

UNIVERSIDAD DE PANAMA
VICERRECTORIA DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA



**EVALUACION DE LA RESISTENCIA INSULINICA EN PACIENTES CANINOS
CON SOBREPESO Y OBESOS**

JULIO ROGELIO RAMOS SAAVEDRA
8-811-127

TESIS PRESENTADA COMO UNO DE LOS REQUISITOS PARA OPTAR AL
GRADO DE
MAESTRIA EN CLINICA Y CIRUGIA DE CANINOS Y FELINOS

Panama 2017

INDICE GENERAL

DEDICATORIAS	4
AGRADECIMIENTOS	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
INDICE DE CUADROS	8
INDICE DE GRAFICOS	9
INTRODUCCION	10
CAPITULO I EL PROBLEMA	13
1 1 Antecedentes	14
1 2 Planteamiento del problema	15
1 3 Justificacion	15
1 4 Objetivos	16
1 4 1 Objetivos generales	16
1 4 2 Objetivos especificos	16
1 5 Alcance delimitacion limitaciones	16
1 5 1 Alcance	16
1 5 2 Delimitacion	17
1 5 3 Limitaciones	17
1 6 Hipotesis de trabajo	17
CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO	18
CAPITULO III ASPECTOS METODOLÓGICOS	25
3 Materiales y metodos	26
3 1 Protocolo y diseño	26
3 1 1 Tipo de investigacion	26
3 1 2 Poblacion en estudio	26
3 1 3 Calculo del indice de masa corporal	27
3 1 4 Estudios bioquimicos en sangre	27
3 1 5 Metodologia estadistica	28

3 1 6 Etica	28
3 2 Fuentes de informacion	28
CAPITULO IV RESULTADOS Y DISCUSION	30
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	45
BIBLIOGRAFIA	47

DEDICATORIAS

A mi padre Victor mi madre Esther y mi hermano Victor

AGRADECIMIENTOS

De manera especial al Dr Victor Castillo profesor adjunto de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Buenos Aires por dirigir el trabajo de tesis por siempre brindarme su apoyo incondicional y educarme en el campo de la endocrinología veterinaria

A la Dra Nacarí Jaramillo decana de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de Panama por siempre motivarme en la superacion academica y creer en mí

Al Dr Carlos Moran ex decano de la Facultad de Medicina Veterinaria y la Dra Alicia Torres ex directora de Investigacion y Posgrado de la Facultad de Medicina Veterinaria quienes siempre me han brindado su apoyo sobre todo durante este proceso academico y me permitieron cursar esta maestria

A la Dra Raquel Alvarez al Dr Andrés Contreras y todo el equipo de la Clinica Veterinaria PetClub por colaborar en el desarrollo de este trabajo

A Eliecer Abrego por su apoyo incondicional siendo parte importante de este proyecto

A mi familia y amigos por el apoyo emocional y afectivo pieza vital para lograr cualquier meta

A Dios por darme la vida

RESUMEN

La prevalencia de obesidad en perros ha ido en aumento en la última década al ser la forma más común de malnutrición y en consecuencia ha incrementado la aparición de disfunciones metabólicas en esta especie. El propósito de este trabajo fue comparar perfiles bioquímicos y endocrinos relacionados a la resistencia insulínica entre pacientes caninos normopeso y obesos y así encontrar similitudes con el síndrome plurimetabólico del humano. Se estudiaron un total de 20 perros divididos en dos grupos (normopeso y obesos) de 10 de perros cada uno evaluándose índice de masa corporal, HOMA_{IR}, insulinemia, glucemia, colesterol, triglicéridos, cHDL, cLDL, cortisol, T4total y T4libre. Los resultados mostraron elevaciones significativas en IMC, HOMA_{IR}, insulina, glucosa, colesterol, cHDL, triglicéridos y cortisol en los pacientes obesos comprobando que estos presentan síndrome metabólico.

Palabras clave: obesidad, resistencia insulínica, síndrome metabólico, perro.

ABSTRACT

Prevalence of obesity in dogs has been increasing in the last decade being the most common form of malnutrition and consequently has increased the appearance of metabolic diseases in this species. The objective of this study is to compare biochemical and endocrine profiles related to insulin resistance between lean and obese canine patients and to find similarities with the human metabolic syndrome. A total of 20 dogs were divided into two groups (lean and obese) of 10 dogs each evaluating body mass index, HOMA_{IR}, insulin, glucose, cholesterol, triglycerides, HDLc, LDLc, cortisol, T4total and free T4. The results showed significant increase in BMI, HOMA_{IR}, insulin, glucose, cholesterol, HDLc, triglycerides and cortisol in obese patients, proving that metabolic syndrome exists in dogs.

Key words: obesity, insulin resistance, metabolic syndrome, dog

INDICE DE TABLAS

Tabla No 1	
Interpretacion del indice corporal visual en perros	20
Tabla No 2	
Rangos etarios de los pacientes evaluados	32
Tabla No 3	
Razas caninas de los pacientes evaluados	32
Tabla No 4	
Correlacion de la condicion corporal visual vs el resto de las variables	39

INDICE DE GRAFICOS

Grafico No 1	
Sexo y estado reproductivo de la poblacion en estudio	31
Grafico No 2	
Comparacion del IMC en ambos grupos	33
Grafico No 3	
Comparacion de concentracion de glucosa en sangre entre ambos grupos	34
Grafico No 4	
Insulinemia comparada para ambos grupos	35
Grafico No 5	
Comparacion del Índice HOMA _{IR} para ambos grupos	35
Grafico No 6	
Comparacion de colesterol total y sus fracciones HDL y LDL para los grupos normopeso y obesos	36
Grafico No 7	
Comparacion de trigliceridos para los grupos normopeso y obesos	37
Grafico No 8	
Comparacion del cortisol sanguineo para ambos grupos	38
Grafico No 9	
Comparacion de las hormonas tiroideas T4 total y T4 libre para ambos grupos	38

INTRODUCCIÓN

La obesidad es la forma mas comun de malnutricion de ocurrencia en perros y es definida como un incremento superior al 15% del peso corporal optimo debido a la acumulacion de tejido adiposo (Mawby y col 2004) Se debe a un desbalance entre el aporte energetico y su gasto con el aporte superando el gasto Existen factores predisponentes como castracion sedentarismo dietas altas en grasas mascotas de vida dentro de casa y enfermedades endocrinas como hipotiroidismo (Laflamme 2006) La prevalencia de esta ha ido en aumento en los últimos años en animales de compañía con 30 a 40% de perros mascotas en sobrepeso y de 5 a 20% son obesos y de manera consecuente aumentando la ocurrencia de enfermedades metabolicas como dislipemias y resistencia insulinica o intolerancia a la glucosa (Veiga y col 2008 Witzel y col 2014)

Los Individuos obesos presentan alteraciones en concentraciones de glucosa en ayuno insulina cortisol lipidos y lipoproteinas como elevacion de colesterol y trigliceridos asi como tambien incremento de las lipoproteinas transportadoras de colesterol cVLDL (lipoproteina de muy baja densidad por sus siglas en ingles) cLDL (lipoproteinas de baja densidad por sus siglas en ingles) con disminucion de las concentraciones de cHDL (lipoproteina de alta densidad por sus siglas en inglés) (Jordan y col 2008 Verkesta y col 2011 Abraham y col 2013) Al igual que en los seres humanos la obesidad en perros y gatos se asocia con una variedad de disfunciones metabolicas Un ejemplo muy estudiado es la resistencia a la insulina junto con un mayor riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 La resistencia a la insulina inducida por la obesidad esta aumentando en los gatos junto con el aumento diabetes mellitus de tipo 2 en gatos en los ultimos 10 años En perros sin embargo la intolerancia a la glucosa sub clinica y la resistencia a la insulina a menudo se presentan sin signos manifiestos de diabetes mellitus (Zoran 2010)

El termino resistencia insulinica connota resistencia a los efectos de la insulina en la captacion de glucosa metabolismo o almacenamiento En obesidad se manifiesta por un transporte disminuido de glucosa estimulado por insulina (Kahn y Flier 2000) Para compensar esta resistencia mas insulina debe ser secretada no estando claro como se incrementa Mediadores posibles de este fenomeno son glucosa y algunas hormonas como el cortisol que en humanos obesos tiende a encontrarse incrementada su concentracion plasmatica y urinaria (Verkest y col 2011 Abraham y col 2013)

Una forma que se ha descrito para evaluar el estado de sensibilidad a la insulina en pacientes tanto humanos como caninos es el indice $HOMA_{IR}$ (*Modelo de evaluacion homeostatico para resistencia insulinica* por sus siglas en ingles) el cual relaciona concentraciones de glucosa e insulina en ayuno para determinar el grado de resistencia insulinica del paciente aceptandose valores de corte menores a 2.5 como normales (Matthews y col 1985 Buccini y col 2008 Verkest y col 2010) Al igual que en el humano perros obesos muestran elevacion en $HOMA_{IR}$ indicando disminucion en la sensibilidad a la insulina en estos pacientes (Mannucci y col 2000 German y col 2009 Verkest y col 2010)

En este trabajo de tesis se comparo entre dos grupos un grupo con perros normopeso y otro grupo con perro obesos y en sobrepeso parametros metabolicos relacionados a la resistencia insulinica como son glucemia en ayuno insulinemia indice $HOMA_{IR}$ colesterol trigliceridos cHDL cLDL cortisol y hormonas tiroideas (T4 total y T4 libre) permitiendose establecer relaciones entre la obesidad y la resistencia insulinica reconociendo medidas preventivas y terapeuticas ante esta disfuncion metabolica

Esta tesis esta estructurada en cuatro capitulos El capitulo I se refiere al problema investigado incluyendose antecedentes el planteamiento del mismo justificacion objetivos alcance delimitacion limitaciones y la hipotesis de estudio En el capitulo II el marco teorico aborda a profundidad los conceptos relacionados a la obesidad resistencia insulinica y sindrome metabolico mencionando posibles causas y consecuencias para la salud del paciente El capitulo III describe los

aspectos metodológicos de la investigación y el capítulo IV detalla los resultados de esta investigación y la discusión de los mismos. Termina este trabajo con las conclusiones de este estudio, las recomendaciones que surgen en consecuencia de lo descrito, además de las referencias bibliográficas utilizadas para su elaboración.



