

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

PERFIL METABÓLICO E DE ADIPOCINAS EM CÃES  
COM SOBREPESO E OBESOS

PAULA NASSAR DE MARCHI

Botucatu-SP  
2016

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

PERFIL METABÓLICO E DE ADIPOCINAS EM CÃES  
COM SOBREPESO E OBESOS

PAULA NASSAR DE MARCHI

Dissertação apresentada junto ao Programa de  
Pós-graduação em Medicina Veterinária para  
obtenção do título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Henrique de Araújo  
Machado

Co-orientador: Prof. Dr. Mauro José Lahm  
Cardoso

Botucatu-SP  
2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

De Marchi, Paula Nassar.

Perfil metabólico e de adipocinas em cães com sobrepeso e obesos / Paula Nassar De Marchi. - Botucatu, 2016

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Luiz Henrique de Araújo Machado

Coorientador: Mauro José Lahm Cardoso

Capes: 50501062

1. Cães - Doenças. 2. Adipocinas. 3. Obesidade. 4. Hipertensão. 5. Resistência à insulina. 6. Distúrbios do metabolismo.

Palavras-chave: Adipocinas; Hipertensão arterial; Obesidade; Resistência insulínica.

Autora: Paula Nassar De Marchi

Título: Perfil metabólico e de adipocinas em cães com sobrepeso e obesos.

## COMISSÃO EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Luiz Henrique de Araújo Machado  
Orientador  
Departamento de Clínica Veterinária  
FMVZ – UNESP- Botucatu

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Alessandra Melchert  
Departamento de Clínica Veterinária  
FMVZ – UNESP- Botucatu

---

Prof. Dr. Marcelo de Souza Zanutto  
Departamento de Clínicas Veterinárias  
UEL

Data da defesa: 22 de setembro de 2016

*Dedico este trabalho a meu pai e herói, Luciano dos Santos De Marchi (in memoriam), que me ensinou o mais importante da vida: bom caráter, honestidade, humildade e respeito ao próximo. Ensinou que com esforço, amor e perseverança todos os sonhos são atingíveis.*

## AGRADECIMENTOS

À minha mãe, Adriana Nassar De Marchi, por ter sido mãe e pai nos últimos oito anos, pela batalha incessante para permitir que eu e meu irmão concluíssemos nossos estudos apesar das dificuldades, pela paciência e pelo amor incondicional.

Ao meu pai (*in memoriam*), por tudo que ensinou, por sempre ter acreditado em mim e o mais pleno e absoluto amor da minha vida.

Ao meu orientador Prof. Dr. Luiz Henrique de Araújo Machado, por todo auxílio, ensinamentos, conselhos e amizade.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. Mauro José Lahm Cardoso, pela assistência, conhecimento, competência e paciência ao longo desse trabalho.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Eunice Oba, por gentilmente ceder seu laboratório, conhecimento e tempo para realização das dosagens hormonais.

À minha querida tia, Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Katy Nassar, pela dedicação, carinho e revisão da língua portuguesa ao final do trabalho.

Ao meu namorado, Thiago Hideky Yamauti dos Santos, por me ajudar com as coletas, companheirismo, apoio e compreensão.

À minha querida amiga, Fúlvia Bueno de Souza, sempre pronta a prover abrigo e apoio logístico sempre que foi necessário, além de toda amizade.

A todos os tutores e amigos, que gentilmente cederam seus animais para a elaboração desse estudo.

À CNPq, CAPES e Fundação Araucária pelo apoio financeiro a essa pesquisa.

## LISTA DE QUADROS

<b>QUADRO 1.</b> Valores de leptina em cães com diferentes condições corporais, mensurados por ELISA (kits específicos para cães).....	7
<b>QUADRO 2.</b> Valores de adiponectina, dosados por diferentes metodologias, em animais com diferentes condições corporais.....	9
<b>QUADRO 3.</b> Valores de grelina e resistina em animais com diferentes condições corporais, mensurados por radioimunoensaio. ....	11
<b>QUADRO 4.</b> Valores de fator de necrose tumoral alfa em animais com diferentes condições corporais, mensurado pela técnica de ensaio imunoenzimático (EIE). ....	12

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1.</b> Média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo da %GC, PAS e ureia, creatinina em 76 cães agrupados conforme a CC e inclusão como DMRO. ....	36
<b>TABELA 2.</b> Média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo da FA, GGT, PT e albumina em 76 cães agrupados conforme a CC e inclusão como DMRO. .	37
<b>TABELA 3.</b> Média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo dos triglicérides, colesterol e ALT em 76 cães agrupados conforme a CC e inclusão como DMRO. ....	38
<b>TABELA 4.</b> Média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo da insulina, glicemia, HOMA-IR e HOMA-B em 76 cães agrupados conforme a CC e inclusão como DMRO. ....	39
<b>TABELA 5.</b> Média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo da adiponectina e leptina, em 76 cães agrupados conforme a CC e inclusão como DMRO. ....	40
<b>TABELA 6.</b> Frequência da hipertensão arterial, hipertensão arterial de risco severo LOA, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hiperinsulinemia, aumento dos índices HOMA-IR e HOMA-B, hiperleptinemia e hipoadiponectinemia nos 4 grupos estudados .....	43
<b>TABELA 7.</b> Coeficientes de Correlação de Spearman entre a condição corporal, %GC e PAS, ureia, creatinina, ALT, FA, GGT, PT, albumina, triglicérides, colesterol, glicemia, insulina, HOMA-IR, HOMA-B, adiponectina e leptina de todos os animais.....	44
<b>TABELA 8.</b> Coeficientes de Correlação de Spearman entre a condição corporal, %GC e PAS, ureia, creatinina, ALT, FA, GGT, PT, albumina, triglicérides, colesterol, glicemia, insulina, HOMA-IR, HOMA-B, adiponectina e leptina dos animais de G4.....	45
<b>TABELA 9.</b> Média, desvio padrão e mediana da %GC, PAS, ureia, creatinina, ALT, FA, GGT, proteína total, albumina, triglicérides em 76 cães agrupados conforme o sexo.....	47

<b>TABELA 10.</b> Média, desvio padrão e mediana do colesterol, glicemia, insulina, HOMA-IR, HOMA-B, leptina e adiponectina em 76 cães agrupados conforme o sexo. ....	48
<b>TABELA 11.</b> Média, desvio padrão e mediana da %GC, PAS, ureia, creatinina, ALT, FA, GGT, PT, albumina e triglicerídeos em 76 cães agrupados conforme a condição reprodutiva. ....	49
<b>TABELA 12.</b> Média, desvio padrão e mediana do colesterol, glicemia, insulina, HOMA-IR, HOMA-B, adiponectina e leptina em 76 cães agrupados conforme a condição reprodutiva. ....	50

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1.</b> Esquema da ECC de nove pontos, proposta por Laflamme (1997). .....	29
<b>FIGURA 2.</b> Representação gráfica, através de box plot, das variáveis HOMA-B, glicemia, colesterol, triglicérides, pressão arterial sistólica e insulina nos grupos G1, G2, G3 e G4. ....	41
<b>FIGURA 3.</b> Representação gráfica, através de box plot, das variáveis adiponectina, leptina e HOMA-IR nos grupos G1, G2, G3 e G4. ....	42

## LISTA DE ABREVIações

% - Porcento

%GC - Porcentagem de gordura corporal

ALT - Alanina Aminotransferase

Alb - Albumina

CC - Condição corporal

CL - Distância da tuberosidade do calcâneo ao ligamento patelar médio

CP - Circunferência pélvica

cPLI - Imunorreatividade à lipase pancreática canina

Col - Colesterol

Creat - Creatinina

DEXA - Absorimetria com raio-x de dupla energia

DMRO - Disfunção metabólica relacionada à obesidade canina

DM 2 - *Diabetes mellitus* tipo 2

DOD - Diluição de óxido de deutério

ECC - Escala de condição corporal

EIE - Ensaio imunoenzimático

EIR - Ensaio imunorradiométrico

ELISA - Ensaio de imunoabsorção enzimática

FA - Fosfatase Alcalina

fmol/mL - Femtomol por mililitro

FT - Tiroxina livre

g/dL - Gramas por decilitro

GGT - Gama glutamiltransferase

GH - Hormônio do crescimento

Glic - Glicemia

HAS - Hipertensão arterial sistêmica

HDL - Lipoproteína de alta densidade

HOMA-B - Modelo de avaliação da homeostase para resistência insulínica

HOMA-IR - Modelo de avaliação da homeostase para função das células B

IGF-1 - Fator de crescimento 1

IL-6 - Interleucina 6

Kg/m<sup>2</sup> - Quilograma por metro quadrado

LDL - Lipoproteína de baixa densidade

LOA - Lesão em órgãos-alvo

mg/dL - Miligrama por decilitro

mL - Mililitro

mmHg - Milímetro de mercúrio

mmol/L - Milimol por litro

ng/dL - Nanograma por decilitro

PAS - Pressão arterial sistólica

PT - Proteína total

pg/mL - Picograma por mililitro

RI - Resistência insulínica

RIE - Radioimunoensaio

RM - Ressonância magnética

SM - Síndrome Metabólica

SRAA - Sistema renina angiotensina aldosterona

TAB - Tecido adiposo branco

TAM - Tecido adiposo marrom

TC - Tomografia computadorizada

TNF- $\alpha$  – Fator de necrose tumoral alfa

Trigl – Triglicérides

TT4 - Tiroxina total

UI/L – Unidade internacional por litro

$\mu$ g/mL – micrograma por mililitro

$\mu$ U/mL – Microunidade por mililitro

## SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO .....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA .....	3
2.1 Obesidade Canina e sua prevalência .....	3
2.2 Fatores de risco da obesidade canina .....	3
2.3 Tecido adiposo.....	4
2.4 Tecido adiposo como órgão endócrino e as adipocinas .....	5
2.4.1 Leptina.....	6
2.4.2 Adiponectina.....	8
2.4.3 Grelina.....	10
2.4.4 Resistina.....	10
2.4.5 Adipocinas inflamatórias.....	11
2.4.5.1 Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF $\alpha$ ).....	12
2.4.5.2 Interleucina 6 (IL-6).....	13
2.5 Distúrbios secundários a obesidade canina.....	13
2.5.1 Alterações Osteomusculares.....	14
2.5.2 Hiperlipidemia, adipocinas e resistência insulínica.....	14
2.5.3 Alterações cardiovasculares.....	17
2.6 Síndrome Metabólica .....	19
2.7 Avaliação de resistência insulínica .....	22
2.8 Mensuração da obesidade canina .....	23
2.9 Tratamento e Prevenção da Obesidade Canina .....	25
3. OBJETIVOS .....	27
3.1 Geral .....	27
3.2 Específicos.....	27
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	28

4.1	Local .....	28
4.2	Grupos Experimentais.....	28
4.3	Avaliação de Condição Corporal e medições morfométricas .....	28
4.4	Critérios de Exclusão .....	30
4.5	Coleta do material e Exames laboratoriais.....	30
4.6	Valores de Corte .....	31
4.7	Cálculo do índice HOMA.....	32
4.8	Pressão Arterial Sistólica Não Invasiva.....	33
4.9	Análise dos Resultados.....	33
5.	RESULTADOS .....	35
6.	DISCUSSÃO .....	51
7.	CONCLUSÕES .....	65
8.	BIBLIOGRAFIA.....	66
9.	ARTIGO CIENTÍFICO.....	87

DE MARCHI, P. N. **Perfil metabólico e de adipocinas em cães com sobrepeso e obesos**. Botucatu, 2016. 106p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu.

## RESUMO

A obesidade em cães está cada vez mais presente na clínica, sendo relacionada ao hábito de vida dos proprietários, que perpetuam o sedentarismo e fornecimento de ração *ad libitum*. Em humanos, sabe-se que há correlação importante entre a obesidade e o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e resistência insulínica (RI), quadro denominado síndrome metabólica (SM). Entretanto, em cães, há apenas especulações a respeito. O objetivo do presente estudo foi determinar os valores séricos da adiponectina, leptina, triglicérides, colesterol, insulina, glicemia, HOMA-B e IR (modelo de avaliação da homeostase), pressão arterial sistólica (PAS) e do perfil bioquímico em cães com diferentes condições corporais (CC) sem endocrinopatias, além de identificar os animais que atenderam aos critérios de inclusão como portadores da disfunção metabólica relacionada à obesidade canina (DMRO), determinando sua ocorrência na população estudada. Utilizou-se 76 cães hígidos, que passaram por avaliação de CC e morfometria, divididos assim em grupos de CC ideal (G1), sobrepeso (G2), obeso (G3) e DMRO (G4). Verificou-se que cães do G3 e G4 apresentaram maior porcentagem de gordura corporal, proteína total (PT), triglicérides, glicemia, insulina e HOMA-IR e G4 apresentou maior PAS em comparação com os demais grupos. Além disso, as adipocinas não apresentaram correlação com nenhuma variável, enquanto que a ocorrência da hiperinsulinemia foi maior no G4. Concluiu-se que cães obesos apresentam RI e alterações no metabolismo da gordura, enquanto que cães em DMRO apresentam, além dessas alterações, HAS.

**Palavras-chave:** Adipocinas, Hipertensão arterial, Obesidade, Resistência insulínica.

DE MARCHI, P. N. **Metabolic and Adipokines profiles in dogs with overweight and obese**. Botucatu, 2016. 106 p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu.

## **ABSTRACT**

Obesity in dogs is increasingly present in the clinic, being related to the habit of life of the owners, who perpetuate sedentary lifestyle and food supply ad libitum. In humans, it is known that there is a significant correlation between obesity and the development of hypertension (HAS) and insulin resistance (IR), condition called Metabolic syndrome (MS). However, in dogs, there is only speculation about. The purpose of this study was to determine the serum levels of adiponectin, leptin, triglycerides, cholesterol, insulin, glucose, HOMA-B and IR (homeostasis model assessment), systolic blood pressure (SBP) and biochemical profile in dogs with different body condition (BC) without endocrine diseases, and identify animals that met the inclusion criteria as having the obesity-related metabolic dysfunction (ORMD), determining their occurrence in the population studied. We used 76 healthy dogs that have undergone BC evaluation and morphometry, divided as well in ideal BC groups (G1), overweight (G2), obese (G3) and ORMD (G4). It was found that G3 and G4 dogs showed a higher percentage of body fat, total protein (TP), triglycerides, blood glucose, insulin and HOMA-IR and G4 showed higher SBP compared to the other groups. Besides, adipokines were not correlated with any variable, while the occurrence of hyperinsulinemia was higher in G4. It was concluded that obese dogs have IR and changes in fat metabolism, while ORMD in dogs present, in addition to these changes, HAS.

**Key-words:** Adipokines, hypertension, insulin resistance, obesity.

## 1. INTRODUÇÃO

Atualmente, a obesidade é uma doença que está cada vez mais presente na rotina clínica veterinária, representando incidência superior a 50% em cães (COURCIER et al., 2010; CORBEE, 2013). Considera-se obesidade quando o peso do animal supera em 15% o que seria seu peso ideal (LAFLAMME, 2001; GOSSELLIN et al., 2007). Alguns fatores de risco contribuem para o aumento dessa incidência nos últimos anos, por exemplo, a castração, longevidade, o tipo e quantidade de dieta oferecida, o estilo de vida e condição socioeconômica dos proprietários (COURCIER et al., 2010; CORBEE, 2013).

A obesidade reduz a longevidade e predispõe ao desenvolvimento de uma série de doenças, como distúrbios osteomusculares, respiratórios e reprodutivos (GERMAN, 2006). Sabe-se que o tecido adiposo atua sobre o estoque de energia, proteção dos órgãos, e é responsável pela síntese e secreção de diversos hormônios e citocinas inflamatórias, chamadas adipocinas (ZORAN, 2010). Acredita-se que as adipocinas apresentam uma série de atividades biológicas, que auxiliam na homeostase da glicose, condição de inflamação e imunidade do organismo (RADIN et al., 2009).

Em humanos, o termo “síndrome metabólica” (SM) é utilizado para expor uma condição de metabolismo, na qual o indivíduo apresenta fatores de risco (dentre eles a obesidade visceral) que os predispõem a doenças cardiovasculares e *Diabetes mellitus* tipo 2 (DM 2) (LUNA, 2007; ALBERTI et al., 2009; TOTH et al., 2016). A importância da obesidade e o desenvolvimento de hipertensão arterial e resistência insulínica (RI) é bastante descrita na literatura (ALBERTI et al., 2009). A RI é a falha das células-alvo dos tecidos periféricos em utilizar a insulina e manter a glicemia em níveis normais, necessitando assim do aumento na secreção de insulina para obtenção da resposta fisiológica adequada (VASQUES et al., 2008).

Além do mais, a hiperlipidemia e alterações nos níveis de adipocinas, ocasionados pela obesidade, parecem ser a chave para o desenvolvimento da resistência insulínica e *Diabetes mellitus* tipo 2, embora os mecanismos

envolvidos ainda estejam pouco esclarecidos (FUJIWARA et al., 2013, PARK et al., 2014).

Em cães, o emprego do termo síndrome metabólica é muito discutido, visto que não há confirmação científica de que o cão obeso é mais predisposto a doenças cardiovasculares e *Diabetes mellitus* tipo 2, semelhante à de humanos (BROWN et al., 2007; VERKEST et al., 2011ab; VERKEST, 2014). Alguns acreditam no emprego do termo “disfunção metabólica relacionada à obesidade canina” (DMRO), no lugar de síndrome metabólica, e sugerem diferentes parâmetros e valores de corte para caracterização da síndrome no cão (TVARIJONAVICIUTE et al., 2012a). Nesse estudo, os critérios de classificação e a expressão DMRO, propostos por Tvarijonaviciute et al., 2012a, serão utilizados.

O presente trabalho busca definir o perfil metabólico, lipídico e de pressão arterial em cães com condição corporal adequada, sobrepeso, obesos e com DMRO sem endocrinopatias. E assim, determinar os valores séricos de glicose, insulina, triglicérides, colesterol, leptina, adiponectina e pressão arterial em 76 cães. Além disso, avaliar a ocorrência de resistência insulínica em cães com sobrepeso, obesos e com DMRO, e identificar e caracterizar animais que atendam ao critério de inclusão na disfunção metabólica relacionada à obesidade canina (DMRO).

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Obesidade Canina e sua prevalência

Define-se obesidade como excesso de tecido adiposo no organismo, que funciona como forma de armazenamento de energia (GERMAN, 2006; COURCIER et al., 2010). Embora os mecanismos envolvidos ainda estejam pouco elucidados nessa espécie, os efeitos deletérios da obesidade, como a redução da qualidade de vida e longevidade, são bastante descritos na literatura (BRUNETTO et al., 2011; APTEKMANN et al., 2014).

O acúmulo do tecido adiposo provém de um balanço energético positivo, isto é, quando a ingestão energética ultrapassa o gasto energético diário. Algumas condições promovem um desequilíbrio metabólico, predispondo o indivíduo ao acúmulo de adiposidade, como em algumas endocrinopatias (hiperadrenocorticismo e hipotireoidismo) e na administração de algumas medicações (anticonvulsivantes e glicocorticoides) (GERMAN, 2006).

A obesidade canina é um problema de ordem mundial que vem se intensificando ao longo dos anos. Estudos apontam que 38,8% da população canina francesa, 41% da população canina australiana e 52% da população canina inglesa apresenta sobrepeso (ROBERTSON, 2003; MCGREEVY et al., 2005; COLLIARD et al., 2006; HOLMES et al., 2007; COURCIER et al., 2010). Nos Estados Unidos essa prevalência é em torno de 35% (LUND et al., 2006), na China 44,4% (MAO et al., 2013). No Brasil não existem estudos recentes a respeito. Jericó e Scheffer (2002) relatam que é de aproximadamente 16,5%.

