

## RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 18/08/2018.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
**FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**  
**CÂMPUS DE ARAÇATUBA**

**ASSOCIAÇÃO DA HIPERINSULINEMIA E**  
**HIPERURICEMIA EM CÃES OBESOS HIPERTENSOS**

**Taiana Carvalho Valadares**

Médica Veterinária

ARAÇATUBA – SP

2017

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
**FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**  
**CÂMPUS DE ARAÇATUBA**

**ASSOCIAÇÃO DA HIPERINSULINEMIA E**  
**HIPERURICEMIA EM CÃES OBESOS HIPERTENSOS**

**Taiana Carvalho Valadares**

**Orientador: Prof. Adj. Paulo César Ciarlini**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária – Unesp, Campus de Araçatuba, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal (Fisiopatologia Médica e Cirúrgica).

ARAÇATUBA – SP

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca da FMVA / UNESP

F866o Valadares, Taiana Carvalho  
Associação da hiperinsulinemia e hiperuricemia em cães  
obesos hipertensos / Taiana Carvalho Valadares. –  
Araçatuba: [s.n.], 2017.  
53 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista,  
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. 2017  
Orientador: Prof. Adjunto Paulo César Ciarlini

1. Obesidade 2. Pressão sanguínea 3. Acido úrico  
4. Insulina I.Título.

CDD 636.7

**CERTIFICADO DE APROVAÇÃO**

ASSOCIAÇÃO DA HIPERINSULINEMIA E HIPERURICEMIA EM CÃES OBESOS

TÍTULO: HIPERTENSOS

---

---

**AUTORA: TAIANA CARVALHO VALADARES**

**ORIENTADOR: PAULO CESAR CIARLINI**

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em CIÊNCIA ANIMAL, área: Fisiopatologia Médica e Cirúrgica pela Comissão Examinadora:



Prof. Dr. PAULO CESAR CIARLINI

Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp



Profa Dra LUCIANA DEL RIO PINOTI

Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/Unesp



Profa. Dra. ANA CLAUDIA DE MELO STEVANATO NAKAMUNE

Departamento de Ciências Básicas / Faculdade de Odontologia - Câmpus de Araçatuba/Unesp

Araçatuba, 18 de agosto de 2017.

## **DADOS CURRICULARES DO AUTOR**

**TAIANA CARVALHO VALADARES** – Natural de Guararapes, São Paulo, nascida em 11 de julho de 1981, filha de Sandra Tereza Carvalho Valadares e Sergio Luiz Valadares. Em 2002, ingressou no curso de Medicina Veterinária da Unesp/Araçatuba, onde se graduou como Médica Veterinária em dezembro de 2006. Atuou em empresas de saúde e nutrição animal até dezembro de 2014. Ingressou no curso de Pós-graduação em Ciência Animal, área de concentração Fisiopatologia Médica e Cirúrgica, na Faculdade de Medicina Veterinária, Unesp, Campus de Araçatuba-SP, em março de 2015, sob orientação do Prof. Adjunto Paulo César Ciarlini. Desde então tem participado dos Projetos de Pesquisa do grupo, sempre em relação aos temas estresse oxidativo, metabolismo oxidativo e obesidade.

*“Que nada nos limite, que nada nos defina, que nada nos sujeite. Que a liberdade seja nossa própria substância, já que viver é ser livre.”*

**(Simone de Beauvoir)**

*À minha família por todo amor, confiança, respeito e suporte.*



## **AGRADECIMENTOS**

Principalmente à minha família, que é o que tenho de mais importante na vida.

Ao meu orientador Prof. Adjunto Paulo César Ciarlini por todo ensinamento, amizade e confiança.

Aos amigos do Laboratório Clínico Veterinário do Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal. Em especial, a Anelise Maria Bosco, minha grande companheira em todas as etapas da realização desse trabalho.

A todos os proprietários que gentilmente participaram do projeto com seus cães.

Aos professores doutores, Wagner Luis Ferreira, Luciana Del Rio Pinoti, Suely Regina Mogami Bonfim e Prof. Adjunto Marion Burkhardt de Koivisto e Valéria Marçal Félix de Lima por todo o auxílio na execução desse projeto de pesquisa.

À Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pela concessão da bolsa de mestrado durante o primeiro ano do curso.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo generoso financiamento que possibilitou a realização desse trabalho (Proc. 2014/20662-0).

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, pela oportunidade oferecida para a realização do curso de Mestrado.

***Meus sinceros agradecimentos!***

## SUMÁRIO

	Página
CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	13
1 Contextualização do problema.....	13
2 Pesquisa bibliográfica.....	14
2.1 Critérios de eleição.....	14
2.2 Coleta de dados.....	15
2.3 Resultados.....	15
3 Objetivo.....	27
REFERÊNCIAS.....	28
CAPÍTULO 2 - ASSOCIAÇÃO DA HIPERINSULINEMIA E HIPERURICEMIA NA HIPERTENSÃO DE CÃES OBESOS.....	37
1 Introdução.....	38
2 Metodologia.....	40
2.1 Seleção dos animais.....	40
2.2 Colheita das amostras e análises laboratoriais.....	42
2.3 Aferição da pressão arterial sistólica (PAS).....	43
2.4 Análise estatística.....	43
3 Resultados.....	44
4 Discussão.....	47
5 Agradecimento.....	49
REFERÊNCIAS.....	49

## **ASSOCIAÇÃO DA HIPERINSULINEMIA E HIPERURICEMIA EM CÃES OBESOS HIPERTENSOS**

**RESUMO** – A obesidade está reconhecidamente vinculada a várias enfermidades e também com a diminuição da expectativa de vida dos cães. Em humanos a hipertensão associada a obesidade é fator de risco para doenças de caráter limitante, já em cães a relação do aumento da pressão arterial e da obesidade não está bem estabelecida. Além disso, o aumento de insulina e ácido úrico parece ter papel fundamental na ocorrência da hipertensão relacionada a obesidade. Nesse sentido investigamos a hipótese de que ocorre hipertensão em cães obesos e de que a maior concentração plasmática de insulina e ácido úrico esteja relacionada com essa elevação da pressão arterial. Também foi realizada revisão sistemática baseada na hipótese de que a obesidade em cães está associada à hipertensão arterial. Foram selecionados 57 cães adultos agrupados de acordo com o escore de condição corporal (ECC) de 9 pontos. De todos os animais foi aferida a pressão arterial sistólica (PAS) e mensurada concentração plasmática de ácido úrico e insulina. Os obesos apresentaram pressão sistólica média significativamente maior do que os cães controle e com sobrepeso. Houve associação da concentração plasmática de insulina com o ácido úrico plasmático e com a PAS. Foi possível concluir que a hiperinsulinemia e hiperuricemia estão associadas e contribuem para a hipertensão de cães obesos.

**Palavras-Chave:** obesidade, pressão sanguínea, ácido úrico, insulina

## ***ASSOCIATION OF HYPERINSULINEMIA AND HYPERURICEMIA IN HYPERTENSIVE OBESE DOGS***

**SUMMARY** – Obesity in dogs is linked to several diseases and also to the decrease in the life expectancy. In humans, obesity-related hypertension is considered risk factor for several diseases that cause disability, however in dogs the relation between obesity and hypertension is not well defined. In addition, increased insulin and uric acid appear to play a key role in the occurrence of obesity-related hypertension. In this sense, we investigated the hypothesis that there is hypertension in obese dogs and the highest insulin and uric acid plasmatic concentration contribute to increase blood pressure. We also systematically reviewed the hypothesis that obesity in dogs is associated with hypertension. We selected 57 adult dogs grouped according to the 9-point body condition score (BCS). Of all dogs, systolic blood pressure (SBP) and the plasma concentration of uric acid and insulin were measured. Obese dogs had significantly higher mean systolic pressure than control and overweight dogs. There was association of plasma insulin concentration with plasma uric acid and SBP. We conclude that hyperinsulinemia and hyperuricemia are associated and contribute to hypertension in obese dogs.