CAPÍTULO I
EL PROBLEMA

CAPITULO I

EL PROBLEMA

1.1 Antecedentes

La asociación entre la obesidad con la diabetes tipo 2 se ha establecido hace ya tiempo siendo el principal detonante de este vínculo la capacidad de la obesidad para generar resistencia insulínica (Hartz y col 1983 Tuomilehto y col 2001) La resistencia a la insulina es un aspecto esencial en la etiología de la diabetes tipo 2 y que también se relaciona con muchas otras secuelas fisiopatológicas incluyendo hipertensión e hiperlipidemia A este síndrome el cual incluye estos trastornos metabólicos se le ha denominado Síndrome Plurimetabólico o Síndrome X (Grundy y col 2004 Alberti y col 2005 Eckel y col 2005)

Muchos detalles de los mecanismos por los cuales el aumento en masa del tejido adiposo causa resistencia a la insulina permanecen desconocidos sin embargo en los últimos años han surgido diversas investigaciones en humanos que han permitido mejorar nuestra comprensión de lo que ahora se puede denominar como eje adipo-insulínico (Kahn y col 2000)

Sin embargo en caninos la historia es un poco diferente No existen muchos estudios referentes a estos cambios fisiopatológicos y los que existen explican los resultados en maneras diversas Tvarijonaviciute y col en 2012 hace la comparación entre el Síndrome Plurimetabólico en humanos con pacientes caninos en los que lo llama Disfunción Metabólica Asociada a la Obesidad encontrando similitudes entre ambos German (2009) y col concuerda con las similitudes entre perros obesos y humanos mientras Verkest y col (2010) las aborda como un proceso adaptativo

1.2 Planteamiento del problema

En humanos desde hace ya algunas décadas se ha descrito a la obesidad como una enfermedad de origen endocrino la cual genera un síndrome plurimetabólico el cual incluye hipertensión, dislipemias y diabetes. Esta última va relacionada al desarrollo de resistencia insulínica en los pacientes obesos. En perros el sobrepeso y la obesidad van en aumento sobre todo en áreas urbanas debido a cambios en el estilo de vida. Sin embargo, en perros definir que la obesidad puede llevarlos a presentar resistencia insulínica como parte de un síndrome plurimetabólico aún sigue en discusión, siendo importante establecer los conceptos para que al igual que en humanos la obesidad en perros sea vista como una enfermedad y así los propietarios tomen conciencia de los problemas asociados que esta puede generar. Con lo anterior podemos preguntarnos: ¿desarrollan los perros obesos resistencia insulínica? ¿es posible comparar el síndrome plurimetabólico en humanos con los cambios encontrados en perros obesos?

1.3 Justificación

La obesidad es un problema creciente tanto en los seres humanos como en perros, sin embargo, son pocos los estudios realizados en pacientes caninos en cuanto a las consecuencias de esta y su impacto en el funcionamiento del páncreas endocrino. El estudio de la resistencia insulínica, condición conlleva un futuro desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 si es pasada por alto, permitiría alertar a propietarios de perros y ver a la obesidad como un problema y tomar acciones preventivas y terapéuticas evitando así el desarrollo de complicaciones metabólicas.

1 4 Objetivos

1 4 1 Objetivo general

Comparar perfiles bioquímicos y endocrinos relacionados a la resistencia insulínica entre pacientes caninos normopeso y con sobrepeso u obesos

1 4 2 Objetivos específicos

- Determinar el índice de masa corporal corporal en todos los pacientes
- Comparar las concentraciones sanguíneas de glucosa en ayuno insulina colesterol cHDL cLDL cortisol y T4 total y T4 libre entre ambos grupos
- Determinar y comparar el índice HOMA_{IR} en todos los pacientes
- Correlacionar el índice de masa corporal con las concentraciones sanguíneas de glucosa en ayuno insulina colesterol cHDL cLDL cortisol y T4 total y T4 libre de los pacientes obesos y en sobrepeso
- Encontrar similitudes entre el síndrome metabólico en humanos y en perros obesos

1 5 Alcance delimitación y limitaciones

1 5 1 Alcance

Este trabajo se propone determinar si hay resistencia insulínica en pacientes caninos obesos y con sobrepeso siendo este un tema poco abordado en investigaciones previas. Estos resultados irán dirigidos a la comunidad médica

veterinaria y a los dueños de mascotas para tomar en cuenta a la obesidad en perros como un problema real

1 5 2 Delimitacion

Para este trabajo se utilizaron 20 pacientes caninos localizados en ciudad de Panama Panama y La Chorrera Panama Oeste ambas areas son urbanas Estos pacientes serian posteriormente divididos en dos grupos homogeneos de pacientes normopeso y pacientes con sobrepeso y obeso a los cuales se les obtuvieron muestras para pruebas sanguineas Las muestras fueron obtenidas en un periodo de cuatro meses comprendidos entre noviembre del 2015 y marzo del 2016

1 5 3 Limitaciones

Algunas limitaciones formaron parte de la realizacion del presente trabajo entre las que podemos mencionar la falta de interes de los propietarios en evaluar a sus perros con sobrepeso y obesos pues no lo consideran una enfermedad el costo de las pruebas para evaluar las alteraciones metabolicas producidas por la obesidad son costosas ademas de la poca bibliografia veterinaria referente a este tema pues la mayoria de estas investigaciones se enfocan en el sindrome plurimetabolico del humano

1 6 Hipotesis de trabajo

Pacientes con sobrepeso y obesos tienen perfiles bioquimicos y endocrinos con alteraciones relacionadas a la resistencia insulinica en comparacion con pacientes normopeso

El perro presenta sindrome plurimetabolico al igual que el humano



CAPÍTULO II
MARCO TEÓRICO

CAPITULO II

MARCO TEORICO

La obesidad es una enfermedad endocrina crónica que se caracteriza por el aumento patológico de tejido adiposo corporal. Se produce por un balance calórico positivo que puede ser por elevado aporte calórico, reducción del gasto energético o una combinación de ambos (Baudrand y col 2010). Es la forma más común de malnutrición que ocurre en los perros y es definida como un peso corporal superior a un 15% a 20% del peso óptimo debido a exceso de tejido adiposo. Perros con un 20% de grasa corporal por encima del óptimo son por definición obesos, pero a menudo no se describen como tales durante el examen físico de rutina. Se estima que la prevalencia de caninos con sobrepeso obesos es del 24% al 30% (Burkholder y col 2000). Sin embargo, solo utilizar el peso del animal para estimar su condición corporal no sería apropiado ya que únicamente nos dice cuánto más está por encima del peso ideal, pero no la condición corporal real, la cual depende del porcentaje de grasa y masa magra en el individuo (Jeusette y col 2010). En la práctica veterinaria, la forma más común de estimar la condición corporal es mediante la evaluación visual del paciente (BCS del inglés *body condition score*). Este método subjetivo evalúa las reservas de grasa del paciente y en menor medida la masa muscular, tomándose en cuenta la grasa que recubre las costillas, bajo el dorso, alrededor de la base de la cola y ventralmente a lo largo del abdomen, asignando números de 1 a 5, siendo BCS de 3 el peso ideal del paciente, BCS de 4 en pacientes con sobrepeso y BCS de 5 en pacientes obesos (ver Tabla 1) (Thatcher y col 2010, Jeusette y col 2010, Witzel y col 2014). Existen métodos descritos en los que mediante morfometría podemos determinar de manera más precisa el índice de masa corporal al medir la altura al hombro en centímetros, la longitud de la protuberancia occipital a la base de la cola en centímetros, junto con el peso corporal medido en kilogramos (Mawby D y col 2004).

Tabla No 1 Interpretacion del indice corporal visual en perros Thatcher y col 2010 Jeusette y col 2010 Witzel y col 2014

Índice	Descripcion
1	Emaciado Huesos de las costillas cadera y columna sobresalen sin cubierta de grasa Muy poca masa muscular
2	Delgado Huesos de las costillas cadera y columna sobresalen con tejido entre la piel y los huesos Cintura muy marcada
3	Óptimo Se puede sentir costillas cadera y columna pero no son prominentes Se nota cintura delineada pero no muy marcada
4	Sobrepeso No se observa cintura y el dorso se aprecia mas ancho Dificultad para sentir costillas cadera y columna Base de la cola mas gruesa
5	Obeso Abdomen abultado No se observa cintura No se palpan costillas cadera y columna Base de la cola mas gruesa

Es importante discernir si un paciente esta obeso o no ya que el tejido adiposo se considera un organo endocrino Hoy se sabe que el tejido adiposo no solo almacena lipidos sino que secreta numerosas hormonas siendo el organo endocrino de mayor tamaño del organismo (Rocha y col 2008) Su masa es variable y puede aumentar o disminuir progresivamente de tamaño dependiendo de diversos factores como la edad ingesta alimentaria actividad fisica y predisposicion genetica (Trujillo y col 2006) Las celulas del tejido graso secretan numerosos factores llamados adipoquinas que participan en diversas funciones metabolicas Estas adipoquinas tienen efecto paracrino principalmente mientras otras tienen importantes efectos sistemicos describiendose recientemente el eje hipotalamo-hipofisis-tejido adiposo (Schaffler y col 2006) Entre estas

adipoquinas estan la leptina que participa en la regulacion del balance energetico y la secrecion de gonadotrofinas el PAI-1 (inhibidor del activador de plasminogeno 1 por sus siglas en ingles) y el angiotensinogeno en la homeostasis vascular e hipertension arterial la resistina adiponectina TNF α (factor de necrosis tumoral alfa por sus siglas en ingles) y visfatina en promover o disminuir la insulino-resistencia interleucina-6 (IL-6) TNF α y receptor activado proliferador de peroxisoma (PPAR por sus siglas en ingles) que participan en el proceso de microinflamacion y enzimas que participan en la regulacion hormonal activando o inactivando hormonas como la aromatasa a los androgenos y la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa al cortisol (Trujillo y col 2006 Ronti y col 2006 Baudrand y col 2010) La funcion de la leptina influye directamente en el apetito y metabolismo energetico (Braudant y col 2010) la adiponectina por su parte sensibiliza al cuerpo directamente a los efectos de la insulina (Kadowaki y col 2006) teniendo ambas un papel importante en el desarrollo de resistencia insulinica (Shimomura y col 1999 Verkest y col 20011 Ricci y col 2012) Tanto en perros como en humanos obesos la leptina se encuentra elevada mientras que la adiponectina disminuidas siendo un buen indicadores de la adiposidad y estado de insulino resistencia en estos paciente (Widjaja y col 1997 Arita y col 1999 Ishioka y col 2002 German y col 2010 Verkest y col 2011)