### 2.2 Fatores de risco da obesidade canina

Além das endocrinopatias e uso crônico de algumas medicações, buscou-se estudar outros prováveis fatores de risco envolvidos na obesidade canina, como idade, raça, sexo, condição reprodutiva, hábitos alimentares e nível de atividade física diária, assim como hábitos de vida dos seus donos (COURCIER et al., 2010). No estudo de Courcier et al. (2010), observou-se que a maior parte dos cães obesos apresentava idade média mais alta e eram fêmeas gonadectomizadas. O risco do desenvolvimento de obesidade aumenta

drasticamente com a gonadectomia e acredita-se que isso esteja relacionado à redução na taxa de metabolismo basal, alteração dos hábitos alimentares, com aumento do consumo energético e redução no nível de atividade física.

Além disso, as fêmeas parecem estar mais predispostas que os machos para desenvolverem a obesidade (GERMAN, 2006). Kobayashi et al. (2014) compararam a quantidade de tecido adiposo antes, e um ano depois, da orquiectomia de cães machos jovens, e notaram aumento de gordura visceral em todos os indivíduos estudados. Outro fator de risco de sobrepeso é a idade, em que animais mais velhos são mais propensos ao ganho de peso e obesidade. (COLLIARD et al., 2006).

Com relação ao fator racial, alguns trabalhos demonstraram que há diferença na composição corporal entre as raças retrievers, como os golden e labradores, que apresentam maior predisposição a se tornarem obesos (COLLIARD et al., 2006; JEUSETTE et al., 2010). Detectou-se no estudo de Courcier et al. (2010) que o nível de atividade física do proprietário interfere no desenvolvimento da obesidade, ou seja, donos mais idosos ou mais sedentários tendem a ter cães com maior índice de sobrepeso ou obesidade. Colliard et al. (2006) não detectaram a idade do dono do cão como um fator de risco para obesidade, porém, verificaram que donos aposentados possuíam cães mais idosos e, portanto, mais predispostos ao sobrepeso.

### 2.3 Tecido adiposo

Tanto em humanos, quanto em cães, há dois tipos de tecido adiposo, o branco (TAB) e o marrom (TAM). O tecido adiposo branco é composto por várias células grandes, preenchidas por lipídeos (triglicérides) e rodeadas por pequenas células e estruturas, e representa a maioria do tecido adiposo no adulto, realizando a síntese hormonal. Por outro lado, o tecido adiposo marrom, que é composto por gotículas lipídicas, é responsável pelo processo de termogênese no neonato, sendo encontrado em grande quantidade nesta faixa etária (ZORAN, 2010).

O tecido adiposo branco é composto por adipócitos, pré adipócitos, células-tronco, células endoteliais, macrófagos, entre outros tipos celulares. Os

pré adipócitos e células-tronco são recrutados quando o adipócito atinge seu grau máximo de hipertrofia, promovendo assim a hiperplasia e obesidade (ZORAN, 2010).

A obesidade também pode ser classificada a partir do número de células adiposas, como hiperplásica e hipertrófica. A hipertrófica, também conhecida como simples, ocorre quando há aumento do tamanho das células adiposas pré-existentes. Por sua vez, a hiperplásica é definida pelo aumento exacerbado no número de adipócitos e é o tipo de obesidade que se desenvolve quando ocorre ganho de peso na fase de crescimento. Em humanos, está relacionada a fatores genéticos e nutricionais, e uma vez instalada, necessita um manejo terapêutico mais dispendioso que a hipertrófica (GUIMARÃES e TUDURY, 2006; CROZETA e OLIVEIRA, 2009; MORES et al., 2011).

Em humanos, está claro que a distribuição regional do tecido adiposo branco é importante. O indivíduo que possui maior quantidade de tecido intra-abdominal (visceral) apresenta maior predisposição ao desenvolvimento de distúrbios metabólicos, como resistência insulínica e distúrbios cardiovasculares, como aterosclerose, diferentemente daquele com maior quantidade de tecido adiposo em região femoral e de glúteos (KROTKIEWSKI et al., 1983, SNELL-BERGEON et al., 2004).

Em cães, alguns estudos estão sendo desenvolvidos a fim de detectar a correlação entre a adiposidade visceral e o desenvolvimento de resistência insulínica e doenças cardiovasculares, embora essa relação ainda não esteja totalmente elucidada (THENGCHAI SRI et al., 2014; CASTRO et al., 2015). Além disso, há indícios de que a distribuição do tecido adiposo pode também influenciar nos níveis de adipocinas, como a leptina, nessa espécie (MÜLLER et al., 2014).

#### 2.4 Tecido adiposo como órgão endócrino e as adipocinas

O tecido adiposo branco tem como função o armazenamento de energia, proteção e isolamento dos órgãos. Além disso, sabe-se que o tecido adiposo contém uma variedade de tipos celulares, capazes de sintetizar citocinas pró-inflamatórias e uma gama de hormônios, chamados de maneira geral como

adipocinas (ZORAN, 2010). Várias adipocinas foram caracterizadas em humanos e roedores, apresentando diversos efeitos biológicos, dentre eles, homeostase da glicose, inflamação e imunidade, balanço hídrico, proliferação celular, angiogênese, homeostase e biologia vascular (RADIN et al., 2009). Em cães, algumas adipocinas, que serão abordadas a seguir também foram identificadas (RADIN et al., 2009; GERMAN et al., 2010a).

#### 2.4.1 Leptina

A leptina foi descoberta por Zhang et al. em 1994 e atualmente é conhecida como hormônio anti-obesidade (KIL e SWANSON, 2010), pois é responsável pela regulação do peso corpóreo por meio da sinalização do estado nutricional para os outros órgãos, como o hipotálamo, que sintetiza neuropeptídeos e neurotransmissores os quais reduzem a ingestão e aumentam o gasto calórico (FRIEDMAN e HALAAS, 1998; CAO, 2014). Ela age também sobre o metabolismo da gordura, reduzindo o acúmulo periférico de lipídeos e da glicose, pois aumenta a sinalização intracelular da insulina, melhorando a absorção intracelular da glicose (KIL e SWANSON, 2010; ARMSTRONG e LUSBY, 2011; CAO, 2014). Além disso, é capaz de regular a contratilidade vascular e cardíaca, por meio de um mecanismo local dependente de óxido nítrico (ARMSTRONG e LUSBY, 2011).

A dosagem de leptina não parece apresentar variação entre as diversas raças caninas, embora as fêmeas apresentem valores discretamente mais altos que os machos. A idade e maturidade sexual também apresentam influência discreta sobre os valores de leptina, de modo que animais jovens possuem valores menores de leptina (ISHIOKA et al., 2002).

Em cães obesos, similarmente ao que ocorre em humanos, observa-se hiperleptinemia (ISHIOKA et al., 2002). Da mesma maneira, no estudo de Wakshlag et al. (2011) notou-se que os valores de leptina reduziram após a perda de peso. Para Armstrong e Lusby (2011) o aumento dos níveis plasmáticos de leptina em obesos ocorre provavelmente devido a resistência central à leptina, que reduz sua eficácia e auxilia no desenvolvimento da obesidade.

A técnica laboratorial para a dosagem da leptina canina foi descrita por Iwase et al. (2000) e baseia-se no método ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*), um ensaio de imunoabsorção enzimática. Iwase et al. (2000) desenvolveram anticorpos anti-leptina canina a partir da imunização de coelhos com leptina recombinante canina, e com esse anticorpo observaram forte reação com a leptina canina, porém fraca reação com a de outras espécies. Isso sugeriu a necessidade da utilização dos kits espécie-específicos para dosagem de leptina (Quadro 1).

**QUADRO 1.** Valores de leptina em cães com diferentes condições corporais, mensurados por ELISA (kits específicos para cães).

CC= *Condição corpora*, n=*número de cães avaliados*.

	<b>Amostra</b>	<b>Valores</b>	<b>Referência</b>
Cães sadios (n=13)	Plasma	1,4 a 5,6 ng/mL	Iwase et al., 2000
CC 3 de 5 (n=36)	Plasma	2,7±0,3 ng/mL	Ishioka et al., 2002
CC 4 de 5	Plasma	9,7±0,7 ng/mL	Ishioka et al., 2002
CC 5 de 5	Plasma	12,3±1,5 ng/mL	Ishioka et al., 2002
Fêmeas CC 3 de 5 (n=18)	Plasma	3±0,4 ng/mL	Ishioka et al., 2002
Machos CC 3 de 5 (n=18)	Plasma	2,3±0,4 ng/mL	Ishioka et al., 2002
Cães magros (n=12)	Plasma	2,29±0,43 ng/mL	Jeusette et al., 2005
Cães obesos (n=12)	Plasma	13,18±1,93 ng/mL	Jeusette et al., 2005
Cães obesos com restrição calórica (n=12)	Plasma	9,88±1,58 ng/mL	Jeusette et al., 2005
Cães peso ideal (n=34)	Plasma	2±0,4 ng/mL	Ishioka et al., 2006
Cães obesos (n=17)	Plasma	5,8±0,7 ng/mL	Ishioka et al., 2006
CC 4 de 5 (n=10)	Plasma	5,8±1,4 ng/mL	Omach et al., 2007
Cães obesos (n=25)	Soro	10,8 a 35,4 ng/mL	Wakshlag et al., 2011
Cães após perda de peso (n=25)	Soro	3,9 a 10,2 ng/mL	Wakshlag et al., 2011
Cães magros (n=41)	Soro	2,69±1,08 ng/mL	Park et al., 2014
Cães obesos (n=39)	Soro	10,27±1,20 ng/mL	Park et al., 2014

### 2.4.2 Adiponectina

A adiponectina foi descoberta em meados de 1990 e é sintetizada exclusivamente por adipócitos maduros. Trata-se de um polipeptídeo e também pode ser denominada como ACRP-30, GBP-28 e AdipoQ (BRUNSON, 2007; ZORAN, 2010). A adiponectina é responsável por melhorar a sensibilidade dos tecidos periféricos à ação da insulina, aumentando a oxidação de gordura e carboidrato nos tecidos periféricos, suprimindo a gliconeogênese hepática e inibindo respostas inflamatórias (KIL e SWANSON, 2010; CAO, 2014). Em humanos e roedores, foram detectadas quatro isoformas principais, de diferentes pesos moleculares (BRUNSON, 2007; RICCI e BEVILACQUA, 2012).

Vários estudos demonstraram que humanos obesos apresentam baixos valores plasmáticos de adiponectina. Este hormônio está correlacionado negativamente com a quantidade de tecido adiposo tanto em homens quanto em mulheres, ou seja, quanto maior o grau de obesidade, menores os valores de adiponectina plasmática (RICCI e BEVILACQUA, 2012). Em humanos, esses níveis baixos de adiponectina estão relacionados a distúrbios como aterosclerose, *Diabetes mellitus* tipo 2 e resistência insulínica (RICCI e BEVILACQUA, 2012). Verkest et al. (2011a) e Wakshlag et al. (2011) não observaram essa relação em cães, embora Ishioka et al. (2006), Gayet et al. (2007), Tvarijonavičiute et al. (2012a) e Park et al. (2014) tenham observado. A alteração dos níveis desta adipocina bem como sua relevância em cães obesos, ainda não foi bem determinada.

A maioria dos trabalhos descritos realizou a dosagem sérica da adiponectina por meio de kits de radioimunoensaio ou ELISA, porém não específico para cães, o que pode predispor a erros na mensuração (MACHADO, 2012). Atualmente, existe um kit comercial de ELISA específico para mensuração da adiponectina canina, que foi utilizado por Park et al. (2014). Esse kit é capaz de mensurar as concentrações de adiponectina total nos cães, tanto no plasma quanto no soro (RADIN et al., 2009). Na literatura, os valores de referências variam de acordo com a metodologia e amostra empregada (Quadro 2).

**QUADRO 2.** Valores de adiponectina, dosados por diferentes metodologias, em animais com diferentes condições corporais.

CC=Condição corporal, ELISA= Ensaio de imunoabsorção enzimática, RIE=radioimunoensaio, n=número de animais avaliados.

	<b>Amostra</b>	<b>Método/Kit</b>	<b>Valores</b>	<b>Referência</b>
Cães peso ideal (n=34)	Plasma	ELISA (kit roedor)	33,4±2,9 µg/mL	Ishioka et al., 2006
Cães com sobrepeso (n=20)	Plasma	ELISA (kit roedor)	24±2,8 µg/mL	Ishioka et al., 2006
Cães obesos (n=17)	Plasma	ELISA (kit roedor)	16,8±3,0 µg/mL	Ishioka et al., 2006
Cães hígdos (n=11)	Sérico	RIE (kit canino)	0,85 a 1,5 µg/mL	Brunson, 2007
Cães magros (n=7)	Plasma	RIE	94± 12 ng/mL	Gayet et al., 2007
Cães obesos (n=7)	Plasma	RIE	52± 6 ng/mL	Gayet et al., 2007
Cães CC 4 de5 (n=10)	Plasma	ELISA (kit roedor)	33,6±4,9 µg/mL	Omachi et al., 2007
Gatos hígdos peso ideal (n=8)	Plasma	ELISA (kit roedor)	18±3,2 µg/mL	Ishioka et al., 2009
Gatos obesos (n=14)	Plasma	ELISA (kit roedor)	7,2±1,5 µg/mL	Ishioka et al., 2009
Cães obesos (n=25)	Sérico	RIE (kit canino)	23,5 a 58,8 pg/mL	Wakshlag et al., 2011
Cães após perda de peso (n=25)	Sérico	RIE (kit canino)	21,3 a 58,2 pg/mL	Wakshlag et al., 2011
Cães magros (n=15)	Sérico	ELISA (kit roedor)	306,05±210,40 ng/mL	Machado,2012
Cães obesos (n=11)	Sérico	ELISA (kit roedor)	223,57±94,87 ng/mL	Machado,2012
Cães magros (n=15)	Sérico	RIE (kit roedor)	1242,36±370,78 ng/mL	Machado,2012
Cães obesos (n=11)	Sérico	RIE (kit roedor)	1116,16±308,61 ng/mL	Machado,2012
Cães obesos (n=35)	Plasma	ELISA (kit humano)	0,8 a 19,5 µg/mL	Tvarijonaviciute et al., 2012a
Cães após perda de peso (n=35)	Plasma	ELISA (kit humano)	1,1 a 34,9 µg/mL	Tvarijonaviciute et al., 2012a
Cães magros (n=41)	Sérico	ELISA (kit canino)	12,18±1,09 µg/mL	Park et al., 2014
Cães obesos (n=39)	Sérico	ELISA (kit canino)	6,23±0,79 µg/mL	Park et al., 2014

### 2.4.3 Grelina

A grelina é um hormônio orexígeno, composto por 28 aminoácidos, e sintetizado por células endócrinas presentes na mucosa gástrica. Quando o alimento ingerido passa do estômago para o duodeno, há redução nos níveis séricos da grelina, que parece estar envolvida na regulação do comportamento alimentar (SHIYA et al., 2002; ARMSTRONG e LUSBY, 2011). Altos níveis de grelina circulantes estimulam o apetite periféricamente, por via de ativação de nervo vagal aferente, e centralmente, pela secreção do neuropeptídeo Y, além disso, aumentam a secreção e atividade motora gástrica (YOKOYAMA et al., 2005). No cão, a grelina parece agir também como um secretagogo do hormônio do crescimento (GH). Yokoyama et al. (2005) observaram aumento da secreção de GH após aplicação intravenosa de grelina.

Em humanos, observou-se que a secreção de grelina é ajustada positivamente quando há balanço energético negativo e negativamente em condições de ganho de peso (SHIYA et al., 2002). O mesmo comportamento nos níveis de grelina foi documentado em cães, espécie na qual se verificou baixos níveis de grelina circulantes na obesidade (JEUSETTE et al., 2005). Por outro lado, outros pesquisadores detectaram níveis maiores de grelina em cães obesos, quando comparado aos magros, além de observarem redução dos níveis plasmáticos logo após as refeições (YOKOYAMA et al., 2005).

A dosagem da grelina plasmática em cães pode ser realizada pelo método de radioimunoensaio por meio de um kit desenvolvido para humanos. Yokoyama et al. (2005) detectaram boa precisão desse kit humano em cães, observando os coeficientes de variação intra e interensaio de 5,1 e 2,4%, respectivamente e sensibilidade de 10 pg/mL. Os valores encontrados na literatura variaram de acordo com o sexo e condição corporal (Quadro 3).

### 2.4.4 Resistina

A resistina é outra adipocina que foi isolada em humanos e roedores e tende a estar aumentada em indivíduos obesos (KIL e SWANSON, 2010). Embora a sua ação ainda não esteja perfeitamente elucidada, essa adipocina parece antagonizar a ação da insulina, contribuindo para o estado de

resistência insulínica nos obesos (ZORAN, 2010). Em roedores, a resistina aumenta a expressão de citocinas e moléculas de adesão vascular nas células endoteliais, contribuindo para a aterogênese (CAO, 2014).

Estudos ainda são necessários para esclarecer a ação desse hormônio em humanos e cães, visto que nos roedores há maior produção de resistina pelos adipócitos e em humanos o principal sítio de produção são os macrófagos (CAO, 2014). Embora a ação e expressão da resistina ainda não tenha sido estudada em cães (KIL e SWANSON, 2010; ZORAN, 2010), Wakshlag et al. (2011) verificaram que cães obesos apresentam maiores níveis séricos de resistina, que tendem a reduzir significativamente após a perda de peso (Quadro 3). Além disso, no momento pós-prandial os níveis circulantes de resistina parecem aumentar. Questões técnicas relacionadas à dosagem da resistina podem justificar a pequena quantidade de estudos em cães (RADIN et al., 2009).

**QUADRO 3.** Valores de grelina e resistina em animais com diferentes condições corporais, mensurados por radioimunoensaio.

n=número de cães avaliados.

Adipocina		Amostra/Kit	Valores	Referência
<b>Grelina</b>	cães magros (n=12)	Plasma (kit humano)	4,084±460 pg/mL	Jeusette et al., 2005
	cães obesos (n=12)	Plasma (kit humano)	2,336±150 pg/mL	Jeusette et al., 2005
	cães obesos com restrição calórica (n=12)	Plasma (kit humano)	2,95±483 pg/mL	Jeusette et al., 2005
	cães fêmeas (n=28)	Plasma (kit humano)	476±59,8 fmol/mL	Yokoyama et al., 2005
	cães machos (n=12)	Plasma (kit humano)	497±98,3 fmol/mL	Yokoyama et al., 2005
<b>Resistina</b>	cães obesos (n=25)	Sérico (kit canino)	44,4 a 88,5 pg/mL	Wakshlag et al., 2011
	cães após perda de peso (n=25)	Sérico (kit canino)	32,2 a 67,1 pg/mL	Wakshlag et al., 2011

#### 2.4.5 Adipocinas inflamatórias

Sabe-se que a obesidade leva a um quadro pró-inflamatório crônico, pois ocorre o aumento de citocinas inflamatórias, como fator de necrose

tumoral alfa (TNF-alfa), interferon gama, interleucinas (IL-1; IL-6; IL-8; IL-10) e proteínas do sistema complemento. Os adipócitos brancos por si só são capazes de secretar essas citocinas, além do mais, o acúmulo de tecido adiposo aumenta a migração de macrófagos para região dos adipócitos, aumentando assim a expressão dessas substâncias inflamatórias (ARMSTRONG e LUSBY, 2011).

