectin and resistin: Potential metabolic signals affecting hypothalamo-pituitary gonadal axis in females and males of different species. *Reproduction*, 153(6), R215–R226. <https://doi.org/10.1530/REP-17-0002>
- Raldine Blanchard, G., Nguyen, P., Gayet, C., Leriche, I., Siliart, B., & Paragon, B.-M. (2004). Rapid Weight Loss with a High-Protein Low-Energy Diet Allows the Recovery of Ideal Body Composition and Insulin Sensitivity in Obese Dogs. *J. Nutr.*, 134, 2184S-2150S. <https://academic.oup.com/jn/article/134/8/2148S/4688901>
- Ramos, J. R., & Castillo, V. (2020). Evaluation of insulin resistance in overweight and obese dogs. *International Journal of Veterinary Science and Research*, 6(1), 058–063. <https://doi.org/10.17352/ijvsr.000055>
- Ricci, R., & Bevilacqua, F. (2012). The potential role of leptin and adiponectin in obesity: A comparative review. *Veterinary Journal*, 191(3), 292–298. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.04.009>
- Safadi, D. M., Falbo, M. K., Sandini, I. E., & Stremel, H. F. (2021). Preventive blood evaluation in obese dogs (*Canis lupus familiares*). *Acta Veterinaria Brasilica*, 15(1), 41–45. <https://doi.org/10.21708/AVB.2021.15.1.9374>
- Sallander, M., Hagberg, M., Hedhammar, T., Rundgren, M., & Lindberg, J. E. (2010). Energy-intake and activity risk factors for owner-perceived obesity in a defined population of Swedish dogs. *Preventive Veterinary Medicine*, 96(1–2), 132–141. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2010.05.004>

- Santarossa, A., Parr, J. M., & Verbrugge, A. (2018). Assessment of canine and feline body composition by veterinary health care teams in Ontario, Canada. *Canadian Veterinary Journal*, *59*(12), 1280–1286.
- Schmidli, M. R., Fuhrer, B., Kurt, N., Senn, D., Drögemüller, M., Rytz, U., Spreng, D. E., & Forterre, S. (2018). Inflammatory pattern of the infrapatellar fat pad in dogs with canine cruciate ligament disease. *BMC Veterinary Research*, *14*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1488-y>
- Silva, S. F., Brito, A. K. F. de, Freire, B. A. A., Sousa, L. M. de, & Pereira, I. M. (2017). Obesidade canina: Revisão. *Pubvet*, *11*(4), 371–380. <https://doi.org/10.22256/pubvet.v11n4.371-380>
- Simpson, M., Albright, S., Wolfe, B., Searfoss, E., Street, K., Diehl, K., & Page, R. (2019). Age at gonadectomy and risk of overweight/ obesity and orthopedic injury in a cohort of Golden Retrievers. *PLoS ONE*, *14*(7), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209131>
- Sinc, C. A., & Weinstein, N. M. (2012). *Practical Veterinary Urinalysis* (1st ed.). Blackwell.
- Spielman, L. J., Little, J. P., & Klegeris, A. (2014). Inflammation and insulin/IGF-1 resistance as the possible link between obesity and neurodegeneration. In *Journal of Neuroimmunology* (Vol. 273, Issues 1–2, pp. 8–21). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2014.06.004>
- Streeter, R., Struble, A., Mann, S., bauer, john, Nydam, D., Todhunter, R., Castelhana, M., Cummings, B., & Wakshlag, J. (2015). The associations between serum adiponectin, leptin, C-reactive protein, insulin, and serum long-chain omega-3 fatty acids in Labrador Retrievers. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, *103*. <https://doi.org/10.2147/vmrr.s60478>
- Switonski, M., & Mankowska, M. (2013). Dog obesity - The need for identifying predisposing genetic markers. *Research in Veterinary Science*, *95*(3), 831–836. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2013.08.015>
- Thengchaisri, N., Theerapun, W., Kaewmokul, S., & Sastravaha, A. (2014). Abdominal obesity is associated with heart disease in dogs. *BMC Veterinary Research*, *10*. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-10-131>
- Tobar, A., Ori, Y., Benchetrit, S., Milo, G., Herman-Edelstein, M., Zingerman, B., Lev, N., Gafer, U., & Chagnac, A. (2013). *Proximal Tubular Hypertrophy and Enlarged Glomerular and Proximal Tubular Urinary Space in Obese Subjects with Proteinuria*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075547>