El termino Resistencia insulinica hace referencia a la resistencia a los efectos de la insulina sobre la absorcion de glucosa metabolismo o almacenamiento En obesidad la resistencia insulinica se manifiesta por una disminucion en el transporte y metabolismo de glucosa estimulado por insulina en adipocitos y musculo esqueletico e imbalance en la supresion de la salida de glucosa a nivel hepatico Estos defectos funcionales pueden deberse a una alteracion en la señalizacion de la insulina en los tejidos diana y en los adipocitos tambien por desregulacion del principal transportador de glucosa que responde a la insulina GLUT4 (Kahn y Flier 2000)

En pacientes humanos con resistencia a la insulina se ha observado varios tipos de particulas de lipoproteinas anormales elevacion trigliceridos

VLDL lipoproteína remanente LDL y colesterol HDL reducido Estos patrones pueden ser causados por factores ambientales y genéticos que alteran el metabolismo de las lipoproteínas sin embargo estas anomalías de las lipoproteínas causan insulina resistencia a través de varios factores dentro de los que se postulan disminución de la lipoproteína lipasa (encargada de catalizar la hidrólisis de los triglicéridos de los quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad proveyendo así ácidos grasos no esterificados y 2-monoacilglicerol para su respectiva utilización en los tejidos) (Mead y col 2002) y receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma (receptor muy relacionado a funciones metabólicas en el organismo) (Zarate y col 2005) por otro lado aumentan la acetil coenzima A sintasa (enzima encargada de catalizar la activación de los ácidos grasos libres en ésteres de coenzima A) (Roche y col 2013) y de la proteína microsomal transportadora de triglicéridos (proteína de transferencia de lípidos que se requiere para el ensamblaje y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad por el hígado y quilomicrones por el intestino) (Jamil y col 1995) La secreción de TNF-alfa (Factor de necrosis tumoral alfa por sus siglas en inglés) de los adipocitos está aumentada en obesidad y se relaciona estrechamente con la patogénesis de la resistencia a la insulina Pero los mecanismos genéticos todavía no están claros (Kubota y col 1999) Esta resistencia insulínica en el tejido adiposo altera la función de la enzima lipasa hormonosensible con lo cual el adipocito hidroliza el triglicérido y libera a circulación AGL (ácidos grasos libres) Estos AGL van al hígado donde entra en el ciclo enterohepático formándose nuevamente triglicéridos que van a la circulación siendo una de las causas de la hipertrigliceridemia (Holm 2003 Schweiger y col 2006)

También se ha descrito que el tejido adiposo visceral cursa con concentraciones de cortisol plasmático más elevadas y con activación del eje adrenal Este incremento del cortisol sumado al a lo anterior expuesto lleva al estado de resistencia insulínica periférica La célula beta responde produciendo más insulina en ayuno para mantener la normoglucemia de ayuno llevando al hiperinsulinismo crónico (Dallman y col 1993) Si esto no se corrige terminara

con la pérdida de función de la célula beta disminuyendo paulatinamente la insulina e incrementándose la glucosa (Kahn y col 2006)

El hepatocito también se torna resistente a la insulina con lo cual la vía de la gliconeogénesis (síntesis de triglicéridos) y de la gluconeogénesis ambas vías inhibidas por la insulina y activadas por el cortisol se ven más activadas dando por resultado mayor aporte de glucosa hepática a circulación terminando en valores alterados en sangre como también de triglicéridos. El organismo se defiende por medio de la célula beta incrementando la síntesis y liberación de insulina con el propósito de contrarrestar la acción del cortisol y de las citoquinas inflamatorias liberadas por el tejido adiposo (Bergman y col 2006 Despres y col 2006). La insulina es un regulador crítico en casi todos los aspectos biológicos de los adipocitos siendo estos uno de los tipos de células que responden más altamente a la insulina. La insulina promueve el almacenamiento de triglicéridos en los adipocitos por una serie de mecanismos incluyendo la diferenciación de preadipocitos a adipocitos y en adipocitos maduros estimulando el transporte de glucosa y la síntesis de triglicéridos (lipogénesis) inhibiendo la lipólisis. La insulina también incrementa la captación de ácidos grasos derivados de lipoproteínas circulantes mediante la estimulación de la actividad de la lipoproteína lipasa en el tejido adiposo. Los efectos metabólicos de la insulina son mediados por una amplia gama de acciones específicas de cada tejido que involucran cambios rápidos en la fosforilación y función de las proteínas así como cambios en la expresión génica (Kahn y Flier 2000)

Nuevas investigaciones plantean alteraciones tiroideas en la obesidad estando relacionadas con la acción de la insulina la cual como factor de crecimiento participaría en la carcinogénesis de los tumores diferenciados de tiroides. Recientemente se ha descrito que mayores niveles de insulina se correlacionan con mayor volumen tiroideo y frecuencia de nódulos por ecografía tanto en pacientes obesos como normopesos lo que podría ser mediado por IGF 1 (Vella y col 2001 Rezzonico y col 2008). De esta forma podríamos considerar

que la glandula tiroides es otro organo blanco impactado por el sindrome de resistencia a la insulina (Galofre y col 2008)

Uno de los metodos mas utilizados para la evaluacion de la resistencia insulinica pues requiere poco tiempo y no es muy costoso es el calculo del indice $HOMA_{IR}$ que relaciona concentraciones de glucosa e insulina en ayuno para determinar el indice de resistencia insulinica en el paciente aceptandose valores de corte menores a 2.5 como normales (Matthews y col 1985 Buccini y col 2008 Verkest y col 2010) Al igual que en el humano perros obesos muestran elevacion en $HOMA_{IR}$ indicando disminucion en la sensibilidad a la insulina en estos pacientes (Mannuci y col 2000 German y col 2009 Verkest y col 2010)

En humanos la resistencia insulinica esta asociada al Sindrome Metabolico el cual consiste en una costelacion de factores fisiologicos bioquimicos clinicos y metabolicos interconectados que incrementa el riesgo de aparicion de disfunciones como la diabetes mellitus (Kaur 2014) Se sugiere que la obesidad central intolerancia a la glucosa dislipemias e hipertension arterial son componentes clave de este sindrome (Timar y col 2000) En perros obesos se han descrito signos similares a los del humano como insulinoresistencia alteraciones lipidicas y leve hipertension condiciones que mejoran al perder peso (Jeussette y col 2005 Yamka y col 2006 German y col 2009) mas no describiendolo per se como sindrome metabolico Tvarijonaviciute y col (2012) hace la comparacion de estas disfunciones entre ambas especies describiendolo en el perro como disfuncion metabolica asociada a la obesidad (ORMD por sus siglas en ingles) definiendolo como perros en sobrepeso y obesos (condicion corporal visual entre 7 y 9 para la escala de 9 puntos o condicion corporal visual de 4 y 5 para la escala de 5 puntos) con al menos dos de las siguientes alteraciones metabolicas hipercolesterolemia (>300mg/dL) hipertrigliceridemia (>200mg/dL) hiperglucemia en ayuno (>100mg/dL) o diagnostico previo de diabetes mellitus y presion arterial sistolica elevada (>160mmHg) sin embargo es de importancia realizar mas estudios referente a esta disfuncion



CAPÍTULO III
ASPECTOS METODOLÓGICOS

CAPITULO III

ASPECTOS METODOLÓGICOS

3 Materiales y metodos

3 1 Protocolo y diseño

3 1 1 Tipo de investigacion

El estudio es de indole transversal descriptivo sobre dos grupos una poblacion normopeso y obesos

3 1 2 Poblacion de estudio

Se estudiaron un total de 20 perros divididos en dos grupos de 10 de perros cada uno. Los grupos constaban de un rango etario entre 1 año y 11 años, siendo todos de tamaños diferentes por lo cual se utilizo el indice de condicion corporal visual (CCV) para asignarlos a cada grupo. Para este metodo se tomo en cuenta la grasa que recubre las costillas, bajo el dorso, alrededor de la base de la cola y ventralmente a lo largo del abdomen y se asigno numeros de 1 a 5, siendo 3 el peso ideal del paciente, 4 en pacientes con sobrepeso y CCV de 5 en pacientes obesos (Thatcher y col 2010, Jeusette y col 2010, Witzel y col 2014). A los pacientes que calificaban con numeracion 4 y 5 para este metodo que corresponde a pacientes en sobrepeso y obesos fueron asignados al grupo obesos, mientras que pacientes que calificaban con numeracion 3 fueron asignados al grupo normopeso. En ambos grupos con el proposito que los grupos fueran homogeneos se incorporaron a cada uno 5 machos y 5 hembras repartidos en partes iguales entre castrados y no castrados con el proposito de evitar efectos de la castracion sobre los lipidos (Edney y col 1986, McGreevy y col 2005).