Estudos em cães obesos (Quadro 4) sugerem que o mesmo estado pró-inflamatório detectado em humanos e roedores ocorre em cães, com aumento dessas e outras substâncias inflamatórias nesses indivíduos obesos (GAYET et al., 2004; WAKSHLAG et al, 2011). Em humanos e roedores, está claro que o aumento dessas citocinas inflamatórias provoca repercussões metabólicas, como resistência insulínica, doenças cardiovasculares, osteoartrite e dislipidemias, ainda com comprovação discutível em cães (KIL e SWANSON, 2010). Abaixo segue um quadro com os diversos valores encontrados na literatura.

**QUADRO 4.** Valores de fator de necrose tumoral alfa em animais com diferentes condições corporais, mensurado pela técnica de ensaio imunoenzimático (EIE).

*TNF-  $\alpha$*  = fator de necrose tumoral alfa, n=número de cães avaliados.

Citocina		Amostra	Valores	Referência
TNF $\alpha$	cães magros (n=7)	Plasma	5 $\pm$ 5 pg/mL	Gayet et al., 2004
	cães após ganho de peso (n=7)	Plasma	50 $\pm$ 19 pg/mL	Gayet et al., 2004

#### 2.4.5.1 Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF $\alpha$ )

Trata-se de uma das mais importantes adipocinas inflamatórias, sintetizadas tanto pelos adipócitos, quanto pelos macrófagos, mastócitos, fibroblastos e células neuronais (ARMSTRONG e LUSBY, 2011). O TNF $\alpha$  age no tecido adiposo inibindo a sua diferenciação e reduzindo a sua capacidade de armazenamento de lipídios. Essa condição em obesos pode agravar a hiperlipidemia e a lipotoxicidade nos demais órgãos (RADIN et al., 2009). A relação direta do TNF $\alpha$  com a resistência insulínica ainda não está esclarecida (ARMSTRONG e LUSBY, 2011). Entretanto parece causar interferência na

sinalização e bloquear a ação da insulina (CAO, 2014), promovendo *down regulation* do GLUT 4 (transportador de glicose) nos adipócitos (ZORAN, 2010). Provavelmente o TNF $\alpha$  por si só não é capaz de promover repercussões metabólicas sistêmicas, necessitando estar associado a outros fatores e diversas citocinas inflamatórias (CAO, 2014).

#### 2.4.5.2 Interleucina 6 (IL-6)

A interleucina 6 é uma das mais importantes citocinas inflamatórias, que apresenta aumento da sua expressão em indivíduos obesos e está envolvida no equilíbrio metabólico e metabolismo da glicose em humanos. A quantidade e tempo de secreção parecem interferir no benefício ou malefício dessa citocina sobre o metabolismo de glicose e ação da insulina. A secreção que ocorre pela musculatura esquelética durante o exercício, melhora a captação de glicose e oxidação dos ácidos graxos (CAO, 2014).

Na obesidade há secreção crônica dessa citocina pelos adipócitos, podendo causar aumento da secreção hepática de triglicérides e inibição da sinalização de insulina nos hepatócitos, predispondo humanos ao desenvolvimento da DM tipo 2 (ZORAN, 2010). Além disso, a IL-6 parece inibir a adiponectina e aumentar a expressão da leptina e resistina (ARMSTRONG e LUSBY, 2011). Já em cães, isso é incerto, visto que aparentemente não há alteração na faixa de referência da IL-6 em cães obesos (TVARIJONAVICIUTE et al., 2012b).

### 2.5 Distúrbios secundários a obesidade canina

Em humanos, está bem estabelecido que a obesidade leva a uma série de complicações a longo prazo, como alterações osteomusculares, cardiovasculares, respiratórias, hipertensão arterial, resistência insulínica, intolerância ao exercício e calor, dermatopatias, hiperlipidemia e neoplasias, além de aumentar o risco anestésico (GOSSELLIN et al., 2007). Na medicina veterinária, alguns estudos, que veremos a seguir, buscaram estabelecer essa relação, na tentativa de correlacionar alterações laboratoriais e clínicas nos animais obesos (JEUSETTE et al., 2005; KAWASUMI et al., 2012).

### 2.5.1 Alterações Osteomusculares

Cães obesos são mais predispostos ao desenvolvimento e agravamento de afecções osteomusculares (LINDER e MUELLER, 2014). Em humanos, há uma relação direta entre a obesidade e o desenvolvimento da osteoartrite, explicado não só por mecanismos biomecânicos, mas também bioquímicos, visto que o distúrbio hormonal que ocorre na obesidade parece predispor à osteoartrite (MARSHALL et al., 2009). Há poucos trabalhos em cães a respeito, mas a obesidade parece de fato auxiliar na progressão dessa doença, embora seu envolvimento direto ainda não esteja elucidado (MARSHALL et al., 2009).

### 2.5.2 Hiperlipidemia, adipocinas e resistência insulínica

Jeusette et al. (2005) e Yamka et al. (2006) concluíram que a obesidade crônica em cães leva ao aumento significativo das concentrações plasmáticas de triglicérides, colesterol, insulina e leptina, e, redução dos níveis séricos da grelina. Assim, cães obesos parecem estar mais susceptíveis ao desenvolvimento de hiperlipidemia e resistência à insulina e à leptina, semelhantemente ao que ocorre em humanos. No estudo de Jeusette et al. (2005), observou-se que os cães obesos submetidos à mudança de dieta e perda de peso, apresentaram melhora na hiperlipidemia e redução dos níveis de leptina, porém, os valores de grelina e insulina permaneceram inalterados. Omachi et al. (2007) constataram redução e aumento dos valores de leptina e adiponectina, respectivamente, após a perda de peso.

Ishioka et al. (2002), Gayet et al. (2007), Ishioka et al. (2007) e Söder et al. (2016) também observaram uma correlação positiva entre a condição corporal e as concentrações de leptina, que parece servir como marcador da obesidade e marcador em programas de perda de peso nessa espécie. Embora não tenham identificado diferenças nas concentrações de leptina entre diversas raças, idade e gênero. Teckels e filhotes parecem ser a exceção, pois os valores de leptina encontrados foram menores (ISHIOKA et al., 2002; 2007).

Outro fator a ser levado em consideração é o estado alimentar em que os parâmetros são avaliados. Em estudo avaliando labradores magros e com sobrepeso, em jejum e em diferentes tempos pós-prandiais, não houve

diferença nos valores metabólicos e hormonais nas diferentes condições corporais em jejum. Entretanto, no período pós-prandial, cães com sobrepeso severo apresentaram maiores valores de triglicérides e da relação cortisol:creatinina urinária que os demais cães. Embora outras alterações não tenham sido detectadas, esses achados pareceram servir como marcadores precoces de distúrbios metabólicos nesses indivíduos (SÖDER et al., 2016).

Park et al. (2014) observaram correlação positiva entre os níveis séricos de leptina, triglicérides e colesterol nos cães obesos, enquanto que os níveis séricos de adiponectina e serotonina correlacionaram-se negativamente com o aumento da condição corporal. Brunetto et al. (2011), também encontraram hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia de grau leve em cães obesos e detectaram correspondência positiva do aumento desses metabólitos com o grau da obesidade, idade (acima de 7 anos), sexo feminino e castração. Sabe-se que há relação direta entre hiperlipidemia e obesidade em cães com melhora desses valores após a perda de peso (GAYET et al., 2007; KAWASUMI et al., 2012; MORI et al., 2011; TVARIJONAVICIUTE et al., 2012b; VERKEST et al., 2012a).

A hiperlipidemia de grau severo pode induzir algumas afecções, como aterosclerose, distúrbios oculares e hepatobiliares, neuropatias, além de predispor ao desenvolvimento de pancreatite (XENOULIS e STEINER, 2010; FUJIWARA et al., 2013). Além disso, alterações nas enzimas hepáticas apresentam importante relação com o acúmulo de gordura visceral e hiperlipidemia (MORI et al., 2011; TRIBUDDHARATANA et al., 2011). Verkest et al. (2012a) verificaram que cães com valores séricos pós-prandial de triglicérides superiores a 442 mg/dL apresentaram aumento na imunorreatividade à lipase pancreática canina (cPLI), embora não tenham desenvolvido manifestações clínicas de pancreatite.

Os cães hiperlipidêmicos e obesos apresentam maiores concentrações de insulina e menores de adiponectina, sugerindo tendência à resistência insulínica, embora os mecanismos moleculares envolvidos nesse processo ainda não estejam bem esclarecidos (FUJIWARA et al., 2013, PARK et al., 2014). Em contrapartida, Verkest et al. (2011a) não detectaram

hipoadiponectinemia nos cães obesos e não acreditam tampouco que esses sejam mais predispostos ao desenvolvimento de *Diabetes mellitus* tipo 2.

A hipoadiponectinemia ocorre em humanos obesos, espécie sabidamente predisposta ao desenvolvimento da DM 2 (VERKEST et al., 2011a; VERKEST, 2014). Por essa razão, alguns acreditam que há relação entre baixas concentrações de adiponectina sérica e o desenvolvimento de resistência insulínica e DM 2. A partir daí infere-se que, como o cão obeso não apresenta redução nos níveis de adiponectina, esse pode ser o mecanismo envolvido na proteção das células B pancreáticas dessa espécie que, por isso, não desenvolve *Diabetes mellitus*, semelhante ao tipo 2 de humanos (VERKEST et al., 2011a). Essa teoria se contrapõe a vários trabalhos que demonstraram a ocorrência de hipoadiponectinemia em cães obesos (ISHIOKA et al., 2006; GAYET et al., 2007; TVARIJONAVICIUTE et al., 2012a; FUJIWARA et al., 2013, PARK et al., 2014)

Por sua vez, nos cães obesos, as concentrações plasmáticas de insulina, ácidos graxos não esterificados, fator de necrose tumoral alfa (TNF alfa) e fator de crescimento 1 (IGF-1) aumentam, e são essas alterações metabólicas que parecem estar relacionadas a redução da sensibilidade dos tecidos à ação da insulina (GAYET et al., 2004, KAWASUMI et al., 2012). Por outro lado, Tvarijonaviciute et al. (2012b) não encontraram diferenças significativas entre os biomarcadores inflamatórios, que permaneceram nas faixas de referência, nos cães obesos, antes e após perda de peso.

Em relação ao desenvolvimento de resistência insulínica, observa-se que cães obesos podem apresentar hiperinsulinemia (YAMKA et al., 2006; KAWASUMI et al., 2012; TVARIJONAVICIUTE et al., 2012a; VERKEST et al., 2012a). Enquanto os cães obesos submetidos à perda de peso apresentam redução dos valores de insulina sérica (YAMKA et al., 2006; TVARIJONAVICIUTE et al., 2012a), Santos et al. (2014) estudaram 10 cães obesos antes e após perda de peso e, embora não tenham detectado hiperglicemia nesses cães, observaram redução dos valores de glicose sérica após perda de peso.

Verkest et al. (2012a) observaram que apesar de serem capazes de manter a euglicemia em jejum, cães obesos apresentam concentrações de insulina e funcionalidade de células B pancreáticas, cerca de 5 e 2,5 vezes, respectivamente, superior quando comparada a cães magros. Os cães obesos, portanto, necessitam secretar mais insulina para manter o estado de euglicemia em jejum e mesmo assim, em condições pós-prandiais, apresentam valores superiores de glicemia, em relação aos magros. Fato semelhante foi observado por Gayet et al. (2007), no qual no período pós-prandial detectaram hiperinsulinemia nos obesos, além de que no *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico necessitou-se de quantidade menor de glicose para manter a euglicemia, demonstrando uma queda na função da insulina.

Por outro lado, Castro et al. (2015) estudaram o aumento seletivo da gordura visceral em cães e não detectaram alteração nas concentrações de adiponectina, leptina, sensibilidade à insulina e funcionalidade das células B. Por essa razão, não acreditam que a obesidade visceral por si só seja um importante fator causal na resistência insulínica total.

### 2.5.3 Alterações cardiovasculares

Em humanos a obesidade contribui para o aumento da pressão arterial sistêmica. O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) exerce um importante papel na regulação metabólica do organismo relacionando-se ao equilíbrio vascular e hidroeletrolítico e funcionamento renal, sendo ativado em situações como insuficiência cardíaca, hipotensão e hipovolemia causadas por desidratação e/ou hemorragia. A renina, liberada pelos rins nas condições descritas acima, promove a clivagem do angiotensinogênio hepático em angiotensina I, que é convertida em angiotensina II, através da ação da enzima conversora de angiotensina. A angiotensina II tem ação vasoconstritora e age sobre a adrenal, estimulando a produção de aldosterona, que promove reabsorção renal de sódio e, conseqüentemente de água, pelos rins (FROHLICH, 1989; GIESTAS et al., 2010).

A hipertensão na obesidade em humanos pode ser explicada pelas elevadas concentrações de insulina circulante, que ativam o sistema nervoso

autônomo simpático, atuando assim sobre o SRAA, que promove retenção de sódio e outros efeitos vasculares, como potencialização da ação de fatores como angiotensina II, endotelina e vasopressina, que agem na proliferação de células do músculo liso vascular e endotelial. Ocorre também a hipertrofia do músculo liso vascular, devido à ação mitogênica da insulina e a modificação do transporte iônico, através da membrana celular, aumentando os níveis de cálcio citosólico dos tecidos renal e vascular sensíveis à insulina (CARVALHO et al., 2006). Além disso, a obesidade está associada a altos níveis de aldosterona, uma vez que ácidos graxos localizados na região da zona glomerular das adrenais e nos hepatócitos, aumentam sua biossíntese (GOODFRIEND et al., 1999). Esta teoria levanta a hipótese de que o acúmulo de gordura intra-abdominal promova aumento do aporte de ácidos graxos ao fígado, através da circulação portal, de maneira que o mesmo os converta a estímulos para produção de aldosterona pelas adrenais (EGAN et al., 2001).

A relação entre obesidade visceral e cardiopatia nos cães ainda necessita de mais estudos, bem como o papel da obesidade visceral na fisiopatogenia das complicações associadas à obesidade. Em trabalho realizado por Thengchaisri et al. (2014), verificou-se que cães com obesidade abdominal estão mais predispostos ao desenvolvimento de doença cardíaca e, portanto, a avaliação da circunferência abdominal e quantificação de gordura visceral pode ser um método útil para detecção do risco de desenvolvimento de cardiopatias. No entanto, os métodos acurados para a determinação da obesidade visceral ainda carecem de estudos.

A obesidade canina interfere significativamente na função cardiopulmonar, durante e após exercício, reduzindo a qualidade de vida (MANENS et al., 2014). Aparentemente, os cães obesos não apresentam hipertensão arterial sistêmica, entretanto, apresentam valores maiores de pressão arterial quando comparado a cães com peso ideal. Da mesma maneira, obesos submetidos à perda de peso, apresentaram redução dos valores de pressão arterial (PEREIRA NETO, 2009; PEREIRA NETO et al., 2010; PÉREZ-SÁNCHEZ et al., 2015).

Pereira Neto et al. (2010) detectaram, em cães acima de 30kg, reversão de alterações estruturais cardíacas, como hipertrofia excêntrica do ventrículo

esquerdo, após perda de peso. Por outro lado, Jericó et al. (2006) observaram hipertensão arterial em 45% dos cães obesos estudados, apresentando valores de pressão arterial superiores a 180mmHg, assim como Santos et al. (2014) que detectaram hipertensão arterial em 7 de 10 cães obesos estudados. Alterações eletrocardiográficas na condução elétrica ventricular, sugestivas de hipóxia do miocárdio em cães obesos foram documentadas na literatura (JERICÓ et al., 2006). A princípio, a obesidade por si só não parece ser fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão arterial em cães, porém, há necessidade de mais estudos para realizar afirmações a esse respeito (PEREIRA NETO et al., 2010; PÉREZ-SÁNCHEZ et al., 2015).

## 2.6 Síndrome Metabólica

A síndrome metabólica (SM) é um termo empregado na medicina, na qual estão presentes uma ampla gama de fatores de riscos, que predis põem o paciente à doenças cardiovasculares e ao desenvolvimento de *Diabetes mellitus* tipo 2 (LUNA, 2007; ALBERTI et al., 2009). Mesmo em humanos, a definição exata da síndrome metabólica ainda é muito discutida. De maneira geral, consideram-se cinco parâmetros para defini-la: hipertensão arterial sistêmica (HAS), aumento sérico de triglicerídeos e colesterol, incluindo baixa lipoproteína de alta densidade (HDL) e alta lipoproteína de baixa densidade (LDL), aumento discreto ou no limite superior da glicemia em jejum e obesidade visceral do paciente (ALBERTI et al., 2009; MARIPUU et al., 2016). Entretanto, alguns autores acreditam que apenas dois dos parâmetros acima descritos, associados à obesidade visceral, são suficientes para caracterizar a síndrome em humanos (HAN e LEAN, 2006; ABRAHAM et al., 2007; OPIE, 2007; MAURY E BRICHARD, 2010; GRANJEIRO et al., 2016; TOTH et al., 2016).

Na medicina, os valores de corte para caracterização da síndrome são: triglicérides maior ou igual a 150mg/dL, glicemia em jejum maior ou igual a 100mg/dL ou prévio diagnóstico de DM 2, circunferência abdominal maior que 80cm para mulher e maior que 94cm para homens ou índice de massa corporal maior que 30kg/m<sup>2</sup>, pressão arterial sistólica superior ou igual a 130mmHg e diastólica superior ou igual a 85mmHg e colesterol HDL inferior a 40mg/dL em

homem e inferior a 50mg/dL em mulheres (ALBERTI et al., 2009; MAURY e BRICHARD, 2010).

Apesar das divergências entre a aceitação ou não do termo síndrome metabólica, em humanos foi verificado que indivíduos que apresentam pelo menos dois dos parâmetros acima relatados, associados ao aumento da circunferência abdominal, têm duas vezes mais chance de desenvolver doenças cardiovasculares nos próximos 5 a 10 anos que aqueles que não apresentam essas alterações (ALBERTI et al., 2009).

Na medicina veterinária, a utilização desse termo é ainda mais controverso, pois a predisposição do cão obeso ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e *Diabetes mellitus*, semelhante ao tipo 2 de humanos ainda não foi comprovada (BROWN et al., 2007; VERKEST et al., 2011a;b; VERKEST, 2014). Diversos trabalhos demonstraram alterações no metabolismo da glicose em cães obesos (GAYET et al., 2004; YAMKA et al., 2006; GAYET et al., 2007; KAWASUMI et al., 2012; TVARIJONAVICIUTE et al., 2012a; VERKEST et al., 2011b; 2012a). Porém, alguns acreditam que, apesar dessas alterações, cães apresentam mecanismos que os protegem contra o desenvolvimento da *Diabetes mellitus*, semelhante ao tipo 2 de humanos (VERKEST 2011a, b; VERKEST, 2014).

Verkest (2014) crê que de fato os cães obesos apresentam alguns fatores relatados na síndrome metabólica, como dislipidemia, resistência insulínica e aumento da pressão arterial, porém interpreta o conceito de síndrome metabólica como uma gama de alterações que levam a consequências clínicas, como doenças cardiovasculares e DM 2. Por essa razão, não acredita que seja adequado o emprego desse termo para cães. Todavia, outros acreditam que o termo, desde que adaptado para a realidade dos cães, pode sim ser utilizado nessa espécie (TVARIJONAVICIUTE et al., 2012a).

Tvarijonaviciute et al. (2012a) propõem a utilização do termo “disfunção metabólica relacionada à obesidade canina” (DMRO) e sugerem diferentes parâmetros e valores de corte para caracterização da síndrome no cão. Dentre eles a obrigatoriedade do cão apresentar escala de condição corporal (ECC)

superior ou igual a 7 de 9, com a associação de pelo menos mais dois parâmetros mencionados a seguir: triglicérides superior a 200mg/dL, colesterol total superior a 300mg/dL, pressão arterial sistólica superior a 160mmHg e glicose em jejum superior a 100mg/dL ou diagnóstico prévio de *Diabetes mellitus*.