- Tropf, M., Nelson, O. L., Lee, P. M., & Weng, H. Y. (2017). Cardiac and Metabolic Variables in Obese Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(4), 1000–1007. <https://doi.org/10.1111/jvim.14775>
- Tvarijonaviciute, A., Barić-Rafaj, R., Horvatic, A., Muñoz-Prieto, A., Guillemin, N., Lamy, E., Tumpa, A., Ceron, J. J., Martinez-Subiela, S., & Mrljak, V. (2019). Identification of changes in serum analytes and possible metabolic pathways associated with canine obesity-related metabolic dysfunction. *Veterinary Journal*, 244, 51–59. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.12.006>
- Tvarijonaviciute, A., Ceron, J. J., de Torre, C., Ljubić, B. B., Holden, S. L., Queau, Y., Morris, P. J., Pastor, J., & German, A. J. (2016). Obese dogs with and without obesity-related metabolic dysfunction - a proteomic approach. *BMC Veterinary Research*, 12(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0839-9>
- Tvarijonaviciute, A., Ceron, J. J., Holden, S. L., Biourge, V., Morris, P. J., & German, A. J. (2013). Effect of Weight Loss in Obese Dogs on Indicators of Renal Function or Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(1), 31–38. <https://doi.org/10.1111/jvim.12029>
- Tvarijonaviciute, A., Ceron, J. J., Holden, S. L., Cuthbertson, D. J., Biourge, V., Morris, P. J., & German, A. J. (2012). Obesity-related metabolic dysfunction in dogs: a comparison with human metabolic syndrome. *BMC Veterinary Research*, 8. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-8-147>
- Tvarijonaviciute, A., Martinez-Subiela, S., & Madrigal, J. (2008). Métodos para medir el grado de la obesidad en perros: entre la física y la bioquímica. *An. Vet. (Murcia)*, 24, 17–30.
- Tvarijonaviciute, A., Tecles, F., Carillo, J. M., Rubio, M., & Ceron, J. J. (2010). Serum insulin-like growth factor-1 measurements in dogs: Performance characteristics of an automated assay and study of some sources of variation.
- Usui, S., Yasuda, H., & Koketsu, Y. (2015). Lipoprotein cholesterol and triglyceride concentrations associated with dog body condition score; effect of recommended fasting duration on sample concentrations in Japanese private clinics. *J. Vet. Med. Sci*, 77(9), 1063–1069. <https://doi.org/10.1292/jvms.15-0032>
- van de Velde, H., Janssens, G. P. J., Rochus, K., Duchateau, L., Scharek-Tedin, L., Zentek, J., Nguyen, P., Cox, E., Buyse, J., Biourge, V., & Hesta, M. (2013). Proliferation capacity of T-lymphocytes is affected transiently after a long-term weight gain in Beagle dogs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 152(3–4), 237–244. <https://doi.org/10.1016/J.VETIMM.2012.12.011>

- Veiga, A. P. M., Price, C. A., de Oliveira, S. T., dos Santos, A. P., Campos, R., Barbosa, P. R., & González, F. H. D. (2008). Association of canine obesity with reduced serum levels of C-reactive protein. *J Vet Diagn Invest*, *20*, 224–228.
- Verkest, K. R. (2014). Is the metabolic syndrome a useful clinical concept in dogs? A review of the evidence. *Veterinary Journal*, *199*(1), 24–30.
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.09.057>
- Verkest, K. R., & Bjornvad, C. R. (2012). Understanding adiponectin in dogs and cats: A work in progress. *Veterinary Journal*, *193*(1), 4–5.
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.05.004>
- Verkest, K. R., Fleeman, L. M., Morton, J. M., Ishioka, K., & Rand, J. S. (2011). Compensation for obesity-induced insulin resistance in dogs: Assessment of the effects of leptin, adiponectin, and glucagon-like peptide-1 using path analysis. *Domestic Animal Endocrinology*, *41*(1), 24–34.
<https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2011.02.001>
- Verkest, K. R., Rand, J. S., Fleeman, L. M., & Morton, J. M. (2012). Spontaneously obese dogs exhibit greater postprandial glucose, triglyceride, and insulin concentrations than lean dogs. *Domestic Animal Endocrinology*, *42*(2), 103–112.
<https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2011.10.002>
- Verkest, K. R., Rand, J. S., Fleeman, L. M., Morton, J. M., Richards, A. A., Rose, F. J., & Whitehead, J. P. (2011). Distinct adiponectin profiles might contribute to differences in susceptibility to type 2 diabetes in dogs and humans. *Domestic Animal Endocrinology*, *41*(2), 67–73.
<https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2011.03.003>
- Verkest, K. R., Rose, F. J., Fleeman, L. M., Rand, J. S., Morton, J. M., Richards, A. A., Ishioka, K., & Whitehead, J. P. (2011). Adiposity and adiponectin in dogs: Investigation of causes of discrepant results between two studies. *Domestic Animal Endocrinology*, *41*(1), 35–41. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2011.03.004>
- Vieira, A. B., Restrepo, M. A., Auzenne, D., Molina, K., O'Sullivan, M., Machado, M. V., & Cavanaugh, S. M. (2022). Mild to moderate overweight in dogs: is there an impact on routine hematological and biochemical profiles, echocardiographic parameters and cardiac autonomic modulation? *Veterinary Research Communications*. <https://doi.org/10.1007/s11259-021-09880-6>
- Vitger, A. D., Stallknecht, B. M., Miles, J. E., Hansen, S. L., Vegge, A., & Bjørnvad, C. R. (2017). Immunometabolic parameters in overweight dogs during weight loss with