3 1 3 Calculo del indice de masa corporal

Se determino el indice de masa corporal (IMC) mediante morfometria utilizando una cinta metrica de la siguiente manera se midio altura al hombro en centimetros (AH) longitud de la protuberancia occipital a la base de la cola en centimetros (OC) junto con el peso corporal (PC) medido en Kg lo que nos permitio utilizar la siguiente formula (Mawby D y col 2004)

$$IMC = PC_{Kg} / AH_{cm} \times OC_{cm}$$

3 1 4 Estudios bioquimicos en sangre

En los dos grupos se obtuvieron muestras de sangre (en ayuno de 12 horas) mediante venipuncion de la vena cefalica utilizando jeringas de 3ml con agujas 23Gx1 de la marca NIPRO® y en tubos Vacuette® MiniCollect para analizar glucosa colesterol total fracciones de colesterol HDL y LDL y trigliceridos Para evitar la consumicion de la glucosa por parte de los eritrocitos la sangre se recolecto en un tubo aparte con anticoagulante fluoratado para luego de centrifugarse y separar el plasma medir la glucosa En otro tubo sin anticoagulante se recolecto la sangre para medir el colesterol total fraccion de colesterol HDL y trigliceridos luego de dejar formar el coagulo centrifugar y separar el suero Estas variables fueron medidas utilizando analizador Vitros 250® La fraccion de colesterol LDL se calculo por medio de la formula de Friedewald (Friedewald y col 1972)

$$LDL = \text{Colesterol total} - (\text{HDL} + \text{Tg}/5)$$

Se evaluaron (a partir de la misma muestra de sangre obtenida para medir las variables antes mencionadas) las siguientes hormonas con impacto en el

metabolismo de la glucosa y de los lípidos insulina cortisol y hormonas tiroideas (T4 total y T4 libre) Las muestras para hormonas fueron congeladas a 30°C hasta su procesamiento Todos fueron analizadas por medio de quimioluminiscencia (Immulite®)

Se calculo el índice HOMA_{IR} para evaluación de resistencia insulínica mediante la fórmula (Matthews y col 1985 Verkest y col 2010)

$$\text{HOMA}_{\text{IR}} = \frac{\text{Insulina (UI/mL)}}{22.5} \times \frac{\text{Glucosa (mg/dL)}}{18}$$

3.1.5 Metodología estadística

Primeramente se determino la distribución de las variables (paramétricas o no paramétricas) por medio del test de normalidad de D'Agostino Pearson Los datos obtenidos fueron comparados entre las poblaciones por medio del test no paramétrico de Mann-Whitney debido a que algunas de las variables tenían distribución no paramétrica Los datos son expresados como medianas y rango mínimo y máximo Se hizo estudio de correlación por el test de correlación de Spearman Se considero para todas las pruebas un valor de P<0.05 como significativo

3.1.6 Ética

Para este estudio se obtuvo el consentimiento firmado de los propietarios para que su mascota participara en el presente estudio

3.2 Fuentes de información

Para el presente estudio se utilizo como fuente de información distintas publicaciones científicas actualizadas relacionadas al tema tesis doctorales y de

maestrias previas en temas relacionados y libros de endocrinología nutrición y medicina interna veterinaria y de medicina humana



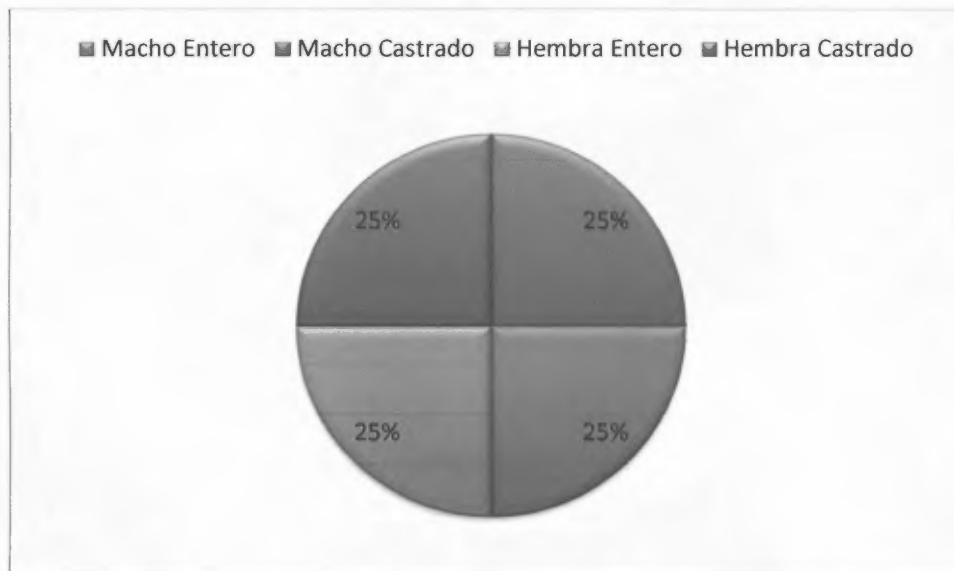
CAPÍTULO IV
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

CAPÍTULO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Resultados

4.1.1. Población de estudio

La población en estudio comprendió un total de 20 perros divididos en dos grupos: un grupo de perros asignados como normopeso ($n=10$) los cuales se encontraban en condición corporal 3 luego del examen físico y otro grupo perros asignados como en sobrepeso y obesos ($n=10$) los cuales se determinó se encontraba en condición corporal visual de 4 y 5. Cada grupo tuvo distribución homogénea en cuanto al sexo y el estado reproductivo (Ver gráfica No.1)



Gráfica No.1. Sexo y estado reproductivo de la población en estudio.

En relacion al rango etario de los pacientes evaluados la poblacion consto de pacientes en un rango etario entre 1 año y 11 años los cuales podemos clasificar en tres grupos adultos jovenes comprendido por pacientes entre 1 y tres años adultos comprendido por pacientes entre 4 y 6 años y gerontes conformado por pacientes mayores de 7 años (Ver tabla No 2)

Tabla No 2 – Rangos etarios de los pacientes evaluados

Rango Etario	Cantidad	Porcentaje
Adultos jovenes (1 a 3 años)	10	55 5%
Adultos (4 a 6 años)	5	27 8%
Gerontes (Mayores a 7 años)	3	16 7%

De las razas de perros de los pacientes evaluados en su mayoria fueron perros mestizos seguido por labradores y Beagle (Ver tabla No 3)

Tabla No 3 – Razas caninas de los pacientes evaluados

Raza	Cantidad	Porcentaje
Mestizo	6	30%
Labrador	4	20%
Beagle	4	20%
Yorkshire Terrier	1	5%
Bulldog Ingles	1	5%
Dalmata	1	5%
Pitbull	1	5%
Pug	1	5%

4 1 2 Resultados de las variables analizadas

4 1 2 1 Índice de masa corporal

Se observo que IMC esta significativamente mas elevado en los obesos que en los normopeso ($P < 0.05$) (Ver grafico No 2)



Grafico No 2 Comparacion de IMC para ambos grupos Se observa que el IMC es mas elevado en obesos * $P < 0.05$

4 1 2 2 Analisis de glucemia insulinemia e indice HOMA_{IR}

Tanto la glucemia (ver grafico No 3) insulina (ver grafico No 4) e indice HOMA_{IR} (ver grafico No 5) estuvieron significativamente mas elevados en el grupo obeso respecto al normopeso $P < 0.05$ para las tres variables en los obesos respecto al grupo normopeso

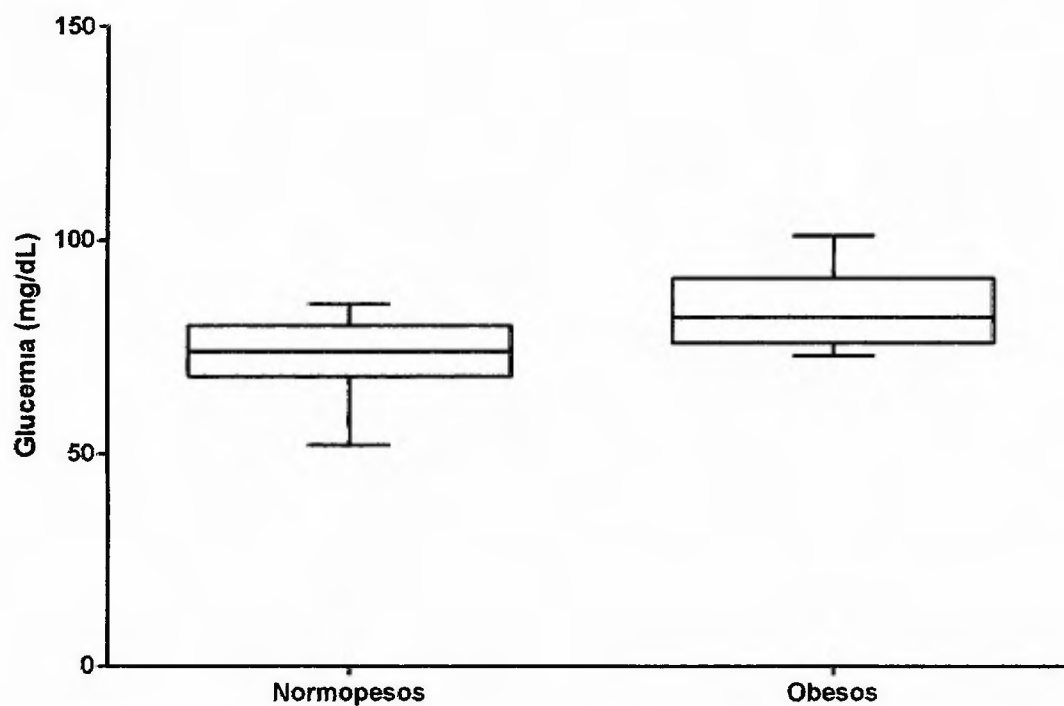


Grafico No 3 Comparacion de concentracion de glucosa en sangre para ambos grupos Se muestra aumento significativo en pacientes obesos respecto a normpesos * $P < 0.05$