Tvarijonaviute et al. (2012a) ao classificarem seu grupo experimental de obesos dessa maneira, detectaram que os cães que apresentaram os parâmetros para classificação com DMRO apresentavam valores menores de adiponectina e maiores de insulina, embora não tenha sido observada diferença na composição de gordura do cão obeso com ou sem a DMRO. Isso demonstrou que a DMRO pode levar a alterações fisiológicas. De fato, parece haver relação entre os níveis de adiponectina e o desenvolvimento da resistência insulínica, isso porque essa adipocina apresenta poder anti-inflamatório e efeito insulina sensibilizante. Além disso, os cães parecem apresentar menos efeitos deletérios pela obesidade que humanos (VERKEST et al., 2011a; TVARIJONAVICIUTE, 2012a, VERKEST, 2014).

Tribuddharatana et al. (2011) observaram também importante aumento das enzimas hepáticas de cães obesos, quando comparado aos magros, e por isso, também consideraram essas alterações como consequências clínicas da Síndrome Metabólica. Nesse trabalho, detectaram que as alterações hepáticas apresentaram forte relação com a hiperlipidemia e aumento da glicose nos indivíduos obesos estudados.

O mecanismo pelo qual alguns cães obesos apresentam menos alterações sobre o metabolismo da glicose, pressão arterial, concentrações de triglicérides, colesterol e adiponectina ainda é uma incógnita e especula-se que possa ter relação com a idade e o tempo de desenvolvimento da adiposidade e até o tipo de dieta ingerida (TVARIJONAVICIUTE et al., 2012a). Apesar disso é certo que a perda de peso traz benefícios mesmo naqueles animais que apresentam esses parâmetros dentro da faixa de normalidade (PEREIRA NETO, 2009; PEREIRA NETO et al., 2010; VERKEST et al., 2012a; SANTOS et al., 2014; PÉREZ-SÁNCHEZ et al., 2015)

## 2.7 Avaliação de resistência insulínica

Na medicina veterinária, vários estudos procuraram estabelecer relação entre obesidade, resistência insulínica e adipocinas (GERMAN et al., 2010a; ISHIOKA et al., 2002; JEUSETTE et al., 2005; TVARIJONAVICIUTE et al., 2012b). A resistência insulínica é caracterizada pela falha das células-alvo dos tecidos periféricos em utilizar a insulina e manter a euglicemia, apesar dos níveis normais de insulina circulantes, necessitando assim do aumento na secreção de insulina (hiperinsulinemia) para obtenção da resposta fisiológica adequada (VASQUES et al., 2008).

Independentemente do mecanismo envolvido, em humanos, está claro que a obesidade visceral predispõe o indivíduo a *Diabetes mellitus* tipo 2 (MAURY e BRICHARD, 2010). Da mesma maneira, nos gatos, a obesidade provoca um quadro de resistência insulínica severa, predispondo-os ao desenvolvimento de *Diabetes mellitus*, semelhante ao tipo 2 de humanos (HOENIG et al., 2007). No entanto, em cães, a existência de relação direta entre a obesidade e o desenvolvimento de DM 2 não está comprovada (VERKEST, 2014).

A quantificação da sensibilidade à insulina em cães pode ser realizada de diversas maneiras, dentre elas o teste de tolerância à glicose e o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico (WALLACE et al., 2004). O *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico baseia-se na infusão intravenosa de insulina até que se atinja uma determinada concentração circulante. Posteriormente, avalia-se a quantidade de glicose exógena necessária para manter a euglicemia durante duas horas. O valor de glicose obtido corresponderá à sensibilidade à insulina (WAJCHENBERG et al., 1999). O teste de tolerância à glicose, por sua vez, fundamenta-se na infusão em *bolus* de glicose intravenosa, seguida de múltiplas coletas para mensuração da glicose e insulina, durante três horas (WAJCHENBERG et al., 1999).

Por meio dos métodos citados acima, avalia-se a inibição da produção de glicose endógena (sensibilidade hepática à insulina) e a estimulação da captação da glicose por tecidos sensíveis à insulina (sensibilidade periférica à insulina) (LEVY et al., 1999; WALLACE et al., 2004). Entretanto, são métodos

dispendiosos e de difícil execução, inviáveis na rotina clínica (VERKEST et al., 2010). Outros métodos alternativos mais práticos e baratos são a dosagem dos níveis séricos de glicose e insulina em jejum e aplicação desses valores aos índices *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) ou Modelo de Avaliação da Homeostase (VASQUES et al., 2008). Por meio do índice HOMA avalia-se mais a inibição da produção de glicose endógena que a captação de glicose (VERKEST et al., 2010).

O índice HOMA foi proposto por Matthews et al. (1985) e apresenta 2 equações:  $HOMA - IR = (Insulina \text{ em jejum } (\mu U/mL) \times Glicemia \text{ em jejum } (mmol/L)) / 22,5$  e  $HOMA-\%B = (20 \times Insulina \text{ em jejum } (\mu U / mL)) / (glicemia \text{ em jejum } (mmol/L) - 3,5)$ . HOMA-IR é utilizada para estimar a resistência insulínica, enquanto HOMA-%B é usada para estimar a capacidade funcional das células B do pâncreas. Há pouco tempo, foi desenvolvido o programa de computador *HOMA Calculator*, capaz de determinar de maneira mais concisa a sensibilidade à insulina (%S) e função das células B (%B) (WALLACE et al., 2004). Verkest et al. (2010) ao aplicarem o índice HOMA aos cães verificaram que os resultados foram mais precisos utilizando o programa de computador, quando comparado às fórmulas. Além disso, observaram que o índice HOMA apresentou bastante confiabilidade para avaliação da sensibilidade à insulina em cães, demonstrando ser um método prático e exequível, tanto para pesquisas quanto para rotina clínica.

Ader et al. (2014) testaram a acurácia do índice HOMA-IR para determinar a resistência insulínica em cães submetidos a dieta com alto teor de gordura, e notaram que houve falhas no método em animais com função das células B mais baixas. Acreditaram assim, que esse índice pode refletir mais a função das células B e depuração metabólica da insulina que a resistência à insulina em si.

## 2.8 Mensuração da obesidade canina

O diagnóstico da obesidade por meio da quantificação de gordura corporal no cão pode ser desafiador, pois a maior parte dos métodos para mensuração do tecido adiposo em pequenos animais é inviável na prática

clínica. A absorptometria com raio-x de dupla energia (DEXA) é considerado um excelente método, pois apresenta precisão e relativa facilidade de uso, entretanto, é um aparelho de alto custo e que está disponível apenas em universidades e empresas com centro de pesquisa (ARMSTRONG e LUSBY, 2011).

A utilização da tomografia computadorizada (TC) para quantificação do tecido adiposo visceral em humanos é considerado padrão ouro. Embora haja uma padronização dessa técnica em cães, o alto custo do exame e do equipamento, além da necessidade de anestesia geral, torna essa prática inexecuível na rotina veterinária (COMSTOCK et al., 2013).

Há também o método de diluição de óxido de deutério (DOD), que mensura a quantidade total (visceral e subcutânea) de gordura corporal no sangue, através da análise cromatográfica 90 minutos após a administração intravenosa de óxido de deutério (ISHIOKA et al., 2005; LOPES, 2016). Ishioka et al. (2005) acreditam que esse método seja interessante para comparação apenas entre cães da mesma raça, ou comparações do mesmo indivíduo entre diferentes períodos, já que há variação na quantidade de tecido adiposo entre as raças. Além do mais, DOD parece inviável à aplicação na rotina clínica, devido ao tempo do exame e à escassez de laboratórios especializados nesse exame (ISHIOKA et al., 2005)

Outra metodologia amplamente utilizada hoje na medicina é a bioimpedância, que faz a quantificação indireta de massa magra e gordurosa, por meio da mensuração da resistência de cada tecido, isto é, pela capacidade dos tecidos hidratados em conduzir energia elétrica (SAFER e KULCU, 2015). Embora essa metodologia tenha sido empregada na veterinária, não demonstrou adequada acurácia, necessitando aperfeiçoamento da técnica (PURUSHOTHAMAN et al., 2013)

O método mais utilizado na prática clínica veterinária é a escala de condição corporal (ECC) de 9 pontos descrita por Laflamme (1997), que é aplicada de acordo com a palpação e inspeção do indivíduo, independentemente da sua raça. Nessa escala o número 1, de 9, representa condição corporal de caquexia e 9, de 9, condição corporal de obesidade

mórbida. Essa escala demonstrou boa correlação quando comparada a DEXA (MAWBY et al., 2004; GERMAN et al., 2006). É um método interessante e prático, pois depende apenas de examinador treinado, sem carecer de nenhum aparelho. A ECC não possui uma precisão quantitativa e é necessária alteração de no mínimo 8% da quantidade de massa gorda para ocorrer mudança numérica na escala (DORSTEN e COOPER, 2004).

Em trabalho comparando a ECC à tomografia computadorizada, notou-se que pode haver presença de gordura visceral detectável na tomografia mesmo antes de ocorrer qualquer mudança no índice de ECC do cão e, por isso, quando utilizado isoladamente, não é um método adequado para o diagnóstico precoce da obesidade (KOBAYASHI et al., 2014). Li et al. (2012) sugeriram associar a ECC com a avaliação das medidas morfométricas, que se baseia na realização de medidas corporais através de fitas métricas e aplicação desses valores obtidos em fórmulas para obtenção da porcentagem de gordura corporal.

Demonstrou-se que a medição morfométrica quando associada à ECC, pode ajudar a detecção de sobrepeso em cães, auxiliando o diagnóstico mais precoce (LI et al., 2012). A mensuração de porcentagem de gordura corporal a partir de medidas morfométricas foi comparada a métodos mais precisos, como o DEXA e ressonância magnética (RM), e demonstrou estar em concordância (LI et al., 2012).

## 2.9 Tratamento e Prevenção da Obesidade Canina

O grande desafio em instituir o tratamento de cães obesos é a conscientização do proprietário em relação à gravidade da obesidade (SIBLEY, 1984; MAO et al., 2013; APTEKMANN et al., 2014) e, por isso, esclarecer quais os riscos envolvidos pode ser uma boa maneira de conquistar a adesão ao tratamento (ARMSTRONG e LUSBY, 2011).

O sucesso do tratamento da obesidade no cão depende também da prescrição de dieta com restrição calórica (GERMAN et al., 2007). A dieta ideal para perda de peso é aquela com alto teor de fibra e proteína (WEBER et al., 2007; GERMAN et al., 2010b). Assim como em humanos, a obesidade em cães

está associada com a reduzida prática de atividade física e, portanto, essa prática regular deve ser instituída como parte importante do programa de perda e manutenção do peso nos cães (MORRISON et al., 2013).

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Geral

Definir o perfil metabólico, lipídico e de pressão arterial em cães com diferentes condições corporais sem endocrinopatias.

#### 3.2. Específicos

- Determinar os valores séricos das adipocinas (adiponectina e leptina), do perfil lipídico (triglicérides e colesterol), perfil glicêmico (insulina, glicemia, HOMA-IR e HOMA-B), perfil renal, hepático e da pressão arterial sistólica em cães com diferentes condições corporais.
- Correlacionar os diferentes parâmetros estudados com as adipocinas em cães com as diferentes condições corporais.
- Avaliar a ocorrência de resistência insulínica, em cães obesos e com sobrepeso, por meio da dosagem da glicemia, insulina sérica e índices HOMA.
- Identificar os animais que atendam aos critérios de inclusão na DMRO e determinar a ocorrência na população estudada.
- Correlacionar a ocorrência da DMRO, se presente, com as adipocinas.
- Correlacionar a ocorrência da DMRO, se presente, com a insulina.

## 4. MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1. Local






As amostras foram originárias de cães da rotina do Hospital Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (FMVZ UNESP), campus Botucatu-SP, do Hospital Veterinário da Universidade Estadual do Norte do Paraná, campus Luiz Meneghel (UENP CLM), do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina. O presente trabalho foi submetido à Comissão de Ética no Uso de Animais da FMVZ UNESP, aprovado sob o protocolo de número 107/2014-CEUA (Anexo 1) e todos os proprietários assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2), autorizando a coleta de materiais e utilização dos dados em publicações.

### 4.2. Grupos Experimentais

O estudo foi composto por 76 cães, divididos em quatro grupos: grupo 1 (G1) compostos por 23 cães com peso ideal, grupo 2 (G2) composto por 27 cães com sobrepeso e grupo 3 (G3) composto por 26 cães obesos e grupo 4 (G4) composto por 22 animais do G2 e G3 que atenderam os critérios de inclusão na DMRO. Os grupos G1, G2, G3 foram subdivididos em machos inteiros ou castrados e fêmeas inteiras ou castradas. No grupo G4 desconsiderou-se a subdivisão em relação ao sexo e condição reprodutiva. Quanto ao sexo havia seis fêmeas castradas no G1, seis no G2 e onze no G3; e sete fêmeas não castradas no G1, sete no G2 e cinco no G3. Havia 5 machos castrados no G1, seis machos castrados no G2 e G3; cinco machos inteiros no G1, sete no G2 e quatro no G3.

### 4.3. Avaliação de Condição Corporal e medições morfométricas

A condição corporal dos cães foi mensurada segundo a escala de condição corporal (ECC) de nove pontos, descrita por Laflamme (1997). Os parâmetros utilizados para determinação da condição corporal seguiram o esquema da escala de condição corporal demonstrado na figura 1.

MAGRO DEMAIS	1	Costelas, vértebras lombares, ossos pélvicos e todas as proeminências ósseas visíveis à distância. Ausência de gordura corporal perceptível. Perda de massa muscular evidente.		PESADO DEMAIS	6	Costelas palpáveis com leve excesso de cobertura adiposa. Cintura visível quando vista de cima, mas não é acentuada. Reentrância abdominal aparente.	
	2	Costelas, vértebras lombares e ossos pélvicos facilmente visíveis. Ausência de gordura palpável. Algumas proeminências ósseas podem estar visíveis. Perda mínima de massa muscular.			7	Costelas palpáveis com dificuldade; grossa cobertura adiposa. Depósito de gordura evidente sobre a área lombar e a base da cauda. Cintura ausente ou sutilmente visível. A reentrância abdominal pode estar presente.	
	3	Costelas facilmente palpáveis e podem estar visíveis sem gordura palpável. Ossos pélvicos tomando-se visíveis. Topo das vértebras lombares visível. Cintura e reentrâncias abdominais evidentes.			8	Impossível palpar as costelas situadas sob cobertura adiposa muito densa ou palpáveis somente com pressão acentuada. Densos depósitos de gordura sobre a região lombar e a base da cauda. Cintura inexistente. Ausência de reentrância abdominal, podendo existir distensão abdominal evidente.	
IDEAL	4	Costelas facilmente palpáveis com cobertura adiposa mínima. Vista de cima, a cintura é facilmente observada. Reentrância abdominal evidente.		9	Depósitos de gordura maciços sobre tórax, espinha e base da cauda. Depósitos de gordura no pescoço e membros. Distensão abdominal evidente.		
	5	Costelas palpáveis sem cobertura adiposa excessiva. Vista de cima, a cintura é observada atrás das costelas. Abdomen retraído quando visto de lado.					

**FIGURA 1.** Esquema da ECC de nove pontos, proposta por Laflamme (1997).

Fonte: (WSAVA Global Veterinary Development, ANCLIVEPA - Brasil, 2011).

Além dessa escala, também foi utilizada a medição morfométrica, conforme descrito por Burkholder et al. (2000), que se baseia em medidas da circunferência pélvica e da distância da tuberosidade do calcâneo ao ligamento patelar médio, realizadas com o auxílio de fita métrica. Os cães em que os resultados entre o ECC e as medidas morfométricas estavam conflitantes foram excluídos do estudo. As medidas morfométricas e o cálculo da porcentagem corporal de gordura foram realizados utilizando a seguinte fórmula:

$$\%GC = \frac{-0,0034 (CL)^2 + 0,0027 (CP)^2 - 1,9}{\text{Peso Corporal (kg)}}$$

% GC= Porcentagem de gordura corporal; CL = Distância da tuberosidade do calcâneo ao ligamento patelar médio; CP = Circunferência Pélvica.

O G1 foi composto por cães com ECC 3,4 ou 5 de 9 e %GC de 13 até 27, o G2 foi composto por cães com ECC 6 e 7 de 9 e %GC de 14 até 38, o G3 foi composto por cães com ECC 8 e 9 de 9 e %GC superior ou igual a 34.

#### 4.4. Critérios de Exclusão

Os fatores de exclusão do estudo foram animais portadores de endocrinopatias (*Diabetes mellitus*, hiperadrenocorticismo, hipotireoidismo), hepatopatias e nefropatias. Também foram excluídos os animais que estavam sendo medicados com glicocorticoides por via sistêmica ou tópica, anticonvulsivantes, fármacos com efeitos hipo ou hiperglicemiantes e hipotensores como a furosemida, inibidores da enzima conversora da angiotensina, pimobendan e anlodipina.

As doenças renais e hepáticas foram descartadas por meio do exame clínico, hemograma, urinálise e perfil bioquímico sérico. Para excluir a *Diabetes mellitus* foi realizada a dosagem da glicose sérica e urinálise. Para excluir o hiperadrenocorticismo foi utilizado o teste de supressão com baixa dose de dexametasona (2 dosagens de cortisol) conforme descrito por Behrend et al. (2013). Para excluir o hipotireoidismo foi realizado o teste de função tireoidiana incluindo tiroxina total (TT4) e tiroxina livre (FT4).

#### 4.5. Coleta do material e Exames laboratoriais

As coletas foram realizadas em jejum alimentar de 12 horas, entre 9 e 10 horas da manhã, para minimizar a variação circadiana. As amostras foram coletadas por venopunção jugular, por meio de seringas descartáveis, obtendo-se o volume total de 5mL, os quais foram imediatamente armazenados em tubos estéreis contendo EDTA e gel ativador de coágulo, sendo esses centrifugados a 2000 x giros por 10 minutos em até no máximo uma hora após a coleta. A seguir, o soro obtido foi fracionado em cinco frascos de 1,2mL para congelamento a -70°C em freezer, até o momento da realização dos testes. As amostras para mensuração da glicose foram obtidas em frasco contendo fluoreto de sódio. As amostras de urina foram coletadas por sondagem uretral, por meio de sondas uretrais estéreis.

O hemograma, urinálise e mensuração sérica de glicose, ureia, creatinina, alanina aminotransferase (ALT), gama glutamiltransferase (GGT), proteína total (PT), albumina, fosfatase alcalina (FA), triglicérides e colesterol foram processados no Laboratório Clínico Veterinário (LCV) da FMVZ UNESP, campus Botucatu. As mensurações de bioquímica sérica foram realizadas por metodologia colorimétrica enzimática ou cinética, seguindo as recomendações dos fabricantes e utilizando reagentes da marca Bioclin®. A leitura e obtenção dos resultados foram realizadas em analisador automático (Cobas Mira Plus, Roche®). O exame hematológico foi realizado no equipamento Poch100iv-Diff, Roche®.

As concentrações séricas de adiponectina (Canine Adiponectin ELISA, Millipore®) e leptina (Canine Leptin ELISA, Millipore®) foram mensuradas utilizando kits comerciais de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), seguindo as recomendações dos fabricantes, com sensibilidade inter-ensaio de 6,34% e intraensaio de 4,19% para a adiponectina e 7,38% e 5,41% para leptina. A mensuração da insulina sérica foi realizada por quimioluminescência, utilizando o analisador Immulite 1000 através do kit comercial (Millipore®), com sensibilidade intraensaio e inter-ensaio, respectivamente de 3,23% e 3,65%. As amostras foram mensuradas em duplicata, seguindo as recomendações dos fabricantes.