**Keywords:** obesity, blood pressure, uric acid, insulin.

# Capítulo 1

## **CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS**

### **1 Contextualização do problema**

A obesidade é definida como o acúmulo anormal ou excessivo de tecido adiposo que resulta em prejuízo para a saúde (WHO, 2016), sendo considerada uma das mais prevalentes doenças crônicas de cães (LARSEN; VILLAVERDE, 2016). A condição inflamatória crônica em cães obesos predispõe a inúmeras doenças, diminuindo a expectativa e a qualidade de vida (WEETH, 2016). A hipertensão arterial associada à obesidade ocorre em humanos, e pode levar o indivíduo à morte devido a ocorrência de acidente vascular cerebral e infarto (SIMONDS et al., 2014; VERKEST, 2014). Em cães esta associação não está comprovada e é controversa, há relato de que a pressão arterial diminui significativamente com a perda de peso (TVARIJONAVICIUTE et al., 2012), porém em outro estudo os autores afirmam que a obesidade não é fator de risco para que cães desenvolvam hipertensão (PÉREZ-SÁNCHEZ et al., 2015). Além disso, a obesidade já foi indicada por causar um pequeno efeito no aumento da pressão arterial não trazendo prejuízo para a saúde dos cães (BROWN et al., 2007). Em humanos obesos a hipertensão arterial é multifatorial e dentre os principais mecanismos desencadeadores estão a retenção de sódio, a hiperinsulinemia, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e a estimulação do sistema nervoso simpático (VANĚČKOVÁ et al., 2014). O aumento da insulina ocorre na obesidade canina (LUND et al., 2006; VERKEST, 2014) e tem sido considerado uma das principais causas da hipertensão em humanos obesos (SIMMONS et al., 2010; VANĚČKOVÁ et al., 2014), porém em cães ainda não há consenso em relação a ocorrência de hipertensão relacionada a obesidade e o aumento de insulina não foi correlacionado a essa condição. Acredita-se ainda que a hiperinsulinemia e a hipertensão estejam associadas a hiperuricemia, porém, até o momento não foram realizados estudos em cães na tentativa de comprovar essa associação. Contudo, a hipertensão relacionada a obesidade e

o grau de comprometimento causado por essa elevação da pressão arterial, além da participação da insulina e ácido úrico precisam ser definidos em cães.

## REFERÊNCIAS

BODEY, A. R.; MICHELL, A. R. Epidemiological study of blood pressure in domestic dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 37, p. 116–125, 1996.

BORNE, A. T. et al. Changes in skeletal muscle vascular resistance with weight gain: associations with insulin and sympathetic activity. **Obesity Research**, v. 7, n. 1, p. 68–75, 1999.

BROWN, S. et al. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 42, n. 4, p. 542–558, 2007.

DE PAULA, R. B.; DA SILVA, A. A.; HALL, J. E. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. **Hypertension**, v. 43, n. 1, p. 41–47, 2004.

FEIG, D. I.; SOLETSKY, B.; JOHNSON, R. J. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. **JAMA: the Journal of the American Medical Association**, v. 300, p. 924–932, 2008.

GLANTZOUNIS, G. et al. Uric acid and oxidative stress. **Current Pharmaceutical Design**, v. 11, n. 32, p. 4145–4151, 2005.

GRANGER, J. P.; WEST, D.; SCOTT, J. Abnormal pressure natriuresis in the dog model of obesity-induced hypertension. **Hypertension**, v. 23, n. 1, p. 18–18, 1994.

GU, J. W. et al. Cytokine gene expression profiles in kidney medulla and cortex of obese hypertensive dogs. **Kidney International**, v. 66, n. 2, p. 713–721, 2004.



HALL, J. E. et al. Obesity-induced hypertension. Renal function and systemic hemodynamics. **Hypertension**, v. 22, n. 3, p. 292–299, 1993.

HALL, J. E. et al. Hemodynamic and renal responses to chronic hyperinsulinemia in obese, insulin-resistant dogs. **Hypertension**, v. 25, n. 5, p. 994–1002, 1995.

HENEGAR, J. R. et al. Catheter-based radiofrequency renal denervation lowers blood pressure in obese hypertensive dogs. **American Journal of Hypertension**, v. 27, n. 10, p. 1285–1292, 2014.

ILIESCU, R. et al. Chronic baroreflex activation restores spontaneous baroreflex control and variability of heart rate in obesity-induced hypertension. **AJP: Heart and Circulatory Physiology**, v. 305, n. 7, p. 1080–1088, 2013.