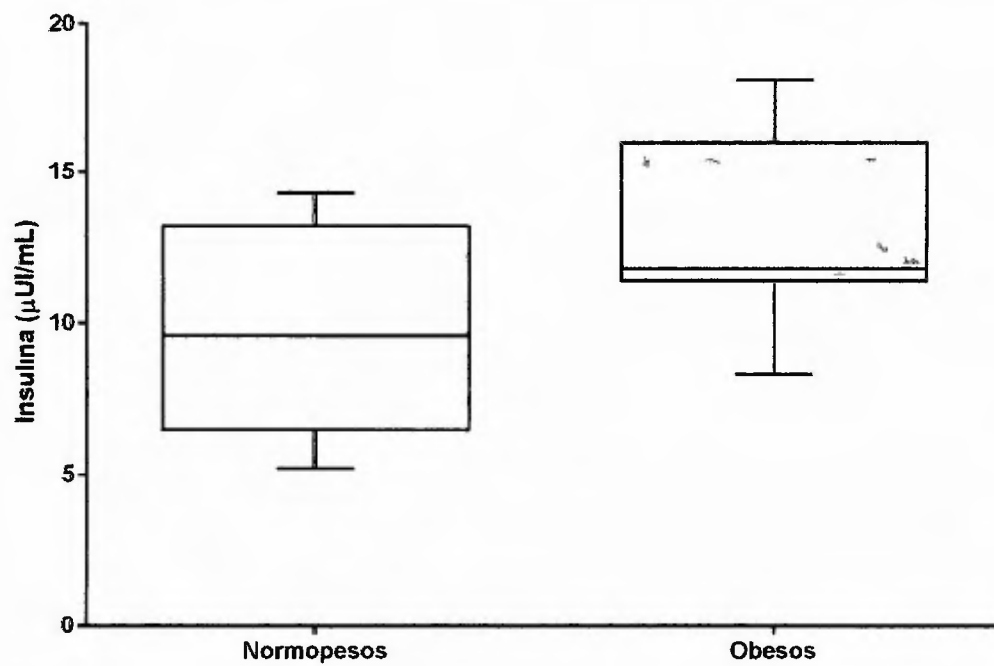


Grafico No 4 Insulinemia comparada para ambos grupos Se muestra elevacion significativa en pacientes obesos *P<0 05



Grafico No 5 Comparacion del Indice HOMA_{IR} para ambos grupos Se muestra elevacion significativa en pacientes obesos *P<0 05

4 1 2 3 Resultado para perfil lipidico

El colesterol total y HDL fueron significativamente mas elevados en los obesos contra los normopeso no habiendo diferencia significativa en el LDL (ver grafico No 6) En cuanto a los trigliceridos hubo diferencia significativa estando aumentado en los obesos ($P < 0.01$) (ver grafico No 7)

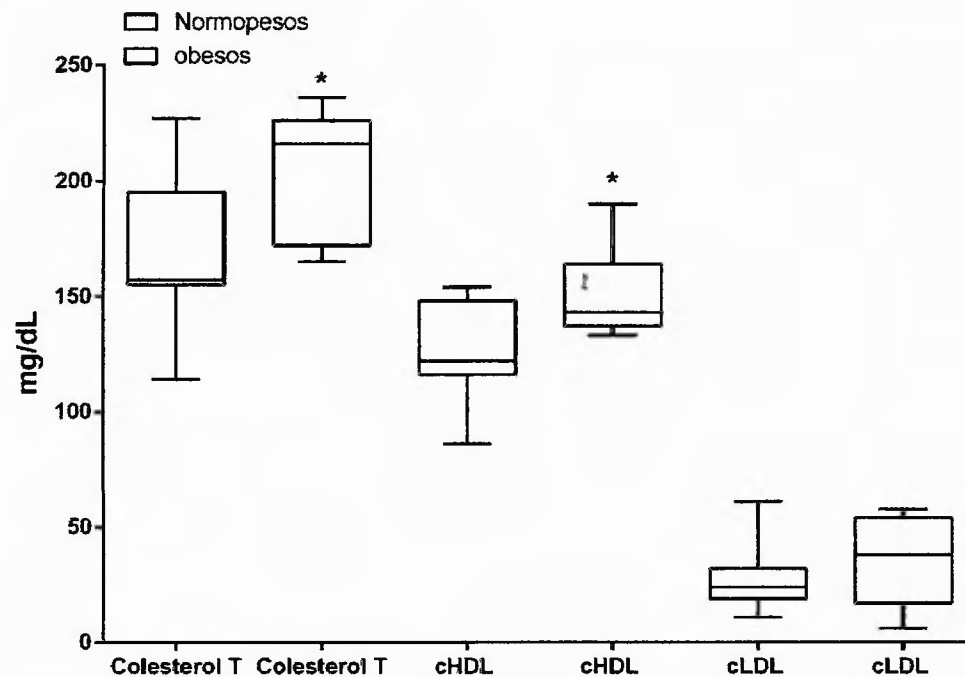


Grafico No 6 Comparacion de colesterol total y sus fracciones HDL y LDL para los grupos normopeso y obesos Se encontro aumento significativo para Colesterol total y HDL * $P < 0.05$

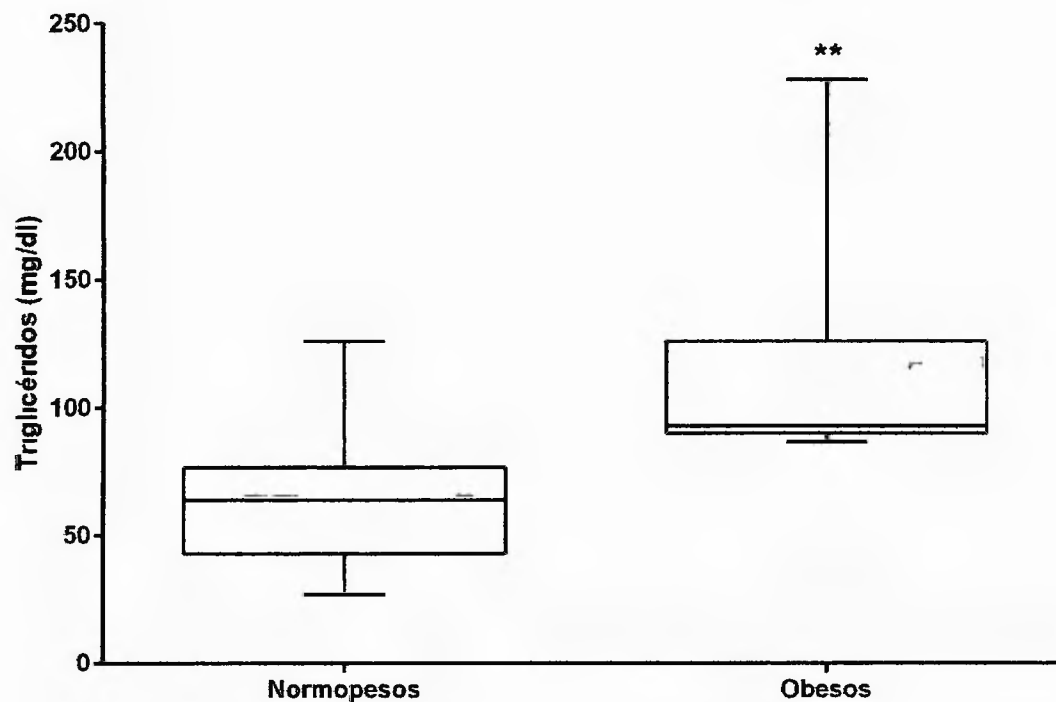


Grafico No 7 Comparacion de trigliceridos para los grupos normopeso y obesos
Se encontro aumento significativo en trigliceridos de pacientes obesos *P<0 01

4 1 2 4 Resultados para cortisol y hormonas tiroideas

Las concentraciones de cortisol fueron significativamente mas elevadas (P<0 05) en el grupo obeso respecto al normopeso (Ver Grafico No 8) Las hormonas tiroides no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos (Ver Grafico No 9)

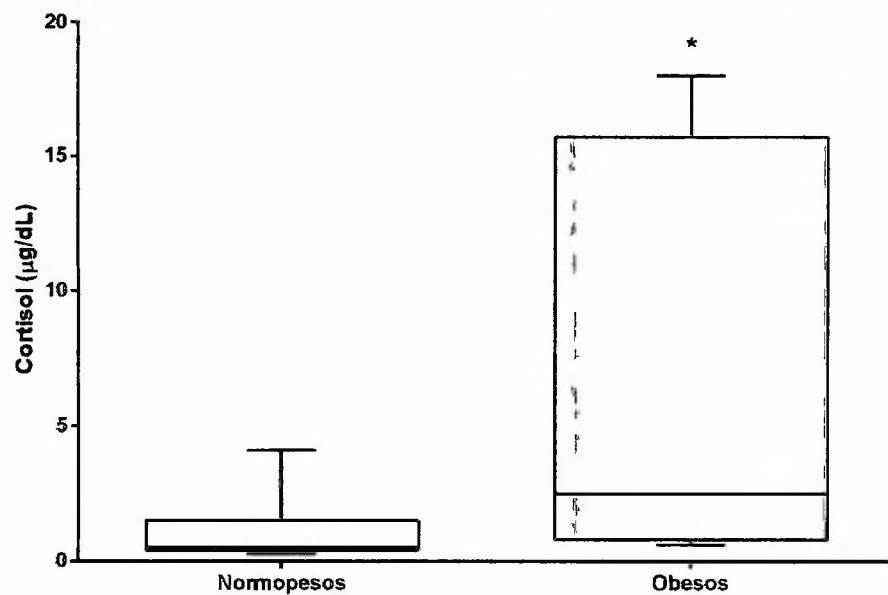


Grafico No 8 Comparacion del cortisol sanguineo para ambos grupos Se muestra elevacion significativa en pacientes obesos respecto a normopesos *P<0 05