A mensuração das concentrações séricas da tiroxina total (TT4), tiroxina livre (FT4) e cortisol foram realizados pela técnica de radioensaio (aparelho WIZARD, 1470 Automatic Gamma Counter, Perkin Elmer®) no Laboratório de Endocrinologia da FMVZ UNESP, campus de Botucatu, seguindo as recomendações do fabricante dos kits (MP Biomedicals®).

#### 4.6. Valores de Corte

Os valores de corte utilizados na interpretação dos resultados de triglicérides (até 200mg/dL), colesterol (até 300mg/dL) e glicemia (até 100mg/dL) basearam-se no proposto por Tvarijonaviciute et al. (2012a) para classificação de DMRO no cão.

Os valores de ALT (21 a 73 UI/L), FA (20 a 156UI/L), GGT (1,2 a 6,4 UI/L), proteína (5,4 a 7,1g/dL), albumina (2,6 a 3,3g/dL), ureia (21,4 a

59,92mg/dL) e creatinina (0,5 a 1,5mg/dL) respeitaram a faixa de referência proposta pelo LCV FMVZ UNESP.

A faixa de referência utilizada para os valores de insulina, adiponectina, leptina, HOMA-IR e HOMA-B baseou-se na média e desvio padrão encontrados no grupo G1 do presente estudo.

A classificação dos animais em DMRO baseou-se na necessidade do animal apresentar ECC superior ou igual a 7 de 9, com a associação de pelo menos mais dois parâmetros mencionados a seguir: triglicérides superior a 200mg/dL, colesterol total superior a 300mg/dL, pressão arterial sistólica superior a 160mmHg e glicose em jejum superior a 100mg/dL (TVARIJONAVICUTE et al., 2012a)

#### 4.7. Cálculo do índice HOMA

O cálculo do índice de avaliação da homeostase (HOMA) seguiu o que foi proposto por Matthews et al. (1985), e foi calculado a partir das seguintes equações:

$$\text{HOMA - IR} = (\text{Insulina em jejum } (\mu\text{U/mL}) \times \text{Glicemia em jejum (mmol/L)}) / 22,5$$
$$\text{HOMA-\%B} = (20 \times \text{Insulina em jejum } (\mu\text{U/mL})) / (\text{glicemia em jejum (mmol/L)} - 3,5)$$

Nessas equações, HOMA-IR pode ser utilizada para estimar a resistência insulínica, enquanto HOMA -%B é usada para estimar a capacidade funcional das células B do pâncreas. As referências encontradas na literatura sugerem resistência insulínica para valores de HOMA IR superiores a 3,2 e redução da capacidade funcional das células B pancreáticas HOMA-%B inferior a 281 em cães obesos e com sobrepeso (VERKEST et al., 2012b). No presente estudo baseou-se nos valores de média e desvio padrão encontrados em G1.

#### 4.8. Pressão Arterial Sistólica Não Invasiva

A pressão arterial sistólica (PAS) foi obtida pelo método não invasivo utilizando o fluxômetro Doppler (Doppler Vascular DV 610, MedMega® Indústria de Equipamentos Médicos), conforme descrito por Henik et al. (2005). A PAS foi obtida em cinco medições diferentes e depois calculada a média, sendo que a menor e maior medições foram eliminadas. Os manguitos foram selecionados de acordo com o diâmetro do membro (40% da circunferência do membro). A constatação da hipertensão arterial foi baseada em níveis médios da PAS acima de 160mmHg, após três aferições consecutivas, seguindo os padrões de classificação da DMRO em cães sugerida na literatura (HENIK e BROWN, 2008; TVARIJONAVICIUTE et al., 2012a; PÉREZ-SANCHES et al., 2015) e considerou-se hipertensão arterial de risco severo para o desenvolvimento de lesões em órgãos-alvo valores superiores ou iguais a 180mmHg (BROWN et al., 2007).

#### 4.9. Análise dos Resultados

O delineamento experimental ponderou os efeitos do sexo, da condição reprodutiva, da condição corporal e da DMRO sobre as seguintes variáveis: porcentagem de gordura corporal, pressão sistólica, ureia, creatinina, ALT, fosfatase, GGT, proteína total, albumina, triglicerídeos, colesterol, glicemia, insulina, Homa-IR, Homa-%B, adiponectina e leptina.

As variáveis não apresentaram normalidade e homocedastidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e teste de Liliefors ( $p < 0,05$ ). Dessa forma, as diferenças entre sexo e condição reprodutiva foram avaliadas em pares pelo teste de Mann-Whitney com  $p < 0,05$ .

Os animais foram classificados em três grupos quanto à condição corporal (peso ideal, sobrepeso ou obeso). Além desses, um quarto grupo reuniu os cães com os critérios de inclusão na DMRO. A inclusão de animais no quarto grupo não os excluía dos grupos baseados na condição corporal. Dessa forma, as diferenças entre os cães agrupados conforme a condição corporal (peso ideal, sobrepeso, obeso ou com DMRO) foram avaliadas pelo teste de Kruskal-Wallis com  $p < 0,05$ .

Paralelamente, todas as variáveis foram relacionadas entre si através da correlação de Spearman e  $p < 0,05$ . As análises foram feitas no programa Statistica 10.0.

A ocorrência da DMRO foi relacionada com a frequência de cães com adipocinas e insulina acima ou abaixo do valor de referência pelo teste de Chi-quadrado com  $p < 0,05$ .

## 5. RESULTADOS

Dentre os 76 cães estudados, 53 (69,7%) apresentaram sobrepeso ou obesidade e 22 (28,9%) enquadraram-se nos critérios de inclusão com DMRO. Considerando-se apenas a população acima do peso (53), foram considerados portadores de DMRO 22 (41,5%). Do total de animais em DMRO, seis (27,2%) apresentavam sobrepeso e 16 (72,8%) eram obesos. Do total de 22 cães em DMRO, 18 (81,8%) apresentaram PAS superior a 160mmHg.

A Tabela 1, 2, 3, 4 e 5 traz os resultados nos diferentes grupos de condição corporal. Cães de G3 e G4 apresentaram maior porcentagem de gordura corporal, proteína total, triglicerídes, glicemia, insulina e HOMA-IR quando comparados a G1 e G2. Os cães do G4 apresentaram diferença estatística com demais grupos na PAS.

**TABELA 1.** Média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo da %GC, PAS e ureia, creatinina em 76 cães agrupados conforme a CC e inclusão como DMRO.

GC= gordura corporal, PAS= pressão arterial sistólica, DMRO= disfunção metabólica relacionada à obesidade canina.

		Peso ideal (G1)	Sobrepeso (G2)	Obeso (G3)	DMRO (G4)	Todos
GC (%)	Média	19,35	27,93	46,00	42,27	31,51
	D. Padrão	3,98	5,18	7,36	10,66	12,44
	Mediana	19,00a	28,00b	45,00c	44,00d	28,50
	Mínimo	13,00	14,00	34,00	23,00	13,00
	Máximo	27,00	38,00	59,00	59,00	59,00
PAS (mmHg)	Média	151,9	164,33	160,77	175,71	159,35
	D. Padrão	20,03	26,35	20,45	19,11	22,90
	Mediana	150a	160a	162,50a	174b	157,3
	Mínimo	103,3	130	116	132	103,3
	Máximo	188	229	190	227	229
Ureia (mg/dL)	Média	32,52	35,86	36,01	39,85	34,9
	D. Padrão	11,09	13,11	12,02	12,27	12,1
	Mediana	32,3	29,7	35,00	39,75	32,65
	Mínimo	16,7	19,7	15,00	21,00	15
	Máximo	56,1	61,4	62,00	62,00	62
Creatinina (mg/dL)	Média	0,91	0,85	0,89	0,79	0,88
	D. Padrão	0,26	0,37	0,33	0,37	0,32
	Mediana	0,92	0,81	0,94	0,8	0,91
	Mínimo	0,39	0,2	0,2	0,2	0,2
	Máximo	1,41	1,61	1,50	1,50	1,61

Medianas sem letras ou seguidas de letras iguais não diferiram no teste de Kruskal Wallis ( $p < 0,05$ ).

**TABELA 2.** Média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo da FA, GGT, PT e albumina em 76 cães agrupados conforme a CC e inclusão como DMRO.

FA= fosfatase alcalina, GGT= gama glutamiltransferase, PT=proteína total, DMRO= disfunção metabólica relacionada à obesidade canina.

		Peso Ideal (G1)	Sobrepeso (G2)	Obeso (G3)	DMRO (G4)	Todos
FA (UI/L)	Média	27,91	90,74	136,65	163,5	87,43
	D. Padrão	19,45	225,55	280,13	299,65	214,09
	Mediana	20	27	28,50	49	25,00
	Mínimo	11,00	7,00	5,00	5,00	5,00
	Máximo	86,00	1186,00	1222,00	1222,00	1222,00
GGT (UI/L)	Média	1,31	1,57	5,47	6,36	2,83
	D. Padrão	0,74	1,65	22,13	24,03	12,96
	Mediana	0,9	0,9	0,80	0,8	0,90
	Mínimo	0,7	0,6	0,2	0,2	0,2
	Máximo	3,0	6,5	113,8	113,8	113,8
PT (g/dL)	Média	6,8	7,68	8,21	8,23	7,59
	D. Padrão	1,27	1,65	2,40	2,48	1,92
	Mediana	6,30a	7,00a	8,21b	7,88b	7,10
	Mínimo	5,1	5,5	2,37	2,37	2,37
	Máximo	9,9	12,1	14,3	14,3	14,3
Albumina (g/dL)	Média	3,06	3,26	3,50	3,54	3,28
	D. Padrão	0,5	0,6	0,81	0,85	0,67
	Mediana	3,10	3,20	3,40	3,55	3,20
	Mínimo	2,00	2,3	1,3	1,3	1,3
	Máximo	4,00	4,7	5,5	5,5	5,5

Medianas sem letras ou seguidas de letras iguais não diferiram no teste de Kruskal Wallis ( $p < 0,05$ ).

**TABELA 3.** Média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo dos triglicérides, colesterol e ALT em 76 cães agrupados conforme a CC e inclusão como DMRO.

ALT= alanina aminotransferase, DMRO= disfunção metabólica relacionada à obesidade canina.

		Peso Ideal (G1)	Sobrepeso (G2)	Obeso (G3)	DMRO (G4)	Todos
Triglicérides (mg/dL)	Média	57,61	85,44	262,73	301,91	137,67
	D. Padrão	20,27	55,35	575,85	619,08	346,53
	Mediana	58,00a	70,00ab	104,5bc	138,5c	68,50
	Mínimo	14	35	29	29	14
	Máximo	108	293	3010	3010	3010
Colesterol (mg/dL)	Média	181	205,04	208,88	225,36	199,08
	D. Padrão	55,91	77,07	112,01	123,76	85,47
	Mediana	173	192	190,00	206	179,50
	Mínimo	72,00	90,00	10	10	10
	Máximo	301,00	354,00	494	494	494
ALT (UI/L)	Média	50,77	69,15	75,38	70,64	65,72
	D. Padrão	35,19	67,61	115,32	97,08	80,54
	Mediana	39	52	42,00	43,5	45,5
	Mínimo	21,00	22,00	2,00	2,00	2,00
	Máximo	175,00	361,00	450,00	432,00	450,00

Medianas sem letras ou seguidas de letras iguais não diferiram no teste de Kruskal Wallis ( $p < 0,05$ ).

**TABELA 4.** Média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo da insulina, glicemia, HOMA-IR e HOMA-B em 76 cães agrupados conforme a CC e inclusão como DMRO.

*HOMA-IR= modelo de avaliação da homeostase para resistência insulínica, HOMA-B= modelo de avaliação da homeostase para função das células B, DMRO= disfunção metabólica relacionada à obesidade canina.*

		Peso Ideal (G1)	Sobrepeso (G2)	Obeso (G3)	DMRO (G4)	Todos
Insulina ( $\mu$ U/mL)	Média	38,04	47,31	64,74	66,97	50,47
	D. Padrão	27,69	31,48	36,00	38,47	33,5
	Mediana	27,66a	42,57ab	53,60b	52,09b	45,59
	Mínimo	6,72	9,55	21,15	21,15	6,72
	Máximo	132,4	166,5	159,74	159,74	166,5
Glicemia (mg/dL)	Média	100,52	105,14	118,92	118,91	108,46
	D. Padrão	19,60	17,77	18,01	13,31	19,79
	Mediana	98,00a	106,00a	120,35b	115,9b	106,45
	Mínimo	50,6	73,1	73,6	89,2	50,6
	Máximo	134,00	162,00	154,9	143	162
HOMA-IR	Média	9,6	12,64	19,35	19,89	14,02
	D. Padrão	7,44	10,03	12,08	12,67	10,78
	Mediana	7,37a	9,43ab	16,65b	16,09b	12,09
	Mínimo	1,53	2,31	5,43	5,43	1,53
	Máximo	33,18	54,63	56,35	56,35	56,35
HOMA-B	Média	390,53	470,85	458,89	438,66	443,14
	D. Padrão	303,49	359,32	351,26	300,54	338,19
	Mediana	346,05	399,16	395,97	385,29	380,07
	Mínimo	81,21	98,5	52,76	52,76	52,76
	Máximo	1238,00	1616,00	1811,00	1346,48	1811,00

Medianas sem letras ou seguidas de letras iguais não diferiram no teste de Kruskal Wallis ( $p < 0,05$ ).

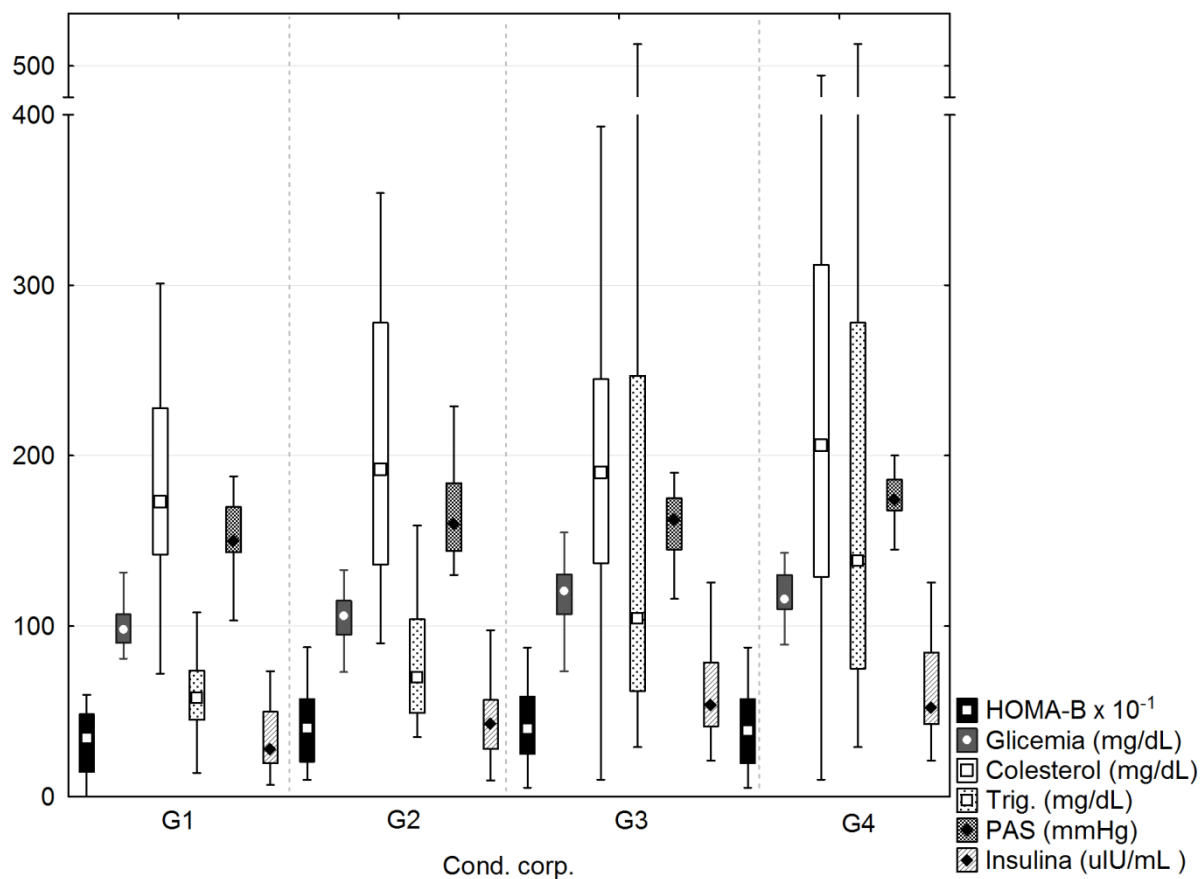
**TABELA 5.** Média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo da adiponectina e leptina, em 76 cães agrupados conforme a CC e inclusão como DMRO.

*DMRO= disfunção metabólica relacionada à obesidade canina.*

		Peso Ideal (G1)	Sobrepeso (G2)	Obeso (G3)	DMRO (G4)	Todos
Leptina (ng/dL)	Média	1,13	1,61	1,15	1,02	1,31
	D. Padrão	0,76	3,33	0,56	0,54	2,04
	Mediana	0,88	0,85	0,99	0,95	0,93
	Mínimo	0,544	0,122	0,217	0,185	0,122
	Máximo	3,55	18,07	2,5	2,137	18,07
Adiponectina (µg/mL)	Média	6,87	5,53	6,99	5,79	6,43
	D. Padrão	2,76	2,62	2,90	2,2	2,81
	Mediana	6,84	4,98	6,91	5,61	6,13
	Mínimo	2,18	1,14	2,78	2,2	1,14
	Máximo	14,82	10,9	16,29	9,79	16,29

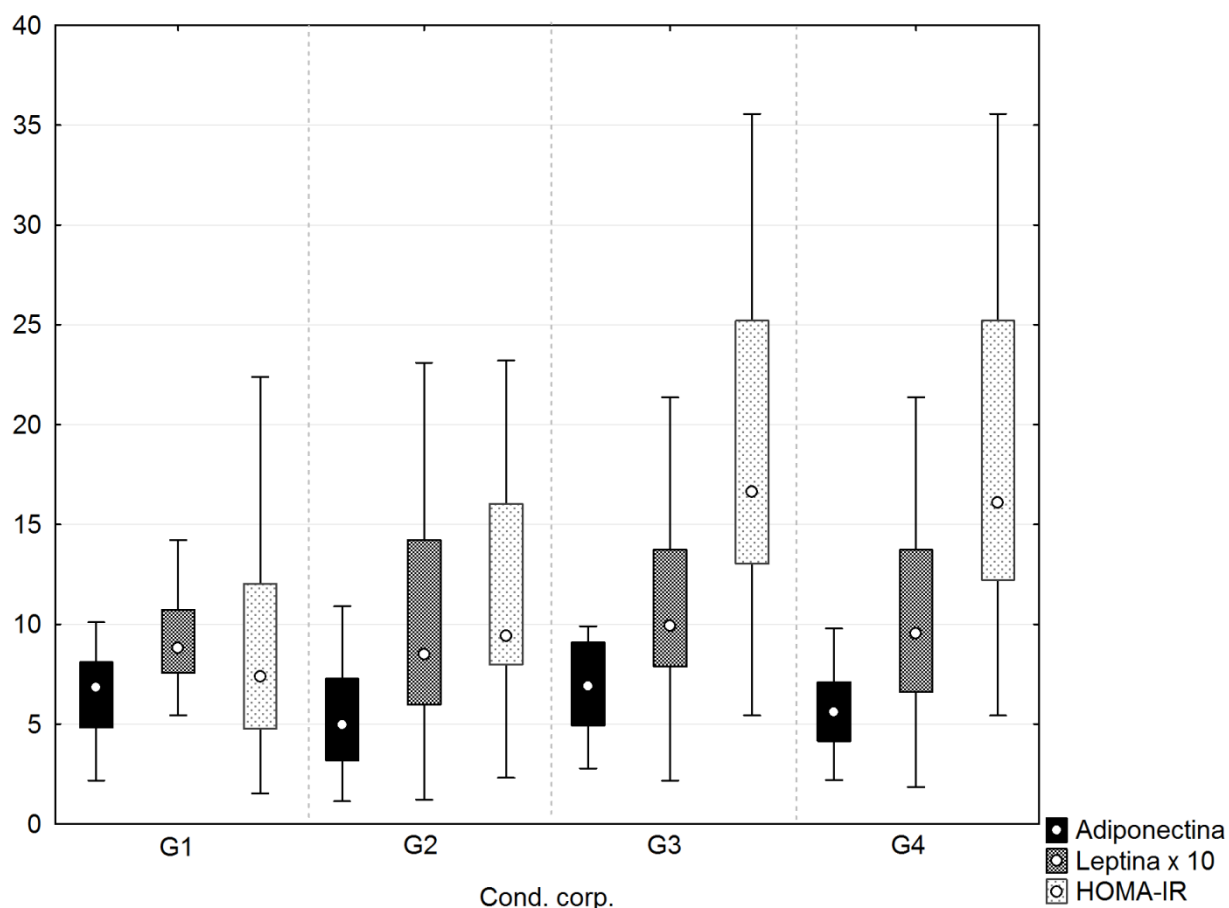
Medianas sem letras não diferiram no teste de Kruskal Wallis ( $p < 0,05$ ).