- or without an exercise program. *Domestic Animal Endocrinology*, 59, 58–66.
<https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2016.10.007>
- Vives Corrons, J. L., & Aguilar Bascompte, J. L. (2014). *Manual de técnicas de laboratorio en hematología* (4th ed.). Elsevier.
- Vuong, J., Qiu, Y., La, M., Clarke, G., Swinkels, D. W., & Cembrowski, G. (2014). Reference intervals of complete blood count constituents are highly correlated to waist circumference: Should obese patients have their own “normal values?” *American Journal of Hematology*, 89(7), 671–677.
<https://doi.org/10.1002/ajh.23713>
- Wakshlag, J. J., Struble, A. M., Levine, C. B., Bushey, J. J., Laflamme, D. P., & Long, G. M. (2011). The effects of weight loss on adipokines and markers of inflammation in dogs. *The British Journal of Nutrition*, 106 Suppl, 11–14.
<https://doi.org/10.1017/s0007114511000560>
- Ward, E. (2018). 2018 — Association for Pet Obesity Prevention.
<https://petobesityprevention.org/2018>
- Weiss, D. J., & Wardrop, K. J. (2010). *Schalm’s Veterinary Hematology* (6th ed.). Blackwell Publishing Ltd.
- Willard, M. D., & Tvedten, H. (2003). Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods. In *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods*.
<https://doi.org/10.1016/B0-7216-8903-5/X5001-0>
- Zanghi, B. M., Cupp, C. J., Pan, Y., Tissot-favre, D. G., Milgram, N. W., Nagy, T. R., & Dobson, H. (2013). Noninvasive measurements of body composition and body water via quantitative magnetic resonance, deuterium water, and dual-energy x-ray absorptiometry in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 74(5), 721–732.
<https://doi.org/10.2460/ajvr.74.5.733>
- Zoran, D. L. (2010). Obesity in Dogs and Cats: A Metabolic and Endocrine Disorder. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 40(2), 221–239.
<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2009.10.009>

ANEXO 1: Valores de referencia para hematología utilizados en el Laboratorio de Análisis Clínicos de Facultad de Veterinaria, UdelaR.

	Intervalo de referencia
<i>RBC x10¹² (n°/L)</i>	5.5-8.5
<i>Hgb (g/dl)</i>	12-18
<i>HTC (%)</i>	37-55
<i>VCM (fl)</i>	60-77
<i>HCM (pg)</i>	19.2-24.5
<i>CHCM (g/dl)</i>	31.9-35.9
<i>PLT x10⁹ (n°/L)</i>	200-900
<i>WBC (n°/μl)</i>	6000-17000
<i>Neutrófilos (n°/μl)</i>	3000-11400
<i>Linfocitos (n°/μl)</i>	1000-4800
<i>Monocitos (n°/μl)</i>	150-1350
<i>Eosinófilos (n°/μl)</i>	100-750
<i>Basófilos (n°/μl)</i>	0
<i>Neutrófilos (%)</i>	60-77
<i>Linfocitos (%)</i>	12-30
<i>Monocitos (%)</i>	3-10
<i>Eosinófilos (%)</i>	2-10
<i>Basófilos (%)</i>	0

Tabla adaptada de valores proporcionados por Oregon State University (OSU). LIR: Límite inferior de referencia, LSR: Límite superior de referencia.

ANEXO 2: Valores de referencia para bioquímica sanguínea utilizados en el Laboratorio de Análisis Clínicos de Facultad de Veterinaria, UdelaR.

	Intervalo de referencia
Albúmina (g/dl)	3.1-4.2
Proteínas totales (g/dl)	5.4-7.6
AST (U/l)	14-51
ALT (U/l)	20-98
FAS (U/l)	17-111
Colesterol (mg/dl)	150-275
Triglicéridos (mg/dl)	30-200
Bilirrubina total (mg/dl)	0.0-0.5
Urea (mg/dl)	21.42-64.28
Creatinina (mg/dl)	1.0-2.0
Glicemia (mg/dl)	64-123

ALT: Alanin-aminotransferasa, AST: Aspartato-aminotransferasa, FAS: Fosfatasa alcalina sérica.