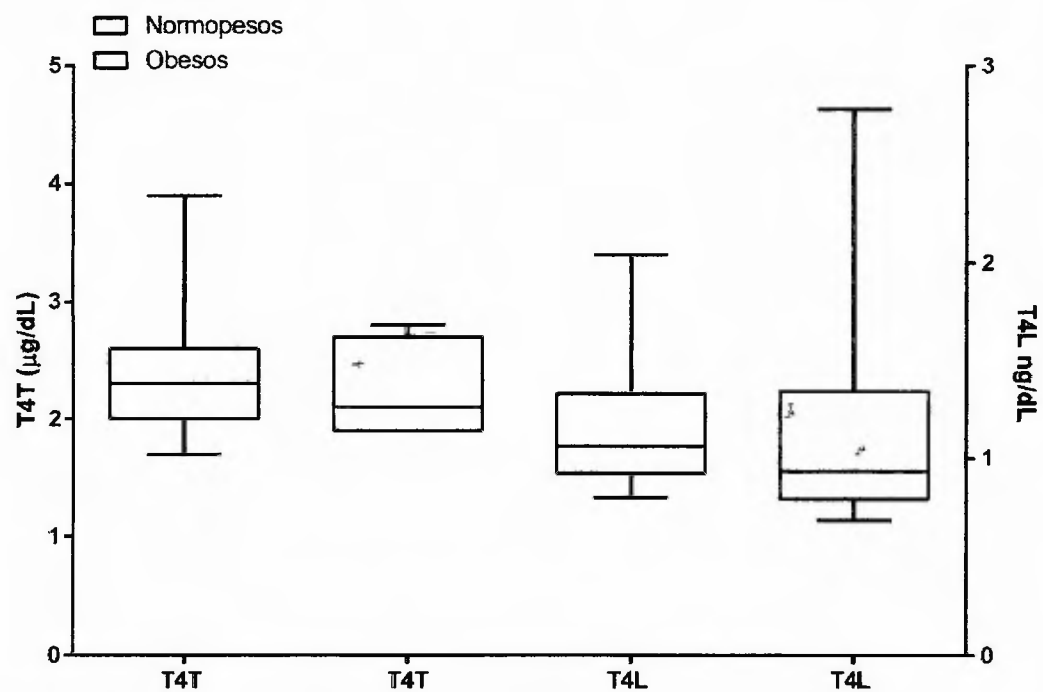


Grafico No 9 Comparacion de las hormonas tiroideas T4 total y T4 libre para ambos grupos No se encontro diferencias significativas *P<0 05

4 1 3 Analisis de correlacion

Se correlaciono la condicion corporal visual con el resto de las variables mostrando correlacion significativa entre la condicion corporal visual y todas las variables exceptuando colesterol y sus fracciones y las hormonas tiroideas (Ver Tabla No 4)

Tabla No 4 – Correlacion de la condicion corporal visual vs el resto de las variables

	Condicion Corporal Visual	
	r	P
IMC	0 68	<0 001
Glucosa (mg/dL)	0 63	<0 01
Insulina (μ IU/mL)	0 45	<0 05
HOMA _{IR}	0 61	<0 01
Cortisol (μ g/dL)	0 51	<0 05
Colesterol (mg/dL)	0 42	0 08
HDL (mg/dL)	0 43	0 07
LDL (mg/dL)	0 07	0 7
Trigliceridos (mg/dL)	0 59	<0 01
T4total (μ g/dL)	< -0 14	0 6
T4libre (ng/dL)	-0 37	0 1

4.2 Discusion

Actualmente la obesidad en el perro urbano se la considera una epidemia al igual que en el humano (Jeusette y col 2005 Baudrand y col 2010) ya que el modo de vida mas sedentario y con comida a disposicion y en abundancia promueve el balance energetico positivo y acumulacion de tejido adiposo con predominio abdominal (grasa visceral) Este tipo de adipocito se lo describe mas pequeño e inestable y se asocia a trastorno metabolicos por afectarse la leptina adiponectina y ser susceptible a la inflamacion (Trayhurn 2005 German y col 2010) paso inicial para el desarrollo del Síndrome Metabolico que finalmente concluire en diabetes mellitus de no ser implementada la terapeutica adecuada (ejercicio cambio de habitos alimentacion adecuada)

En el presente trabajo se estudiaron perros con sobrepeso u obesidad por causas del sedentarismo y sobrealimentacion similar a lo que acontece en humanos Utilizando el metodo de morfometria para determinar IMC (Mawby y col 2004) pudimos compararlo con el metodo visual de condicion corporal encontrandose congruencia en ambos metodos ya que el grupo de pacientes obesos presento IMC superiores a los del grupo control El metodo visual es util en la practica clinica y permitiria tener una idea aproximada de lo que acontece metabolicamente en el perro obeso Esto surge de las correlaciones observadas en nuestro estudio donde el CCV se correlaciona positivamente con glucosa trigliceridos insulina HOMA_{IR} y cortisol Por lo tanto los pacientes con CCV de 4 y 5 seria esperable que al momento de la consulta presenten glucosa alterada en ayuno o directamente hiperglucemia de ayuno mayores concentraciones de trigliceridos en ayuna e hiperinsulinismo con insulinoresistencia como consecuencia de la obesidad clinicamente constatada

Este estudio encontro alteracion significativa en las concentraciones de glucosa en sangre en ayuno en los pacientes obesos respecto a pacientes normopeso Estos resultados van en concordancia con estudios similares previamente realizados por Verkest y col (2012) y en contraposicion con el estudio

del grupo de German y col (2009) quienes no encontraron diferencias entre los perros obesos y los normopesos. Si bien los valores de glucosa en ayuno de este estudio estuvieron dentro del rango de referencia considerado normal poblacionalmente la glucemia de los obesos eran mas elevadas que en los normopesos lo que estaria indicando que el control glucemico no es adecuado al igual que se ha descrito en medicina humana en pacientes obesos (Haffner y col 1990) Verkest y col (2011) proponen que la glucemia se mantiene dentro de sus concentraciones normales debido al hiperinsulinismo que se presenta en estos pacientes siendo una forma de compensar y mantener la homeostasis de la glucosa a expensas de una mayor sintesis y liberacion de insulina

Los pacientes del grupo obeso presentaron hiperinsulinismo concordando con otros estudios tanto en perros como en humanos (Haffner y col 1990 Verkest y col en 2011 German y col 2009) Esto se debe a la respuesta compensatoria de la celula beta pancreatica ante el incremento de la glucosa en ayuna y mayor dificultad de ingreso en los tejidos perifericos debido a la menor sensibilidad insulinica (Hotta y col 2001) aun a expensas de agotarse y disparar el proceso de apoptosis celular (Pick y col 1998) De no controlarse y revertirse este mayor trabajo de la celula beta el riesgo de avanzar hacia el estado de diabetes mellitus es alto (Weyer y col 1999)

El indice $HOMA_{IR}$ ha sido descrito previamente en humanos y tambien en perros como estimador del estado de resistencia insulinica o sensibilidad periferica (Matthews y col 1985 Radziuk 2000 Verkest y col 2010) En nuestro trabajo el $HOMA_{IR}$ fue elevado en el grupo obeso indicando resistencia insulinica periferica en esta poblacion. Se sabe que la obesidad provoca resistencia a la insulina por diversos mecanismos (Kahn y col 2000) y que dicha resistencia puede revertirse cuando se logra el descenso del peso corporal y disminuye el tejido adiposo visceral (Henriksen 2002 German y col 2009) De esta manera se restablece la sensibilidad periferica a la insulina por disminuir la adiponectina y las citoquinas inflamatorias en parte responsables del procesos de resistencia insulinica

La disminucion del tejido adiposo visceral tambien es importante para el correcto metabolismo de los lipidos. Estudios realizados en humanos y ratas muestran una relacion directa entre la masa de tejido adiposo y las concentraciones de trigliceridos y colesterol total (Krause y col 1984). Se encontro en nuestro trabajo elevacion en las concentraciones del colesterol total, cHDL y de los trigliceridos. Estudios similares como el de Jeusette y col (2004) encontraron en pacientes caninos obesos alteraciones solamente en el colesterol total. Tambien en el estudio de Chikamune y col (1995) los autores comunicaron mayores concentraciones de colesterol total y trigliceridos en la poblacion obesa. Estas mismas alteraciones en el colesterol total y trigliceridos fueron descritas en felinos obesos quienes ademas tenian concentraciones disminuidas de adiponectina asociandolo intimamente a los trigliceridos con la resistencia insulinica (Hatano y col 2010) lo mismo que se ha descrito hace tiempo en medicina humana (McKeigue y col 1991, Williams y col 1992). Tvarijonaviciute en 2012 tambien encontro alteraciones en el colesterol y trigliceridos en los perros obesos junto con hiperinsulinismo y concentraciones de glucosa plasmatica mas elevadas postulando que estas anomalias son semejantes a lo que se describiera en humanos como Sindrome Metabolico por lo que postula que cerca 20% de los perros padecerian este sindrome al cual la autora denomina disfuncion metabolica ligada a la obesidad en perros. Por otra parte y tomando en cuenta los estudios del grupo de German en perros obesos donde demuestran el estado inflamatorio semejante a lo reportado en humanos es evidente que el perro obeso tiene los componentes del Sindrome Metabolico.

Otros estudios realizados en humanos obesos tambien han determinado alteraciones significativas en las concentraciones plasmaticas de lipidos principalmente en trigliceridos y cHDL (Barja y col 2013, Dominguez y col 2013) y alteraciones significativas en colesterol total, trigliceridos, cHDL y cLDL (Romero y col 2007). El cHDL se eleva ya que corresponde al 70% del colesterol total sin embargo en cuanto al cLDL no hubo aumento significativo en nuestro trabajo aunque sus valores se encontraron aumentado respecto a los obesos y es que

los triglicéridos los cuales si están aumentados significativamente tienen al cLDL como proteína de transporte lo que contribuye a su incremento pero va mediado por las hormonas tiroideas y puesto que nuestros pacientes no se encuentran hipotiroideos el incremento del cLDL se controla (Ness y col 1990)

Las concentraciones de hormonas tiroideas fueron normales lo cual indica que estos perros no padecían de hipotiroidismo por lo que la obesidad no es atribuible a esta causa sino al hecho del sedentarismo y la sobrealimentación que recibían. Por otra parte se ve claramente que la obesidad no afecta al menos en lo que respecta a las concentraciones de tiroxina la función de la glándula tiroidea como lo hace con el páncreas endocrino. Sería interesante analizar más en profundidad la glándula tiroidea ya que se ha descrito que la resistencia insulínica afecta su funcionalidad (Wesche y col 1998)