Os valores de HOMA-B, glicemia, colesterol, triglicérides, PAS, insulina, adiponectina, leptina e HOMA-IR também estão apresentados através de representações gráficas do tipo box plot (Figuras 2 e 3).



**FIGURA 2.** Representação gráfica, através de box plot, das variáveis HOMA-B, glicemia, colesterol, triglicérides, pressão arterial sistólica e insulina nos grupos G1, G2, G3 e G4.

*Cond. Corp.= condição corporal, HOMA-B= modelo de avaliação da homeostase para função das células B Trig = triglicérides, PAS=pressão arterial sistólica*



**FIGURA 3.** Representação gráfica, através de box plot, das variáveis adiponectina, leptina e HOMA-IR nos grupos G1, G2, G3 e G4.

*Cond.Corp.= condição corporal, HOMA-IR= modelo de avaliação da homeostase para resistência insulínica.*

Na tabela 6 está apresentada a incidência da ocorrência da hipertensão arterial, hipertensão arterial de risco severo para o desenvolvimento de lesões em órgão-alvo, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hiperinsulinemia, aumento dos índices HOMA-IR e HOMA-B, hiperleptinemia e hipoadiponectinemia nos grupos classificados conforme a condição corporal e a inclusão como portadores de DMRO. A frequência da hipertensão arterial aumentou com o aumento da condição corporal e porcentagem de gordura corporal, bem como a hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hiperinsulinemia.

**TABELA 6.** Frequência da hipertensão arterial, hipertensão arterial de risco severo LOA, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hiperinsulinemia, aumento dos índices HOMA-IR e HOMA-B, hiperleptinemia e hipoadiponecตินemia nos 4 grupos estudados

*HAS= hipertensão arterial sistólica, HOMA-IR= modelo de avaliação da homeostase para resistência insulínica, HOMA-B= modelo de avaliação da homeostase para função das células B, DMRO= disfunção metabólica relacionada à obesidade canina. LOA=lesão em órgãos-alvo.*

	G1	G2	G3	G4
HAS (%)	26	48,1	50	81,8
HAS (%) risco severo de LOA	13	25,92	19,2	36,36
Hipertrigliceridemia (%)	0	3,7	26,9	31,8
Hipercolesterolemia (%)	4,34	7,4	23	31,8
Hiperglicemia (%)	39,1	59,2	84,6	95,45
Hiperinsulinemia (%)	13,04	14,8	34,6	36,36
Aumento de HOMA-IR (%)	13,04	18,5	42,3	36,36
Aumento de HOMA-B (%)	8,69	14,8	15,38	18,18
Hiperleptinemia (%)	8,69	7,4	15,38	9,09
Hipoadiponecตินemia (%)	17,3	33,3	11,5	22,7

Considerando toda a população estudada, a insulina teve correlação forte com o índice HOMA-IR e HOMA-B, com índices de correlação entre 0,73 a 0,96. Dessa forma, o aumento dos índices HOMA-IR e HOMA-B estiveram associados ao aumento nos níveis de insulina em 73 a 96% dos casos. Considerando todos os animais, a glicemia, a insulina, os triglicerídeos, a proteína total e o índice HOMA-IR tiveram correlação moderada com a porcentagem de gordura e a condição corporal, enquanto que as demais correlações foram consideradas fracas (Tabela 7).

No G4, o aumento da porcentagem de gordura esteve associado moderadamente ao aumento nos níveis da pressão arterial sistólica, da fosfatase alcalina, da proteína total, dos triglicerídeos, da glicemia, da insulina e do índice HOMA-IR em 29 a 54% dos casos (índices entre 0,29 e 0,54 com  $p < 0,05$ ). As demais correlações foram consideradas fracas. As adipocinas não apresentaram correlação significativa com nenhuma variável (Tabela 8).

**TABELA 7.** Coeficientes de Correlação de Spearman entre a condição corporal, %GC e PAS, ureia, creatinina, ALT, FA, GGT, PT, albumina, triglicerídeos, colesterol, glicemia, insulina, HOMA-IR, HOMA-B, adiponectina e leptina de todos os animais.

*Escore corp=condição corporal, %GC=porcentagem de gordura corporal, ALT=alanina aminotransferase, FA=fosfatase alcalina, GGT=gama glutamiltransferase, PT=proteína total, Trig.=triglicérides, HOMA-IR= modelo de avaliação da homeostase para resistência insulínica, HOMA-B= modelo de avaliação da homeostase para função das células B.*

	Escore corp.	GC (%)	PAS (mmHg)	Ureia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	ALT (UI/L)	FA (UI/L)	GGT (UI/L)	PT (g/dL)	Albumina (g/dL)	Trig. (mg/dL)	Colesterol (mg/dL)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (µU/mL)	HOMA-IR	HOMA-B	Leptina (ng/dL)	Adiponectina (µg/mL)
Escore corp.	1,00	<b>0,87</b>	0,21	0,09	-0,04	-0,02	0,16	-0,17	<b>0,34</b>	<b>0,23</b>	<b>0,37</b>	0,08	<b>0,35</b>	<b>0,36</b>	<b>0,42</b>	0,12	0,11	0,03
GC (%)	<b>0,87</b>	1,00	0,20	0,11	-0,03	-0,06	0,18	-0,18	<b>0,27</b>	<b>0,28</b>	<b>0,37</b>	0,05	<b>0,45</b>	<b>0,46</b>	<b>0,50</b>	0,15	0,17	0,09
PAS (mmHg)	0,21	0,20	1,00	0,03	-0,21	<b>-0,23</b>	-0,02	0,02	0,04	-0,03	0,08	-0,01	0,08	0,06	0,07	-0,01	0,08	-0,12
Ureia (mg/dL)	0,09	0,11	0,03	1,00	<b>0,35</b>	0,16	0,05	0,01	0,06	0,21	0,11	0,14	0,14	0,14	0,16	0,02	-0,04	-0,06
Creatinina (mg/dL)	-0,04	-0,03	-0,21	<b>0,35</b>	1,00	0,05	-0,20	0,06	-0,13	0,07	<b>-0,25</b>	-0,06	0,12	0,15	0,18	0,12	0,08	0,04
ALT (UI/L)	-0,02	-0,06	<b>-0,23</b>	0,16	0,05	1,00	<b>0,35</b>	0,12	-0,07	0,03	0,06	<b>0,41</b>	0,03	-0,06	-0,04	-0,02	0,04	-0,09
FA (UI/L)	0,16	0,18	-0,02	0,05	-0,20	<b>0,35</b>	1,00	0,05	0,12	<b>0,29</b>	<b>0,44</b>	<b>0,34</b>	0,00	0,12	0,11	0,12	0,12	-0,06
GGT (UI/L)	-0,17	-0,18	0,02	0,01	0,06	0,12	0,05	1,00	-0,07	0,06	<b>-0,24</b>	0,21	-0,12	-0,12	-0,13	0,07	-0,05	0,16
PT (g/dL)	<b>0,34</b>	<b>0,27</b>	0,04	0,06	-0,13	-0,07	0,12	-0,07	1,00	0,21	<b>0,51</b>	-0,10	0,05	0,07	0,06	0,11	-0,18	0,01
Albumina (g/dL)	<b>0,23</b>	<b>0,28</b>	-0,03	0,21	0,07	0,03	<b>0,29</b>	0,06	0,21	1,00	<b>0,43</b>	<b>0,24</b>	<b>0,34</b>	0,09	0,16	-0,07	0,11	0,10
Trig. (mg/dL)	<b>0,37</b>	<b>0,37</b>	0,08	0,11	<b>-0,25</b>	0,06	<b>0,44</b>	<b>-0,24</b>	<b>0,51</b>	<b>0,43</b>	1,00	<b>0,33</b>	0,14	0,15	0,15	0,08	0,12	-0,02
Colesterol (mg/dL)	0,08	0,05	-0,01	0,14	-0,06	<b>0,41</b>	<b>0,34</b>	0,21	-0,10	<b>0,24</b>	<b>0,33</b>	1,00	0,06	0,20	0,17	0,21	0,14	0,00
Glicemia (mg/dL)	<b>0,35</b>	<b>0,45</b>	0,08	0,14	0,12	0,03	0,00	-0,12	0,05	<b>0,34</b>	0,14	0,06	1,00	<b>0,35</b>	<b>0,57</b>	<b>-0,28</b>	0,01	0,02
Insulina (µU/mL)	<b>0,36</b>	<b>0,46</b>	0,06	0,14	0,15	-0,06	0,12	-0,12	0,07	0,09	0,15	0,20	<b>0,35</b>	1,00	<b>0,96</b>	<b>0,73</b>	0,05	-0,21
HOMA-IR	<b>0,42</b>	<b>0,50</b>	0,07	0,16	0,18	-0,04	0,11	-0,13	0,06	0,16	0,15	0,17	<b>0,57</b>	<b>0,96</b>	1,00	<b>0,56</b>	0,06	-0,18
HOMA-B	0,12	0,15	-0,01	0,02	0,12	-0,02	0,12	0,07	0,11	-0,07	0,08	0,21	<b>-0,28</b>	<b>0,73</b>	<b>0,56</b>	1,00	-0,09	-0,20
Leptina (ng/dL)	0,11	0,17	0,08	-0,04	0,08	0,04	0,12	-0,05	-0,18	0,11	0,12	0,14	0,01	0,05	0,06	-0,09	1,00	0,06
Adiponectina (µg/mL)	0,03	0,09	-0,12	-0,06	0,04	-0,09	-0,06	0,16	0,01	0,10	-0,02	0,00	0,02	-0,21	-0,18	-0,20	0,06	1,00

Coeficientes em vermelho indicam  $p < 0,05$ .

**TABELA 8.** Coeficientes de Correlação de Spearman entre a condição corporal, %GC e PAS, ureia, creatinina, ALT, FA, GGT, PT, albumina, triglicerídeos, colesterol, glicemia, insulina, HOMA-IR, HOMA-B, adiponectina e leptina dos animais de G4.

Escore corp=condição corporal, %GC=porcentagem de gordura corporal, ALT=alanina aminotransferase, FA=fosfatase alcalina, GGT=gama glutamiltransferase, PT=proteína total, Trig.=triglicérides, Col=colesterol, HOMA-IR= modelo de avaliação da homeostase para resistência insulínica, HOMA-B= modelo de avaliação da homeostase para função das células B.

	Escore corp.	GC (%)	PAS (mmHg)	Ureia (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	ALT (UI/L)	FA (UI/L)	GGT (UI/L)	PT (g/dL)	Albumina (g/dL)	Trig. (mg/dL)	Col (mg/dL)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (µU/mL)	HOMA-IR	HOMA-B	Leptina (ng/dL)	Adiponectina (µg/mL)
Escore corp.	1,00	0,86	0,36	0,01	-0,01	-0,03	0,15	-0,11	0,41	0,04	0,40	0,10	0,38	0,40	0,48	0,11	0,19	0,08
GC (%)	0,86	1,00	0,29	0,05	-0,12	-0,11	0,31	-0,12	0,44	0,17	0,51	0,05	0,45	0,49	0,55	0,18	0,18	0,08
PAS (mmHg)	0,36	0,29	1,00	0,05	-0,24	-0,24	-0,02	-0,09	-0,04	-0,10	0,14	-0,03	0,02	0,08	0,09	-0,05	0,19	-0,25
Ureia (mg/dL)	0,01	0,05	0,05	1,00	0,32	0,06	0,06	0,03	0,13	0,15	0,11	0,11	0,02	0,13	0,13	0,03	-0,03	0,02
Creatinina (mg/dL)	-0,01	-0,12	-0,24	0,32	1,00	0,08	-0,20	0,09	-0,02	0,10	-0,15	0,04	0,05	0,06	0,10	0,12	0,00	-0,14
ALT (UI/L)	-0,03	-0,11	-0,24	0,06	0,08	1,00	0,23	0,23	-0,13	-0,06	0,00	0,49	-0,02	-0,05	-0,04	0,10	-0,06	0,11
FA (UI/L)	0,15	0,31	-0,02	0,06	-0,20	0,23	1,00	0,00	0,26	0,41	0,60	0,31	0,07	0,36	0,36	0,33	0,22	0,04
GGT (UI/L)	-0,11	-0,12	-0,09	0,03	0,09	0,23	0,00	1,00	-0,12	0,03	-0,21	0,40	-0,01	-0,03	-0,05	0,16	-0,31	0,25
PT (g/dL)	0,41	0,44	-0,04	0,13	-0,02	-0,13	0,26	-0,12	1,00	0,50	0,60	-0,08	0,23	0,20	0,22	0,18	-0,12	0,05
Albumina (g/dL)	0,04	0,17	-0,10	0,15	0,10	-0,06	0,41	0,03	0,50	1,00	0,60	0,13	0,29	0,19	0,23	0,13	0,09	0,03
Trig. (mg/dL)	0,40	0,51	0,14	0,11	-0,15	0,00	0,60	-0,21	0,60	0,60	1,00	0,34	0,26	0,39	0,41	0,26	0,28	-0,06
Colesterol (mg/dL)	0,10	0,05	-0,03	0,11	0,04	0,49	0,31	0,40	-0,08	0,13	0,34	1,00	0,00	0,15	0,12	0,23	0,16	0,18
Glicemia (mg/dL)	0,38	0,45	0,02	0,02	0,05	-0,02	0,07	-0,01	0,23	0,29	0,26	0,00	1,00	0,20	0,45	-0,32	0,05	0,12
Insulina (µU/mL)	0,40	0,49	0,08	0,13	0,06	-0,05	0,36	-0,03	0,20	0,19	0,39	0,15	0,20	1,00	0,95	0,75	0,30	-0,28
HOMA-IR	0,48	0,55	0,09	0,13	0,10	-0,04	0,36	-0,05	0,22	0,23	0,41	0,12	0,45	0,95	1,00	0,57	0,31	-0,23
HOMA-B	0,11	0,18	-0,05	0,03	0,12	0,10	0,33	0,16	0,18	0,13	0,26	0,23	-0,32	0,75	0,57	1,00	0,06	-0,22
Leptina (ng/dL)	0,19	0,18	0,19	-0,03	0,00	-0,06	0,22	-0,31	-0,12	0,09	0,28	0,16	0,05	0,30	0,31	0,06	1,00	-0,30
Adiponectina (µg/mL)	0,08	0,08	-0,25	0,02	-0,14	0,11	0,04	0,25	0,05	0,03	-0,06	0,18	0,12	-0,28	-0,23	-0,22	-0,30	1,00

Coeficientes em vermelho indicam  $p < 0,05$ .

A ocorrência da DMRO não diferiu entre cães com leptina ( $p=0,52$ ) e adiponectina ( $p=0,36$ ) acima ou abaixo do valor de referência. Dessa forma, o fato das adipocinas estarem acima ou abaixo do valor de referência não está relacionado com a ocorrência da DMRO. Por outro lado, a ocorrência da hiperinsulinemia foi maior nos cães com DMRO ( $p=0,0303$ ), ou seja, há maior probabilidade de um cão apresentar hiperinsulinemia se ele for do grupo DMRO.

Os valores das variáveis estudadas segundo o sexo e condição reprodutiva são apresentados nas tabelas 9,10, 11 e 12. Observou-se diferença estatística somente nas concentrações séricas de triglicérides e de creatinina entre machos e fêmeas. Enquanto que a ureia, GGT, albumina e triglicérides diferiram entre cães inteiros e castrados.

**TABELA 9.** Média, desvio padrão e mediana da %GC, PAS, ureia, creatinina, ALT, FA, GGT, proteína total, albumina, triglicérides em 76 cães agrupados conforme o sexo.

GC= gordura corporal, PAS= pressão arterial sistólica, ALT= alanina aminotransferase, FA= fosfatase alcalina, GGT= gama glutamiltransferase, PT=proteína total.

		Fêmea	Macho	Todos
GC (%)	Média	32,47	30,27	31,51
	D. Padrão	12,85	11,97	12,44
	Mediana	30,00	27,00	28,50
PAS (mmHg)	Média	157,91	161,22	159,35
	D. Padrão	22,19	24,01	22,90
	Mediana	154,00	160,00	157,30
Ureia (mg/dL)	Média	34,33	35,64	34,9
	D. Padrão	12,02	12,35	12,1
	Mediana	32,8	32	32,65
Creatinina (mg/dL)	Média	0,78	1,01	0,88
	D. Padrão	0,35	0,22	0,32
	Mediana	0,70a	0,99b	0,91
ALT (UI/L)	Média	60,4	72,66	65,72
	D. Padrão	74,34	88,66	80,54
	Mediana	37	47	45,5
FA (UI/L)	Média	128,88	33,42	87,43
	D. Padrão	277,62	30,89	214,09
	Mediana	25	25	25
GGT (UI/L)	Média	3,95	1,36	2,83
	D. Padrão	17,21	0,99	12,96
	Mediana	0,8	0,9	0,9
PT (g/dL)	Média	7,82	7,29	7,59
	D. Padrão	2,09	1,64	1,92
	Mediana	7,63	6,9	7,1
Albumina (g/dL)	Média	3,26	3,31	3,28
	D. Padrão	0,78	0,5	0,67
	Mediana	3,3	3,2	3,2
Triglicérides (mg/dL)	Média	189,6	70,00	137,67
	D. Padrão	454,86	39,46	346,53
	Mediana	77,00b	60,00a	68,50

Medianas seguidas de letras diferiram no teste de Mann Whitney ( $p < 0,05$ ).

**TABELA 10.** Média, desvio padrão e mediana do colesterol, glicemia, insulina, HOMA-IR, HOMA-B, leptina e adiponectina em 76 cães agrupados conforme o sexo.