KASSAB, S. et al. Blunted natriuretic response to a high-sodium meal in obese dogs. Role of renal nerves. **Hypertension**, v. 23, n. 6, p. 997–1001, 1994.

KASSAB, S. et al. Renal denervation attenuates the sodium retention and hypertension associated with obesity. **Hypertension**, v. 25, n. 4, p. 893–897, 1995.

KOTCHEN, T. A. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. **American Journal of Hypertension**, v. 23, n. 11, p. 1170–1178, 2010.

LAFLAMME, D. P. Development and validation of a body condition score system for dogs. **Canine Practice**, v. 22, p. 10–15, 1997.

LARSEN, J. A.; VILLAVERDE, C. Scope of the problem and perception by owners and veterinarians. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 46, n. 5, p. 761–772, 2016.

LIPPI, G. et al. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. **Clinica Chimica Acta**, v. 392, n. 1–2, p. 1–7, 2008.

LOHMEIER, T. E. et al. Prolonged activation of the baroreflex abolishes obesity-induced hypertension. **Hypertension**, v. 49, n. 6, p. 1307–1314, 2007.

LOHMEIER, T. E. et al. Systemic and renal-specific sympathoinhibition in obesity hypertension. **Hypertension**, v. 59, n. 2, p. 331–338, 2012.

LOHMEIER, T. E. et al. Chronic interactions between carotid baroreceptors and chemoreceptors in obesity hypertension novelty and significance. **Hypertension**, v. 68, n. 1, p. 227–235, 2016.

LOHMEIER, T. E.; WARREN, S.; CUNNINGHAM, J. T. Sustained activation of the central baroreceptor pathway in obesity hypertension. **Hypertension**, v. 42, n. 1, p. 96–102, 2003.

LUND, E. M. E. M. E. et al. Prevalence and risk factors for obesity in adult dogs from private US veterinary practices. **The Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v. 4, n. 2, p. 177–186, 2006.

MAZZA, A. et al. Asymptomatic hyperuricemia is a strong risk factor for resistant hypertension in elderly subjects from general population. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 86, p. 590–594, 2017.

MIZELLE, H. L.; EDWARDS, T. C.; MONTANT, J. Abnormal cardiovascular responses to exercise during the development of obesity in dogs. **American Journal of Hypertension** p. 374–378, 1994.

MONTOYA-ALONSO, J. A. et al. Prevalence of canine obesity, obesity-related metabolic dysfunction, and relationship with owner obesity in an obesogenic region of Spain. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 4, p. 2–5, 2017.

NAKAGAWA, T. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. **AJP: Renal Physiology**, v. 290, n. 3, p. F625–F631, 2005.

NOLAN, C. J.; DAMM, P.; PRENTKI, M. Type 2 diabetes across generations: From pathophysiology to prevention and management. **The Lancet**, v. 378, p. 169–181, 2011.

PARK, B. et al. Association between serum levels of uric acid and blood pressure tracking in childhood. **American Journal of Hypertension**, v. 30, n. 7, p. 713–718, 2017.

PATTERSON, R. A.; HORSLEY, E. T. M.; LEAKE, D. S. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL. **Journal of Lipid Research**, v. 44, n. 3, p. 512–521, 2003.

PÉREZ-SÁNCHEZ, A. P. et al. Obesity-hypertension and its relation to other diseases in dogs. **Veterinary Research Communications**, v. 39, n. 1, p. 45–51, 2015.

PHILIP-COUDERC, P. et al. Cardiac transcriptome analysis in obesity-related hypertension. **Hypertension**, v. 41, n. 3, p. 414–421, 2003.

PHILIP-COUDERC, P. et al. Kinetic analysis of cardiac transcriptome regulation during chronic high-fat diet in dogs. **Physiological Genomics**, v. 19, n. 1, p. 32–40, 2004.

RATZ, P. H. et al. Decreased potency of contraction to wadrenoceptor stimulation in renal arteries from obese hypertensive dogs. **American Physiological Society**, v. 363, p. 798-803, 1993.

REAVEN, G. M. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 83, p. 1237–1247, 2006.

REUSCH, C. E.; SCHELLENBERG, S.; WENGER, M. Endocrine hypertension in small animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 40, n. 2, p. 335–352, 2010.