En relación al cortisol en humanos ha sido implicado como marcador fisiopatológico en la obesidad idiopática sin embargo las concentraciones de esta hormona circulante no siempre se encuentran elevadas (Rask y col 2001). En este trabajo perros obesos presentan un incremento de las concentraciones séricas de cortisol. Ante esto se han postulado previamente varias explicaciones en estudios realizados en humanos para el incremento en la secreción de cortisol en pacientes obesos. La primera indica que el incremento de las concentraciones de cortisol circulantes es proporcional al incremento de masa corporal (Strain y col 1980). Una segunda explicación indica una anomalía neuroendocrina primaria causando un incremento en la estimulación central de la secreción de CRH, ACTH y cortisol (Bjorntorp y col 1999) y una tercera postula que hay un aumento en el metabolismo periférico del cortisol con cambios compensatorios del eje hipotálamo-hipofisis-adrenal (Strain y col 1982). El control local de la producción de glucocorticoides está a cargo de la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD1 por sus siglas en inglés) la cual convierte la cortisona inactiva en cortisol. Esta enzima está ampliamente expresada en varios tejidos entre ellos el tejido adiposo visceral. Estudios en humanos han demostrado que los obesos expresan más la 11 β -HSD1 en tejido graso en

comparacion con sujetos no obesos (Baudrand y col 2010 Iwazaki y col 2008) Recientemente se pudo comprobar en perros con Síndrome de Cushing (tienen gran cantidad de grasa visceral) que esta enzima también se encuentra más expresada (Miceli y col 1017) Esta mayor expresión explicaría la significativa elevación del cortisol basal en los perros obesos de este estudio Este exceso de cortisol promueve la gluconeogénesis hepática contrarrestando a la acción de la insulina en el hepatocito (Wake y Walker 2004) y siendo una de las causas del incremento de glucosa sanguínea en ayuno Por otra parte se debe considerar que el cortisol afectará la acción de la insulina en los tejidos periféricos y promueve la lipólisis con incremento de ácidos grasos libres y triglicéridos (Andrews y col 1999) En la presente tesis se pudo constatar tanto la mayor concentración de glucosa en ayunas como el aumento de los triglicéridos y colesterol en los paciente obesos por lo que todo este desbalance metabólico es perfectamente atribuible a los efectos contraproducentes del cortisol y la resistencia insulínica provocadas por la obesidad

De esta manera existen semejanzas entre el síndrome metabólico que incorpora obesidad central hipertensión dislipidemia y resistencia a insulina con el hipercortisolismo

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

El perro obeso presenta síndrome metabólico y esto queda evidenciado por la combinación de resistencia insulínica, hiperglucemia, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia, siendo sostenido por el hipercortisolismo que crea un círculo vicioso.

El método visual para la determinación de la condición corporal en el perro es un buen estimador del estado metabólico del paciente, puesto que se correlaciona a una mayor probabilidad de concentraciones alteradas de glucosa en ayuno, insulina, triglicéridos y cortisol.

Se comprobó que el perro obeso presenta disfunciones metabólicas, las cuales se vieron manifestadas por incremento en las concentraciones de glucosa en ayuno, insulina, colesterol cHDL, triglicéridos y cortisol.

La hipertrigliceridemia en ayuno es indicador de resistencia insulínica; por lo tanto, si consideramos estos animales con triglicéridos elevados y glucemias mayores, y apoyándonos en el índice HOMA_{IR}, es claro que los perros de nuestro estudio presentan resistencia a la insulina.

El cortisol juega un papel importante en la perpetuación de la obesidad; esto debido a la mayor expresión de 11 β -HSD1, promueve acumulación de más tejido adiposo metabólicamente activo.

Recomendaciones

Luego del analisis de los resultados del presente trabajo es importante citar algunas recomendaciones como

Ante una poblacion obesa es importante realizar como rutina la medicion de glucosa colesterol y trigliceridos en primera instancia y asi plantear opciones profilacticas y terapeuticas para evitar el desarrollo de disfunciones metabolicas

Se recomienda la perdida de peso en los pacientes obesos para que mejoren sus condiciones metabolicas especialmente el aumento de la sensibilidad a la insulina para de esta manera no desarrollar posteriormente diabetes mellitus

Lamentablemente no hay estudios longitudinales realizados en perros para evaluar cuantos desarrollan posteriormente diabetes mellitus por lo que se recomienda la realizacion de los mismos para asi conocer el porcentaje real de los perros obesos que terminan siendo diabeticos

BIBLIOGRAFIA

Abraham SB Rubino D Sinan N Ramsey S Nieman LK (2013) Cortisol Obesity and the Metabolic Syndrome A Cross-Sectional Study of Obese Subjects and Review of the Literature *Obesity* 21 105-117

Alberti K G M Zimmet P & Shaw J (2005) The metabolic syndrome-a new worldwide definition *The Lancet* 366(9491) 1059

Andrews RC Walker BR (1999) Glucocorticoids and insulin resistance old hormones new targets *Clinical Science* 96 513-523

Arita Y Kihara S Ouchi N Takahashi M Maeda K Miyagawa J I Kuriyama H (1999) Paradoxical decrease of an adipose-specific protein adiponectin in obesity *Biochemical and biophysical research communications* 257(1) 79-83

Barja S Barrios X Arnaiz P Dominguez A Villarroel L Castillo O Farias M Ferreccio C y Mardones F (2013) Niveles de lipidos sanguineos en escolares chilenos de 10 a 14 años de edad *Nutr Hosp* 2013 28(3) 719-725

Baudand R Arteaga E Moreno M (2010) El tejido graso como modulador endocrino Cambios hormonales asociados a la obesidad *Rev Med Chile* 138 1294-1301

Bergman R N Kim S P Catalano K J Hsu I R Chiu J D Kabir M Ader M (2006) Why visceral fat is bad mechanisms of the metabolic syndrome *Obesity* 14(S2) 16S-19S

Bjorntorp P Holm G Rosmond R (1999) Hypothalamic arousal insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus *Diabet Med* 16(5) 373-83

Buccini Graciela S y Wolfthal D L (2008) Valores de corte para indices de insulinoresistencia insulinosensibilidad e insulinosecrecion derivados de la formula HOMA y del programa HOMA2 Interpretacion de los datos *Rev argent endocrinol metab* 45(1) 03 21

Burkholder WJ Toll PW Obesity In Hand MS Thatcher CD Remillard RL et al eds (2000) *Small Animal Clinical Nutrition* 4th ed Topeka Mark Morris Institute 401-430

Dallman M F Strack A M Akana S F et al (1993) Feast and famine critical role of glucocorticoids with insulin in daily energy flow *Front Neuroendocrinol* 14 303-347

Despres J P & Lemieux I (2006) Abdominal obesity and metabolic syndrome *Nature* 444(7121) 881-887

Dominguez LR Diaz ME Ruiz V Hernandez H Herrera V Montero M Mas M Quintero ME Diaz M Arocha C (2013) Relacion entre lipidos sericos y glucemia con indice de masa corporal y circunferencia de la cintura en adolescentes de la secundaria basica Protesta de Baragua-Cuba *Perspectivas en nutricion humana* 15(2) 135-148

Eckel R H Grundy S M & Zimmet P Z (2005) The metabolic syndrome *The lancet* 365(9468) 1415-1428

Edney AT Smith PM (1986) Study of obesity in dogs visiting veterinary practices in the United Kingdom Vet Rec 118(14) 391-396

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 Clinical chemistry 18(6) 499-502

Galofre JC Pujante P Abreu C Santos S Guillen-Grima F Fruhbeck G et al (2008) Relationship between Thyroid- Stimulating Hormone and Insulin in Euthyroid Obese Men Ann Nutr Metab 14 53 188 194

German AJ (2006) The growing problem of obesity in dogs and cats J Nutr 2006 136 1940–1946

German AJ Hervera M Hunter L et al (2009) Improvement in insulin resistance and reduction in plasma inflammatory adipokines after weight loss in obese dogs Domestic Animal Endocrinology 37 214–226

Grundy SM Hansen B Smith SC Jr Cleeman JI Kahn RA (2004) Clinical management of metabolic syndrome report of the American Heart Association/National Heart Lung and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology 24 9-24

Haffner S M Stern M P Mitchell B D Hazuda H P & Patterson J K (1990) Incidence of type II diabetes in Mexican Americans predicted by fasting insulin and glucose levels obesity and body-fat distribution Diabetes 39(3) 283-288

Hartz Arthur J Rupley David C Kalkhoff Ronald D Rimm Alfred A (1983) Relationship of obesity to diabetes Influence of obesity level and body fat distribution Preventive Medicine Volume 12 (2) 351-357

Hatano Y Mori N Asada M Mori A Yamamoto I Muranaka S Arai T (2010) Hypertriglyceridemia with increased plasma insulin concentrations in cats Research in veterinary science 88(3) 458-460

Henriksen EJ (2002) Exercise Effects of Muscle Insulin Signaling and Action Invited Review Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance J Appl Physiol 93 788-796

Holm C (2003) Molecular mechanisms regulating hormone sensitive lipase and lipolysis

Hotta K Funahashi T Bodkin NL Ortmeyer HK Arta Y Hansen BC Matsuzawa Y (2001) Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys Diabetes 50 1126-1133

Ishioka K Soliman MM Sagawa M Nakadomo F Shibata H Honjoh T Hashimoto A Kitamura H Saito M (2002) Experimental and clinical studies on plasma leptin in obese dogs J Vet Med Sci 64 349-353

Iwasaki Y Takayasu S Nishiyama M Tsugita M Taguchi T Asai M (2008) Is the metabolic syndrome an intracellular Cushing state? Effects of multiple humoral factors on the transcriptional activity of the hepatic glucocorticoid activating enzyme (11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1) gene Molecular and Cellular Endocrinology 285 (1-2) 10-18

Jamil H Dickson Jk Chu CH Lago MW Rinehart K Biller SA Gregg RE Wetterau JR (1995) Microsomal triglyceride transfer protein specificity of lipid binding and transport *The Journal of Biological Chemistry* 270(12) 6549-6554
Jeusette I Greco D Aquino F et al (2010) Effect of breed on body composition and comparison between various methods to estimate body composition in dogs *Res Vet Sci* 88 227-232

Jordan E Kley S Le NA et al (2008) Dyslipidemia in obese cats *Domest Anim Endocrinol* 35 290-9