*HOMA-IR= modelo de avaliação da homeostase para resistência insulínica, HOMA-B= modelo de avaliação da homeostase para função das células B.*

		Fêmea	Macho	Todos
Colesterol (mg/dL)	Média	202,88	194,12	199,08
	D. Padrão	99,2	64,49	85,47
	Mediana	173	181	179,5
Glicemia (mg/dL)	Média	105,23	112,66	108,46
	D. Padrão	19,74	19,33	19,79
	Mediana	104	109	106,45
Insulina (µU/mL)	Média	49,39	51,87	50,47
	D. Padrão	32,51	35,19	33,5
	Mediana	45,02	46,15	45,59
HOMA-IR	Média	13,48	14,72	14,02
	D. Padrão	10,9	10,75	10,78
	Mediana	11,66	13,04	12,09
HOMA-B	Média	454,74	428,38	443,14
	D. Padrão	330,94	351,8	338,19
	Mediana	395,97	350,01	380,07
Leptina (ng/dL)	Média	1,12	1,56	1,31
	D. Padrão	0,68	3,01	2,04
	Mediana	0,94	0,87	0,93
Adiponectina (µg/mL)	Média	6,86	5,88	6,43
	D. Padrão	3,16	2,2	2,81
	Mediana	6,9	6,1	6,13

Medianas não diferiram no teste de Mann Whitney ( $p < 0,05$ ).

**TABELA 11.** Média, desvio padrão e mediana da %GC, PAS, ureia, creatinina, ALT, FA, GGT, PT, albumina e triglicérides em 76 cães agrupados conforme a condição reprodutiva.

GC= gordura corporal, PAS= pressão arterial sistólica, ALT= alanina aminotransferase, FA= fosfatase alcalina, GGT= gama glutamiltransferase, PT=proteína total.

		Inteiros	Castrados	Todos
GC (%)	Média	28,69	33,93	31,51
	D. Padrão	11,30	12,99	12,44
	Mediana	27,00	32,00	28,50
PAS (mmHg)	Média	159,53	159,2	159,35
	D. Padrão	23,35	22,80	22,90
	Mediana	158,00	156,60	157,3
Ureia (mg/Dl)	Média	31,89	37,47	34,9
	D. Padrão	11,73	11,95	12,1
	Mediana	27,40a	36,70b	32,65
Creatinina (mg/dL)	Média	0,83	0,93	0,88
	D. Padrão	0,33	0,31	0,32
	Mediana	0,85	0,95	0,91
ALT (UI/L)	Média	78,17	55,09	65,72
	D. Padrão	90,47	70,38	80,54
	Mediana	47,00	45,00	45,5
FA (UI/L)	Média	129,17	51,80	87,43
	D. Padrão	304,88	64,09	214,09
	Mediana	24,00	25,00	25,00
GGT (UI/L)	Média	4,99	0,98	2,83
	D. Padrão	19,00	0,62	12,96
	Mediana	1,00b	0,80a	0,90
PT (g/dL)	Média	7,34	7,81	7,59
	D. Padrão	1,35	2,29	1,92
	Mediana	7,00	7,10	7,10
Albumina (g/dL)	Média	3,12	3,42	3,28
	D. Padrão	0,56	0,73	0,67
	Mediana	3,00a	3,30b	3,20
Triglicérides (mg/dL)	Média	82,66	184,63	137,67
	D. Padrão	80,10	463,46	346,53
	Mediana	58,00a	77,00b	68,50

Medianas seguidas de letras diferiram no teste de Mann Whitney ( $p < 0,05$ ).

**TABELA 12.** Média, desvio padrão e mediana do colesterol, glicemia, insulina, HOMA-IR, HOMA-B, adiponectina e leptina em 76 cães agrupados conforme a condição reprodutiva.

*HOMA-IR= modelo de avaliação da homeostase para resistência insulínica, HOMA-B= modelo de avaliação da homeostase para função das células B.*

		Inteiros	Castrados	Todos
Colesterol (mg/dL)	Média	208,23	191,27	199,08
	D. Padrão	86,662	84,713	85,47
	Mediana	178,00	192,00	179,50
Glicemia (mg/dL)	Média	107,09	109,62	108,46
	D. Padrão	20,06	19,72	19,79
	Mediana	104,00	110,00	106,45
Insulina ( $\mu$ U/mL)	Média	50,33	50,59	50,47
	D. Padrão	41,18	25,73	33,5
	Mediana	38,79	49,74	45,59
HOMA-IR	Média	14,10	13,95	14,02
	D. Padrão	13,52	7,92	10,78
	Mediana	8,83	14,05	12,09
HOMA-B	Média	470,86	418,89	443,14
	D. Padrão	404,04	270,94	338,19
	Mediana	350,01	400,2	380,07
Leptina (ng/dL)	Média	1,51	1,14	1,31
	D. Padrão	2,92	0,71	2,04
	Mediana	0,94	0,92	0,93
Adiponectina ( $\mu$ g/mL)	Média	6,51	6,37	6,43
	D. Padrão	2,8	2,85	2,81
	Mediana	6,17	6,10	6,13

Medianas não diferiram no teste de Mann Whitney ( $p < 0,05$ ).

## 6. DISCUSSÃO

Dentre o total da população analisada (76 cães), no grupo G4 foram inclusos os animais que atenderam aos critérios de inclusão na disfunção metabólica relacionada à obesidade canina (DMRO) descrita por Tvarijonaviciute et al. (2012a). A frequência de DMRO encontrada no presente estudo (28,9% de 76 cães) é semelhante à observada por Tvarijonaviciute et al. (2012a) (20% de 35 cães), Piendetosi et al. (2016) (10% de 40 cães) e Cardoso et al (2016) (22,87% de 271). Cardoso et al (2016) verificaram que do total de cães em DMRO, 45,2 e 54,8% tinham sobrepeso ou eram obesos, respectivamente. No atual trabalho 27,2% e 72,8% tinham sobrepeso ou eram obesos, respectivamente. Esses achados, assim como os vistos na literatura consultada, demonstram que cães obesos apresentam maior chance de desenvolver DMRO que cães em sobrepeso (CARDOSO et al., 2016).

Não foi observada diferença estatística dos valores de PAS entre os grupos classificados quanto a sexo, condição reprodutiva e corporal (G1, G2 e G3). No entanto, o G1 apresentou 26% (de 23 animais) hipertensos, esse valor aumentou para 48,1% (de 27 animais) e 50% (de 26 animais) em G2 e G3, respectivamente. Esses achados assemelham-se aos encontrados por Jericó et al. (2006) e Santos et al. (2014) que detectaram 45% (de 69 cães) e 70% (de 10 cães), respectivamente, de HAS nos cães obesos. Por outro lado, Pérez-Sanches et al. (2015) detectaram a mesma frequência de HAS nos grupos obeso e com peso ideal. Nota-se que Pérez-Sanches et al. (2015) não descartaram outras afecções, além da obesidade, que justificassem HAS nos seus animais, e possivelmente por isso, não constataram diferença da frequência de HAS entre os grupos. Ressalta-se que não descartar outras possíveis causas de HAS pode prejudicar a interpretação deste achado frente à condição corporal dos animais.

No estudo atual 81,8% dos cães em DMRO estavam hipertensos, semelhante ao descrito por Piendetosi et al. (2016). Portanto, segundo esses achados os cães com DMRO apresentam disfunções metabólicas que os predispõem ao desenvolvimento de HAS, diferentemente de cães obesos não classificados com DMRO. Com este achado nota-se a importância em se diagnosticar e controlar a HAS nestes animais. Os mecanismos envolvidos

nessa diversidade individual ainda não foram esclarecidos, porém há indícios de que a hiperinsulinemia possa contribuir para o aumento da PAS. Em humanos essa relação é muito estudada, embora seja um tema controverso. Acredita-se que a insulina causa retenção renal de sódio e, portanto, retenção hídrica, elevando a PAS (BRANDS e MANHIANI, 2012).

Além disso, Jung et al. (2014) concluíram que a hipoadiponectinemia aumenta o fator de risco para o desenvolvimento de HAS no humano. Acredita-se que no cão, outros mecanismos estejam envolvidos, como alterações nos níveis de outras adipocinas, de citocinas inflamatórias, acúmulo de gordura no coração e desequilíbrio na ativação do sistema simpático e/ou renina-angiotensina-aldosterona (PIENDETOSI et al., 2016). Como neste experimento a associação entre insulina e adiponectina com HAS foi fraca, concordamos que possa haver outros fatores para o aumento da HAS que necessitam mais estudos.

Cardoso et al. (2016) observaram diferença estatística da PAS dos grupos compostos por obesos e com DMRO quando comparados aos com sobrepeso e peso ideal. No presente estudo apenas o grupo com DMRO apresentou diferença estatística. Provavelmente o tempo e o grau de adiposidade influenciaram essa diferença. Melhman et al. (2013) e Pereira Neto et al. (2010) verificaram que os valores de PAS foram mais altos nos cães obesos quando comparado aos magros, embora estivessem dentro da faixa de normalidade. Pérez-Sanches et al. (2015) não detectaram diferenças estatísticas dos valores de PAS entre os grupos classificados quanto a condição corporal.

Salienta-se que ocorre o aumento da incidência da HAS com o aumento da adiposidade. Os grupos G2, G3 e G4 apresentaram mais animais hipertensos e na faixa de risco severo para o desenvolvimento de lesões em órgãos-alvo que G1. Isso demonstra que apesar de não haver diferença significativa da PAS entre cães com peso excessivo e ideal, o ganho de peso e o tempo de adiposidade aumentam o risco de HAS em indivíduos predispostos. Além do mais, é possível que não tenhamos detectado diferença estatística entre os valores de PAS entre G1, G2 e G3 pelo fato de ter sido um estudo envolvendo apenas animais com obesidade espontânea. Infere-se que a

velocidade de ganho de peso e tipo de dieta possa influenciar na ocorrência da HAS no cão, mas estas variáveis não foram avaliadas.

Foi demonstrado que cães com maior adiposidade, principalmente acúmulo de gordura visceral, apresentam maior chance de desenvolverem doenças e alterações cardiovasculares (MELHMAN et al., 2013; ADOLPHE et al., 2014; THENGCHAI SRI et al., 2014). Rocchini et al. (2010) concluíram que o ganho de peso por meio de dieta rica em gordura altera a cinética da norepinefrina no cão, que parece agir sobre o desenvolvimento de RI e HAS nessa espécie, evidenciando a necessidade do acompanhamento da PAS na população de cães com sobrepeso e obesos.

Pérez-Sanches et al. (2015), por outro lado, não consideram a obesidade como fator de risco para o desenvolvimento da HAS, acreditando que há associação de outras doenças, como endocrinopatias (hiperadrenocorticism), nefropatias e cardiopatias. No atual estudo, outras comorbidades que justificassem HAS foram descartadas, bem como no estudo de Cardoso et al. (2016). Ressalva-se que no presente estudo não foi avaliada a adiposidade, somente a %GC e ECC, que são métodos subjetivos.

Outro dado a ser considerado é que G1 apresentou 26% de seus animais hipertensos. É provável que o estresse ou agitação de alguns animais, no momento da aferição, justifiquem esse fato. Nesse caso, a realização dos exames de fundoscopia (avaliação da retina através do fundo de olho) e ecocardiograma seria útil para diferenciar a hipertensão arterial verdadeira daquela secundária ao estresse ou agitação. A constatação de sinais de retinopatia hipertensiva e/ou hipertrofia ventricular esquerda confirmariam a ocorrência da hipertensão verdadeira (BROWN et al., 2007; REUSCH et al., 2010).

A incidência de hipercolesterolemia passou de 4,34 e 7,4% em G1 e G2 para 23% em G3 e para 31,8% em G4. Observou-se aumento significativo dos valores de triglicérides em G3 e G4 (média de 57,61 em G1 para 262,73mg/dL em G3 e 301mg/dL em G4). A incidência da hipertrigliceridemia foi semelhante à de hipercolesterolemia, e variou de 0% em G1 para 26,9% em G3, sendo que em G4 a frequência foi idêntica a de hipercolesterolemia (31,8%). Esses dados

sugerem que cães obesos e em DMRO apresentam maior risco de desenvolver hiperlipidemia. Observou-se que as fêmeas e cães castrados apresentaram maiores valores de triglicérides, o mesmo foi observado por Brunetto et al. (2011). Isso demonstra que, provavelmente, há interferência de hormônios sexuais sobre o metabolismo da gordura.

Ressalta-se que os valores de corte utilizados para triglicérides (até 200mg/dL) e colesterol (até 300mg/dL) foram superiores ao sugerido pelo laboratório no qual as análises foram realizadas (TVARIJONAVICIUTE et al., 2012a). O LCV-FMVZ UNESP, campus Botucatu sugerem valores máximo de 112mg/dL e de 270mg/dL para triglicérides e colesterol, respectivamente. Entretanto, optou-se por utilizar os valores sugeridos por Tvarijonaviciute et al. (2012a), pois esses valores serviriam como critério para inclusão na DMRO. Nota-se que se considerássemos os valores limítrofes fornecidos pelo laboratório, a frequência de hiperlipidemia e hipercolesterolemia seria ainda mais importante. No entanto, utilizando a faixa adotada na classificação de DMRO conseguimos detectar cães com maior risco para o desenvolvimento de complicações secundárias à hiperlipidemia.

Corroborando com nossos dados, Jericó et al. (2009) encontraram valores maiores de triglicérides e colesterol em cães obesos, quando comparados aos com peso ideal. Por outro lado, observaram que a gravidade da hiperlipidemia era significativamente maior em cães endocrinopatas que em cães obesos ( $p < 0,01$ ), demonstrando que a endocrinopatia pode interferir mais no metabolismo da gordura que a obesidade por si só. Em nosso estudo, as endocrinopatias não foram avaliadas.

Como nessa pesquisa, Respondek et al. (2008) também não encontraram alterações estatisticamente significativas nos valores de colesterol em animais obesos. Brunetto et al. (2011) detectaram maior incidência de hipercolesterolemia (52,3%) que de hipertrigliceridemia (33,3%) em cães obesos, diferentemente do presente trabalho. Acredita-se que o tipo de dieta e o tempo de adiposidade dos animais analisados possam ter contribuído para essas diferenças. De maneira geral, cães obesos apresentam aumento dos níveis séricos de triglicérides e colesterol, quando comparado a cães com condição corporal adequada, e tendem a ter redução desses valores após

instituição de dieta com restrição calórica (JEUSETTE et al., 2005; YAMKA et al., 2006; GERMAN et al., 2009; TRIBUDDHARATANA et al., 2011; TVARIJONAVICIUTE et al., 2012a; b; VERKEST et al., 2012a; b).

Os valores de triglicérides mais elevados nos cães com sobrepeso e obesos são semelhantes aos descritos em outras pesquisas (RESPONDEK et al., 2008; PEÑA et al., 2008; SERISIER et al., 2008, PARK et al., 2014; PIENDETOSI et al., 2016, SÖDER et al., 2016). Apesar disso, Yamka et al. (2006) não encontraram hiperlipidemia em cães com sobrepeso. De Marchi et al. (2016) observaram melhora da hiperlipidemia em cães com sobrepeso comparado aos obesos. Isso sugere que a obesidade é mais importante para o desenvolvimento de hiperlipidemia que o sobrepeso. Jeusette et al. (2005) verificaram que os níveis de triglicérides decaíram de maneira mais significativa que os níveis de colesterol em cães obesos após o início de dieta hipocalórica.

Sugere-se que o aumento da adiposidade leva à hiperlipidemia, sendo que quanto maior a porcentagem de gordura maior a sua frequência e gravidade. É possível também que o período de desenvolvimento da obesidade, nível de sedentarismo e o tipo de dieta ingerido possam interferir nos resultados, entretanto, esses aspectos não foram avaliados nesse estudo.

Assim como no estudo atual, Piendetosi et al. (2016) encontraram hipertrigliceridemia mais importante nos cães classificados com DMRO quando comparado aos obesos sem DMRO. A frequência de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia foi maior no G4 do que em G3. A partir daí, sugere-se que cães em DMRO apresentam predileção maior ao desenvolvimento de disfunções metabólicas relacionadas ao metabolismo da gordura que cães obesos. Não se sabe a razão dessa diferença, mas acredita-se que fatores genéticos, localização da distribuição da gordura e desequilíbrio dos nutrientes da dieta estejam associados (YAMKA et al., 2006; XENOULIS e STEINER, 2010; SÖDER et al., 2016).

Esses achados podem trazer implicações clínicas importantes, uma vez que a dislipidemia predispõe a pancreatite, aterosclerose, neuropatias, distúrbios hepatobiliares e oftálmicos (XENOULIS e STEINER, 2010; FUJIWARA et al., 2013). Além disso, há indícios de que cães hiperlipidêmicos

e obesos apresentam maior tendência à resistência insulínica (FUJIWARA et al., 2013, PARK et al., 2014). Sendo assim, é possível que os achados de hiperlipidemia em cães acima do peso e em DMRO sejam a chave para explicar complicações clínicas secundárias à obesidade nessa espécie.

Foram identificados valores maiores de glicemia, insulina, e índice HOMA-IR, nos cães obesos (G3) e no grupo DMRO (G4). Esses achados demonstram que o ganho de peso parece interferir no metabolismo da glicose, semelhantemente ao observado por Brunetto (2010), que concluiu que a obesidade altera o metabolismo do carboidrato.

É importante ressaltar que o valor de corte empregado para a glicemia de jejum (100mg/dL) no presente trabalho foi baseado nos critérios para classificação da disfunção metabólica relacionada à obesidade canina (DMRO), que é semelhante ao critério de classificação da síndrome metabólica (SM) em humanos (TVARIJONAVICIUTE et al., 2012a). Verkest et al. (2012b) sugerem que o conceito de hiperglicemia de jejum deve ser empregado para valores superiores a 110mg/dL.

Da mesma maneira, a faixa de referência encontrada na literatura para a hiperinsulinemia difere muito (GAYET et al., 2004; JEUSETTE et al., 2005; OMACHI et al., 2007; TVARIJONAVICIUTE et al. 2012a;b), nota-se que a maioria das pesquisas avaliou os valores de insulina em cães submetidos a perda de peso. Possivelmente, os valores de insulina em cães que sempre tiveram peso adequado sejam diferentes daqueles cães submetidos a dietas para perda de peso, além disso, as metodologias utilizadas na literatura foram diversas. Assim, optou-se por utilizar como referência os valores de  $38,04 \pm 27,69 \mu\text{U/mL}$ , os quais foram encontrados nos cães do grupo G1 do presente estudo.

Independentemente da referência de normalidade escolhida, fica claro que a incidência tanto de hiperglicemia quanto de hiperinsulinemia aumentou de acordo com o ganho de peso. Da mesma maneira que nós, Piendetosi et al. (2016), detectaram aumento da glicemia e da insulina nos cães obesos, quando comparado aos com peso ideal. Semelhantemente ao nosso estudo, outros demonstraram que cães obesos tendem a ter concentrações

sanguíneas maiores de glicemia quando comparados a cães magros (GAYET et al., 2004; KAWASUMI et al., 2012; PEÑA et al., 2008; TRIBUDDHARATANA et al., 2011; TVARIJONAVICIUTE et al., 2012a; VERKEST et al., 2012b; ADOLPHE et al., 2014; CARDOSO et al., 2016; DE MARCHI et al., 2016).

Esses achados, somados aos verificados na literatura, sugerem que o cão obeso desenvolve um quadro de resistência insulínica (RI), no qual há necessidade de maior secreção de insulina para manutenção da normoglicemia que, apesar disso, tende a aumentar. Especula-se que isso ocorra, pois a obesidade em cães traz alterações metabólicas na homeostase glicêmica e sensibilidade dos tecidos periféricos à ação da insulina (GAYET et al., 2004; JEUSETTE et al., 2005; PEÑA et al., 2008; GERMAN et al., 2009; VERKEST et al., 2011b; VERKEST et al., 2012b).