ROBLES, R. G. et al. Effects of Captopril on sympathetic activity, lipid and carbohydrate metabolism in a model of obesity-induced hypertension in dogs. **American Journal of Hypertension**, v. 6, p. 1009–1015, 1993.

ROCCHINI, A. P. et al. Obesity-induced hypertension in the dog. **Hypertension**, v. 9, p. 64–68, 1987.

ROCCHINI, A. P. et al. Hyperinsulinemia and the aldosterone and pressor responses to angiotensin II. **Hypertension**, v. 15, n. 6, Pt\_2, p. 861–866, 1990.

ROCCHINI, A. P. et al. Clonidine prevents insulin resistance and hypertension in obese dogs. **Hypertension**, v. 33, p. 548–553, 1999.

ROCCHINI, A. P. et al. Serial changes in norepinephrine kinetics associated with feeding dogs a high-fat diet. **The Journal of Clinical Hypertension**, v. 12, n. 2, p. 117–124, 2010.

ROCCHINI, A. P.; YANG, J. Q.; GOKEE, A. Hypertension and insulin resistance are not directly related in obese dogs. **Hypertension**, v. 43, n. 5, p. 1011–1016, 2004.

SÁNCHEZ-CASTILLO, C. P.; PICHARDO-ONTIVEROS, E.; LÓPEZ-R, P. Epidemiología de la obesidad. **Gaceta Médica de México**, v. 140, n. 2, p. 3–20, 2004.

SAUTIN, Y. Y. et al. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. **AJP: Cell Physiology**, v. 293, n. 2, p. C584–C596, 2007.

SIMMONS, R. K. et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. **Diabetologia**, v. 53, n. 4, p. 600–605, 2010.

SIMONDS, S. E. et al. Leptin mediates the increase in blood pressure associated with obesity. **Cell**, v. 159, n. 6, p. 1404–1416, 2014.

STORHAUG, H. M. et al. Uric acid is associated with microalbuminuria and decreased glomerular filtration rate in the general population during 7 and 13 years of follow-up: the tromsø study. **BMC Nephrology**, v. 16, n. 1, p. 210, 2015.

TROPF, M. et al. Cardiac and metabolic variables in obese dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 4, p. 1000–1007, 2017.

TRUETT, A. A. et al. Autonomic control of blood pressure and heart rate in obese hypertensive dogs. **American Physiological Society**, v. 363, p. 541–549, 1996.

TVARIJONAVICIUTE, A. et al. Obesity-related metabolic dysfunction in dogs: a comparison with human metabolic syndrome. **BMC Veterinary Research**, v. 8, n. 1, p. 147, 2012.

UNGER, R. H.; SCHERER, P. E. Gluttony, sloth and the metabolic syndrome: a roadmap to lipotoxicity. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 21, p. 345–352, 2010.

VANĚČKOVÁ, I. et al. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms. **Journal of Endocrinology**, v. 223, n. 3, p. R63–R78, 2014.

VERKEST, K. R. Is the metabolic syndrome a useful clinical concept in dogs? A review of the evidence? **The Veterinary Journal**, v. 199, n. 1, p. 24–30, 2014.

VIAZZI, F. et al. Increased serum uric acid levels blunt the antihypertensive efficacy of lifestyle modifications in children at cardiovascular risk novelty and significance. **Hypertension**, v. 67, n. 5, p. 934–940, 2016.

WEETH, L. P. Other risks/possible benefits of obesity. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**, v. 46, n. 5, p. 843–853, 2016.

WEHBERG, K. E. et al. Baroreflex sensitivity in the canine model of obesity-induced hypertension. **The American Physiological Society**, v. 363, p. 981–985, 1990.

World Health Organization, WHO. **Obesity and overweight**. Media centre, 2006. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Acesso em: 9 maio 2017.

XIE, J. X.; HAYEK, S. S. Is it time to find a role for uric acid levels in the prevention and management of hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 30, n. 1, p. 16–18, 2017.

ZHANG, Z. et al. Renal simplicity denervation reduces blood pressure and renal injuries in an obesity-induced hypertension dog model. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, 2016. DOI: 10.1111/1440-1681.12661.