Kadowaki T Yamauchi T Kubota N et al (2006) Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome *J Clin Invest* 116 1784-92

Kahn BB Flier JS (2000) Obesity and insulin resistance *J Clin Invest* 106(4) 473-481

Kaur J (2014) A comprehensive review on metabolic syndrome *Cardiology research and practice* 2014

Krause B R & Hartman A D (1984) Adipose tissue and cholesterol metabolism *Journal of lipid research* 25(2) 97-110

Krause B R & Hartman A D (1984) Adipose tissue and cholesterol metabolism *Journal of lipid research* 25(2) 97-110

Kubota N Terauchi Y Miki H Tamemoto H Yamauchi T Komeda K Eto K (1999) PPAR γ mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance *Molecular cell* 4(4) 597-609

Laflamme DP (2006) Understanding and managing obesity in dogs and cats *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 36 1283–95

Mannucci E Ognibene A Cremasco F Bordini G Mencucci A Pierazzuoli E & Rotella C M (2000) Glucagon like peptide (GLP) 1 and leptin concentrations in obese patients with Type 2 diabetes mellitus *Diabetic Medicine* 17(10) 713–719

Matthews DR Hosker JP Rudenski AS Naylor BA Treacher DF Turner RC (1985) Homeostasis model assessment insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man *Diabetologia* 28 412–419

Mawby DI Bartges JW dAvignon A Laflamme DP Moyers TD Cottrell T (2004) Comparison of Various Methods for Estimating Body Fat in Dogs *J Am Anim Hosp Assoc* 40 109–114

McGreevy PD Thomson PC Pride C Fawcett A Grassi T Jones B (2005) Prevalence of obesity in dogs examined by Australian veterinary practices and the risk factors involved *Vet Rec* 156(22) 695–702

McKeigue P M Shah B & Marmot M G (1991) Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians *The Lancet* 337(8738) 382–386

Mead J R Irvine S A & Ramji D P (2002) Lipoprotein lipase structure function regulation and role in disease *Journal of molecular medicine* 80(12) 753–769

Miceli DD Castillo V 2017 Alteracion de la expresion de la 11 β -hidroxideshidrogenasa tipo 1 (11 β -HSD 1) y disminucion del peptide glucagon simil-1 (GLP-1) en perros con Sindrome de Cushing Tesis doctoral Universidad de Buenos Aires

Ness G C Pendleton L C Li Y C & Chiang J Y (1990) Effect of thyroid hormone on hepatic cholesterol 7 α hydroxylase LDL receptor HMG-CoA reductase farnesyl pyrophosphate synthetase and apolipoprotein AI mRNA levels in hypophysectomized rats Biochemical and biophysical research communications 172(3) 1150-1156

Pick A Clark J Kubstrup C Levisetti M Pugh W Bonner Weir S & Polonsky K S (1998) Role of apoptosis in failure of beta cell mass compensation for insulin resistance and beta-cell defects in the male Zucker diabetic fatty rat Diabetes 47(3) 358-364

Radziuk J (2000) Insulin sensitivity and its measurement structural commonalities among the methods The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 85 4426-4433

Rask E Olsson T Soderberg S Adrew R Livingstone D Johnson O Walker B (2001) Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 86(3) 1418-1421

Rezzonico J Rezzonico M Pusiol E Pitoia F Niepomniscze H (2008) Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome Thyroid 18 461-464

Rocha VZ Libby P (2008) The multiple facets of the fat tissue Thyroid 18 175-83

Romero E Campollo O Celis A Vasquez EM Castro JF Cruz RM (2007) Factores de riesgo de dislipidemia en niños y adolescentes con obesidad *Salud Publica Mex* 49 103 108

Ronti T Lupattelli G Mannarino E (2006) The endocrine function of adipose tissue an update *Clinical Endocrinology (Oxf)* 64 355 365

Schaffler A Scholmerich J Buechler C (2006) The role of adipotropins and the clinical importance of a potential hypothalamic-pituitary-adipose axis *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 2 374 83

Schweiger M Schreiber R Haemmerle G Lass A Fledelius C Jacobsen P Zimmermann R (2006) Adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase are the major enzymes in adipose tissue triacylglycerol catabolism *Journal of Biological Chemistry* 281(52) 40236-40241

Shimomura I Hammer R E Ikemoto S Brown M S & Goldstein J L (1999) Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy *Nature* 401(6748) 73-76

Strain GW Zumoff B Strain JJ Levin J Fukushima DK (1980) Cortisol production in obesity *Metabolism* 29 980-985

Timar O Sestier F & Levy E (2000) Metabolic syndrome X a review *The Canadian journal of cardiology* 16(6) 779-789

Trayhurn P (2005) Adipose tissue in obesity — an inflammatory issue *Endocrinology* 146 1003–5

Trayhurn P (2005) Endocrine and signalling role of adipose tissue new perspectives on fat *Acta Physiol Scand* 84 285–93

Trujillo ME Scherer PE (2006) Adipose tissue-derived factors impact on health and disease *Endocr Rev* 27 762–78

Tuomilehto J Lindstrom J Eriksson J G Valle T T Hamalainen H Ilanne-Parikka P & Salminen V (2001) Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance *New England Journal of Medicine* 344(18) 1343-1350

Tvarijonaviciute A Ceron JJ Holden SL et al (2012) Obesity-related metabolic dysfunction in dogs a comparison with human metabolic syndrome *BMC Veterinary Research* 8 147

Tvarijonaviciute A Ceron JJ Holden SL Morris PJ Biourge V German A J (2012) Effects of weight loss in obese cats on biochemical analytes related to inflammation and glucose homeostasis *Domest Anim Endocrinol* 42 129–141
Veiga APM Price CA Oliveira ST et al (2008) Association of canine obesity with reduced serum levels of C-reactive protein *Journal of Veterinary Diagnostic and Investigation* 20 224–8

Vella V Sciacca L Pandini G Mineo R Squatrito S Vigneri R et al (2001) The IGF system in thyroid cancer new concepts *Clinical Molecular Pathology* 54 121–124

Verkest KR Fleeman LM Morton JM Ishioka K Rand JS (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 24–34

Verkest K R Fleeman L M Rand J S & Morton J M (2010) Basal measures of insulin sensitivity and insulin secretion and simplified glucose tolerance tests in dogs Domestic animal endocrinology 39(3) 194-204

Verkest K R Fleeman L M Rand J S Morton J M (2010) Basal measures of insulin sensitivity and insulin secretion and simplified glucose tolerance tests in dogs Domestic Animal Endocrinology 39 194–204

Verkest K R Fleeman L M Rand J S Morton J M (2011) Evaluation of beta cell sensitivity to glucose and first-phase insulin secretion in obese dogs Am J Vet Res 72 357–366

Wake DJ Walker BR (2004) 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and the metabolic syndrome Molecular and Cellular Endocrinology 215 45–54

Wesche MF Wiersinga WM Smits NJ (1998) Lean body mass as a determinant of thyroid size Clin Endocrinol (Oxf) 48(6) 701 6

Weyer C Bogardus C Mott D M Pratley R E (1999) The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus J Clin Investig 104 787–794

Widjaja A Stratton I M Horn R Holman R R Turner R & Brabant G (1997) UKPDS 20 plasma leptin obesity and plasma insulin in type 2 diabetic subjects The journal of clinical endocrinology & metabolism 82(2) 654-657

Williams D P Going S B Lohman T G Harsha D W Srinivasan S R Webber L S & Berenson G S (1992) Body fatness and risk for elevated blood pressure total cholesterol and serum lipoprotein ratios in children and adolescents American journal of public health 82(3) 358 363

Witzel AL Kirk CA Henry GA Toll PW Brejda JJ Paetau-Robinson I (2014) Use of a novel morphometric method and body fat index system for estimation of body composition in overweight and obese dogs JAVMA 244 (11) 1279-1284

Yamka RM Friesen KG Frantz NZ (2006) Identification of canine markers related to obesity and the effects of weight loss on the markers of interest International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine 4 282–292

Zarate A Saucedo R Hernandez M El receptor de peroxisoma-proliferador activado gamma (PPAR γ) es un factor de transcripcion multigenico de versatilidad metabolica Acta Medica Grupo Ángeles 3(1) 53

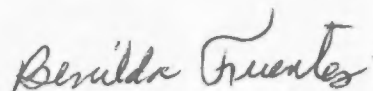
Zoran D L (2010) Obesity in dogs and cats a metabolic and endocrine disorder Veterinary Clinics of North America small animal practice 40(2) 221-239

Panamá 30 de mayo de 2017.

A QUIEN CONCIERNA

Yo Benilda Fuentes con cédula de identidad persona N° 8-114-166 he revisado el trabajo de investigación titulado: **Evaluación de la resistencia insulínica en pacientes caninos con sobrepeso y obesos**, a el estudiante **Julio Rogelio Ramos Saavedra**, con cédula de identidad persona N° **8-811-127** quien cumplió con las correcciones ortográficas, de puntuación y de redacción.

Atentamente



Prof. **BENILDA FUENTES**

Adjunto copia de diploma



UNIVERSIDAD DE PANAMÁ

LA FACULTAD DE Humanidades

EN VIRTUD DE LA POTESTAD QUE LE CONFIEREN LA LEY Y EL ESTATUTO UNIVERSITARIO
HACE CONSTAR QUE

Benilda Fuentes Rojas

HA TERMINADO LOS ESTUDIOS DE POSTGRADO Y CUMPLIDO CON LOS
REQUISITOS QUE LE HACEN ACREEDOR AL TITULO DE

Magister en Lengua Española y Literatura para el Nivel Superior

Y EN CONSECUENCIA SE LE CONCEDE TAL GRADO CON TODOS LOS DERECHOS
HONORES Y PRIVILEGIOS RESPECTIVOS, EN TESTIMONIO DE LO CUAL SE LE EXPIDE
ESTE DIPLOMA EN LA CIUDAD DE PANAMÁ, A LOS *tres*
DÍAS DEL MES DE *febrero* DEL AÑO DOS MIL *doce*

Benilda Fuentes Rojas