Por outro lado, Faria et al. (2005), Jeusette et al. (2005), Serisier et al. (2008) e Verkest et al. (2011b) não encontraram valores de glicemia maiores em cães obesos, quando comparados a cães idosos ou adultos magros. Por sua vez, Santos et al. (2014) não detectaram hiperglicemia nos cães obesos, mas observaram redução significativa dos valores de glicose sérica após perda de peso.

Ressalta-se que a maior parte dos estudos que não constatou hiperglicemia em cães obesos trabalhou com glicosímetro portátil ou com obesidade induzida pelo uso de dietas de alto teor energético. Entende-se que o uso de glicosímetro deve ser sempre associado à dosagem de glicose laboratorial, pois tende a subestimar os índices glicêmicos. Percebe-se que cães espontaneamente obesos manifestam mais alterações nos valores de glicose que os experimentais, possivelmente pelo tempo de adiposidade, nível de sedentarismo e tipo de dieta. Nota-se que na maior parte das vezes, cães de proprietários são alimentados com diferentes tipos de petiscos, além da ração. Verkest et al. (2011b) que realizou metodologia muito semelhante à do presente estudo, não detectaram hiperglicemia nos obesos, mas constataram valores de glicemia considerados limítrofes, o que demonstra alterações nesse metabolismo.

Destaca-se que, apesar da normoglicemia, Jeusette et al. (2005), Respondek et al. (2008) Serisier et al. (2008) e Verkest et al. (2011b) detectaram hiperinsulinemia nos obesos. Kim et al. (2003) encontraram achados semelhantes de hiperinsulinemia com normoglicemia após submeterem animais a dieta gordurosa e ganho de peso. German et al. (2009) e De Marchi et al. (2016) observaram redução das concentrações séricas de insulina em obesos após perda de peso.

Acredita-se que a hiperinsulinemia no cão obeso pode ocorrer tanto pelo aumento da funcionalidade das células B pancreáticas, quanto pela redução da captação hepática da insulina (RESPONDEK et al., 2008). Possivelmente, em um primeiro momento, a adiposidade causa hiperinsulinemia com normoglicemia, a qual tende a evoluir para hiperglicemia (JEUSETTE et al., 2005; RESPONDEK et al., 2008; SERISIER et al., 2008; VERKEST et al., 2011b). Assim, recomenda-se que a insulina seja dosada frequentemente nos pacientes obesos, visto que, parece servir como um marcador precoce de distúrbios no metabolismo da glicose.

Mori et al. (2011) não identificaram alteração nos índices de glicemia e insulina em cães com sobrepeso. Isso corrobora com o presente trabalho, visto que a hiperglicemia e hiperinsulinemia foram mais importantes no G3 que no G2. De Marchi et al. (2016) também notaram que cães em sobrepeso apresentam menores concentrações na glicemia e insulina que obesos. Yamka et al. (2006) observaram correlação dessas variáveis com a hiperlipidemia e por isso supõe-se que a dislipidemia está associada com a RI. No presente estudo, essa correlação foi fraca, porém notou-se associação moderada ao avaliar-se insulina e HOMA-IR com triglicérides no G4.

O aumento do índice HOMA-IR nos obesos é outro indício de que ocorreu RI nesses animais, pois esse índice é capaz de fazer essa estimativa. Achados semelhantes foram descritos por Respondek et al. (2008) e Serisier et al. (2008). Nesses trabalhos também foram avaliados o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, método ouro para avaliação da RI periférica, confirmando a RI e a eficácia do método HOMA-IR para os índices pesquisados. Em cães sedentários observou-se aumento do índice HOMA-IR em comparação aos com bom condicionamento físico, demonstrando que este índice é um método

adequado para quantificação da RI (SCHNURR et al., 2014). Com base nisso, mais uma vez fica claro a ocorrência de distúrbios no metabolismo da glicose e condição de resistência insulínica em cães com maior condição corporal. Além do mais, nota-se que o índice HOMA-IR parece ser um método válido para determinação da RI, visto que está em concordância com os achados de insulina e glicemia no presente estudo.

Müller et al. (2014) encontraram forte correlação entre os valores de insulina e HOMA-IR e o acúmulo de gordura tanto visceral quanto periférica, mostrando que cães obesos apresentam alterações nos níveis de insulina e HOMA-IR, independente da distribuição do tecido adiposo. De maneira semelhante, nosso estudo detectou correlação moderada da insulina e HOMA-IR com a condição corporal, tanto na análise geral quanto no G4. Outros trabalhos demonstraram valores mais altos de insulina quanto maior a porcentagem de gordura corporal (DE MARCHI et al., 2016).

Embora o índice HOMA-B, que representa a capacidade funcional das células B pancreáticas, não tenha apresentando diferença estatística entre os grupos, houve aumento desse índice nos grupos com maior adiposidade, bem como a frequência desse aumento também foi maior no G3 e G4. Semelhantemente, Verkest et al. (2011b, 2012b) constataram aumento nas concentrações séricas de insulina e funcionalidade das células B pancreáticas em cães obesos, apesar da manutenção da normoglicemia. Verkest et al. (2012b) observaram que a função das células B de cães obesos é cerca de 2,5 vezes maior que a de cães magros.

Esses dados também confirmam a ocorrência de resistência insulínica nos cães obesos, pois demonstram que cães nessa condição necessitam produzir maior quantidade de insulina para manutenção da normoglicemia, que apesar disso, tende a aumentar. Em nosso trabalho, observou-se forte associação entre os índices de HOMA-IR e HOMA-B com a insulina e glicemia, corroborando com o estudo de Verkest et al. (2012b).

Quanto à mensuração das adipocinas, sabe-se que há grande variação conforme a marca dos kits e técnicas utilizadas. Além disso, especula-se sobre alterações relacionadas ao tempo de armazenamento das amostras e tubo

coletado. Acredita-se também que há diferença da sensibilidade dos ensaios para diversas formas de adiponectina existentes. No presente trabalho foram utilizados kits comerciais espécie-específicos empregados em estudos anteriores (IWASE et al., 2000; GERMAN et al., 2009; WAKSHLAG et al., 2011; ADOLPHE et al., 2014; PARK et al., 2014). Além disso, o tempo de armazenamento das amostras foi inferior ao preconizado pelo fabricante.

Utilizaram-se como faixa de referência os valores encontrados nos cães de G1 desse estudo, sendo para leptina  $1,13 \pm 0,76$  ng/dL e para adiponectina  $6,87 \pm 2,76$  µg/mL, já que aqueles encontrados na literatura apresentaram grande variação. Não foram observadas diferenças nas concentrações de leptina e adiponectina entre os grupos, bem como as adipocinas não apresentaram correlação significativa com nenhuma variável. No entanto, há aumento discreto dos valores de leptina e redução discreta dos valores de adiponectina em G2, enquanto G1 e G3 apresentam valores semelhantes. No G4 nota-se discreta redução dos níveis de adiponectina. A constância nos níveis de adiponectina são semelhantes aos descritos por German et al. (2009) e Castro et al. (2015).

Semelhantemente ao presente estudo Verkest et al. (2011a) e Wakshlag et al. (2011) não observaram alterações nos níveis de adiponectina em cães devido ao ganho de peso. German et al. (2009) e Wakshlag et al. (2011) utilizaram o mesmo kit usado no presente estudo para mensuração da adiponectina total. Os estudos que não identificaram variação nos níveis de adiponectina analisaram apenas cães de proprietários, com obesidade espontânea. Esses dados sugerem que cães, diferentemente de humanos, não apresentam variação nas concentrações de adiponectina.

Por outro lado, alguns estudos observaram a ocorrência de redução dos valores dessa adipocina na obesidade canina ou então aumento de seus níveis em cães obesos após a perda de peso (ISHIOKA et al., 2006; GAYET et al., 2007; TVARIJONAVICIUTE et al., 2012a,b; ADOLPHE et al., 2014; PARK et al., 2014; PIENDETOSI et al., 2016). Nota-se que a maior parte dos estudos que verificaram mudanças nas concentrações de adiponectina em obesos foi realizada com obesidade experimentalmente induzida com dietas de alto teor energético e as mensurações realizadas por kits humanos.

Em humanos, acredita-se que o desenvolvimento de distúrbios secundários à obesidade está diretamente relacionado à hipoadiponectinemia (BRONS et al., 2009; RICCI e BEVILACQUA, 2012; TVARIJONAVICIUTE et al., 2012a; CAO, 2014). Na população estudada não se observou alterações nos níveis das adipocinas, e provavelmente isso seja um fator de proteção no desenvolvimento da Síndrome Metabólica como ocorre em outras espécies. Isso reforça as hipóteses de Verkest (2014), na qual, os cães obesos, apesar de desenvolverem RI, são resistentes ao desenvolvimento de *Diabetes mellitus*, semelhante ao tipo 2 de humanos, por meio de mecanismos compensatórios que impedem as mudanças nos níveis de adiponectina e até mesmo leptina, conforme o ocorrido na população deste estudo.

Várias pesquisas constataram a ocorrência de hiperleptinemia em cães obesos (JEUSETTE et al., 2005; YAMKA et al., 2006; GAYET et al., 2007; ISHIOKA et al., 2007; ADOLPHE et al., 2014; PARK et al., 2014; PIENDETOSI et al., 2016; SÖDER et al., 2016). Outros autores verificaram aumento e redução dos valores de adiponectina e leptina, respectivamente, com a perda de peso em cães (OMACHI et al. 2007; ADOLPHE et al., 2014). A interpretação desses diversos dados coletados na literatura deve ser criteriosa, pois, como explicado acima, há uma gama de kits e metodologias empregadas, bem como tempo de armazenamento e tipo de amostra utilizada (soro ou plasma). No nosso estudo não foram encontradas variações significativas dos níveis de leptina. German et al. (2009) utilizaram os mesmos kits do presente estudo, porém verificaram valores abaixo do limiar de detecção.

Assim como nossos achados, Müller et al. (2014) também não encontraram correlação entre adiposidade e concentrações de leptina e desta com os níveis de insulina e RI. Müller et al. (2014) demonstraram que os aumentos dos valores de leptina em cães obesos são influenciados pelo acúmulo de gordura visceral, sofrendo baixa influência do acúmulo de gordura periférica. Baseados nisso, inferiram que a leptina pode ser um marcador para diferenciar a distribuição de gordura no cão, o que vai de acordo com a hipótese de Tvarijonaviciute (2012a) que também acredita nessa possibilidade em relação aos níveis de adiponectina. Os estudos realizados por Adolphe et

al. (2014) e Castro et al. (2015) não observaram diferença nos níveis de adiponectina e leptina de acordo com a distribuição da gordura corporal.

A importância dos níveis das adipocinas dos diferentes grupos, neste estudo, reside no fato de que os cães eram de proprietários e em nenhum deles a obesidade foi induzida e por isso, pode revelar o real comportamento destas adipocinas em cães com obesidade espontânea. No entanto, por se tratar de um estudo clínico, não é possível definir com precisão a dieta e delimitar o tempo que cada indivíduo estava na condição de sobrepeso ou obesidade. Portanto, a realização de estudos longitudinais pode ajudar a compreensão do comportamento das adipocinas e o possível desenvolvimento de distúrbios metabólicos.

Além disso, enfatiza-se a distinção da obesidade induzida velozmente daquela na qual o ganho de peso é lento ao longo dos anos. O ganho de peso rápido e induzido por alto teor de gordura pode causar distúrbios diferentes. Os ensaios utilizados no trabalho foram os preconizados na literatura e espécie-específicos e por essa razão, não acreditamos que tenham influenciado o resultado.

As adipocinas não se relacionaram com a ocorrência da DMRO, diferentemente do que foi observado por Tvarijonaviciute et al. (2012a) e Piendetosi et al. (2016), que verificaram que a hipoadiponectinemia teve relação com a ocorrência da DMRO. Apesar disso, observou-se discreta redução dos níveis de adiponectina em G4, o que pode sugerir que cães com DMRO são um pouco mais susceptíveis ao desenvolvimento de distúrbios metabólicos que cães obesos sem DMRO.

Independentemente desses achados, cães parecem manter níveis de adiponectina mais altos que humanos (WAKSHLAG et al., 2011) e isso sugere ser um fator de proteção ao cão, evitando o desenvolvimento de *Diabetes mellitus* tipo 2, semelhante ao humano. A hiperinsulinemia foi maior nos cães com DMRO, e esse achado corrobora com trabalhos que também constataram essa relação (TVARIJONAVICIUTE et al., 2012a; PIENDETOSI et al., 2016). Com base no exposto anteriormente, parece haver diferença em relação ao desenvolvimento de distúrbios metabólicos entre os pacientes em sobrepeso

ou obesos portadores da DMRO, porém os mecanismos envolvidos e a clara importância clínica ainda são incertos e carecem de mais investigações.

Müller et al. (2014) acreditam que exista dois tipos de obesidade canina: no primeiro os cães obesos apresentam distúrbios metabólicos, que provocam deterioração da sensibilidade à insulina e/ou queda da produção de insulina e; no segundo, o equilíbrio metabólico é mantido, como resultado de mecanismos compensatórios e, por isso, a deterioração da sensibilidade à insulina é leve, observando-se apenas um discreto aumento das concentrações de insulina. Essa segunda hipótese corrobora com o presente trabalho, que acredita que há diferenças metabólicas entre os grupos classificados com ou sem DMRO.

Nota-se que, embora não tenha ocorrido diferença estatística entre os valores das enzimas hepáticas entre os grupos classificados quanto à condição corporal, há aumento da atividade sérica das enzimas hepáticas no G4. Sugere-se que este achado possa ser secundário à DMRO, bem como da hiperlipidemia, esteatose hepática e/ou do quadro de inflamação crônica que ocorre em cães obesos. O aumento das enzimas hepáticas no cão obeso foi documentado em diversos estudos (SANTOS, 2008; GERMAN et al., 2009; MORI et al., 2011 TRIBUDDHARATANA et al., 2011, PIENDETOSI et al., 2016).

Especula-se que o acréscimo nos valores de FA e GGT pode estar diretamente relacionado à hiperlipidemia, pois são enzimas presentes nos canalículos biliares que tendem a aumentar suas concentrações séricas na ocorrência de colestase biliar e mucocele (WATSON e BUNCH, 2010; KUTSUNAI et al., 2014). Além do mais, hiperlipidemia intensa pode causar falso aumento laboratorial da FA (NELSON et al., 2010). Por sua vez, German et al. (2009) observaram redução da atividade sérica da FA nos cães obesos submetidos a perda de peso.

Sugere-se que o aumento da atividade sérica da FA ocorra também pelo estado pró-inflamatório causado pela obesidade, pois é uma enzima sensível à inflamação. O aumento da ALT, por sua vez, parece estar diretamente relacionado ao quadro de esteatose hepática, no qual há acúmulo de gordura nesse órgão (SCHINDHELM et al., 2006; PIENDETOSI et al., 2016).

Tribuddharatana et al. (2011) acreditam na inclusão dessas enzimas hepáticas nos critérios para classificação da SM/DMRO e sugerem que na prática clínica essas enzimas devem ser dosadas no diagnóstico de sobrepeso ou obesidade. O aumento das concentrações nas enzimas hepáticas com o ganho de peso, detectado nessa pesquisa, corrobora com os achados da literatura.

O presente estudo constatou que cães obesos (G3) e em DMRO (G4) apresentaram maior quantidade de proteína total (PT), além de ter sido observada correlação moderada entre a condição corporal e a PT. Sugere-se que o aumento das proteínas plasmáticas seja secundário ao aumento das globulinas. Especula-se, portanto, que o aumento dos níveis séricos de globulinas nos cães obesos ocorra devido ao quadro de inflamação subclínica e crônica, pois nesses indivíduos foram documentados aumento de células e citocinas inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , haptoglobulinas e proteína-C reativa (GERMAN et al., 2009). Entretanto, isto não foi objeto de estudo.

## 7. CONCLUSÕES

A partir do presente trabalho, foi possível definir, na população estudada, o perfil metabólico, lipídico e de pressão arterial sistólica de cães com diferentes condições corporais sem endocrinopatias.

Concluiu-se que cães obesos e com DMRO apresentaram valores maiores de porcentagem de gordura corporal, proteína total, triglicérides, glicemia, insulina, PAS e HOMA-IR quando comparados a cães com peso ideal e em sobrepeso.

Não houve correlação das adipocinas com as demais variáveis.

Houve resistência insulínica em cães obesos e portadores de DMRO.

Concluiu-se que a incidência de DMRO na população estudada foi de 28,9%.

Concluiu-se que a probabilidade de um cão apresentar hiperinsulinemia é maior se ele for portador de DMRO.

## 8. BIBLIOGRAFIA

ABRAHAM N. G.; BRUNNER E. J.; ERIKSSON J. W.; ROBERTSON R. P. Metabolic syndrome. **New York Academy of Sciences**, v. 1113, p. 256-275, 2007.

ADER, M.; STEFANOVSKI, D.; RICHEY, J. M.; KIM, S. P.; KOLKA, C. M.; IONUT, V.; KABIR, M.; BERGMAN, R. N. Failure of homeostatic model assessment of insulin resistance to detect marked diet-induced insulin resistance in dogs. **Diabetes**, v. 63, p. 1914-1919, 2014.

ADOLPHE, J. L.; SILVER, T. I.; CHILDS, H.; DREW, M. D.; WEBER, L. P. Short-term obesity results in detrimental metabolic and cardiovascular changes that may not be reversed with weight loss in an obese dog model. **British Journal of Nutrition**, v. 112, p. 647-656, 2014.

ALBERTI, K. G. M. M.; ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z.; CLEEMAN, J. I.; DONATO, K. A.; FRUCHART, J.; JAMES, P. T.; LORIA, C. M.; SMITH, S. C. Harmonizing the metabolic syndrome A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, v. 120, p. 1640-1645, 2009.

APTEKMANN, K. P.; SUHETT, W. G.; MENDES JUNIOR, A. F.; 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. Aspectos nutricionais e ambientais da obesidade canina. **Ciência Rural**, v. 44, n. 11, p. 2039-2044, 2014.

ARMSTRONG, P.J.; LUSBY, A.L. Clinical importance of canine and feline obesity. In: TOWELL, T.L. **Practical Weight Management in Dogs and Cats**. New Jersey: Wiley-Blackwell, 2011. p. 3- 21.

BEHREND, E.N.; KOOISTRA, R. N.; NELSON, C. E.; REUSCH, C.E.; SCOTTMONCRIEFFJ.C. Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM consensus statement (small animal). **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 27, p.1-13, 2013.

BRANDS, M. W.; MANHIANI, M. M. Sodium-retaining effect of insulin in diabetes. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 303, n. 11, p. R1101-R1109, 2012.

BRONS, C.; JENSEN, C. B.; STORGAARD, H., HISCOCK, N. J.; WHITE, A.; APPEL, J. S.; JACOBSEN, S.; NILSSON, EM.; LARSEN, C. M.; ASTRUP, A.; QUISTORFF, B.; VAAG, A. Impact of short term high-fat feeding on glucose and insulin metabolism in young healthy man. **The Journal of Physiology**, v. 587, n. 10, p. 2387-2397, 2009.

BROWN, S.; ATKINS, C.; BAGLEY, R.; CARR, A.; COWGILL, L.; DAVIDSON, M.; EGNER, B.; ELLIOTT, J.; HENIK, R.; LABATO, M.; LITTMAN, M.; POLZIN, D.; ROSS, L.; SNYDER, P.; STEPIEN, R. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, p. 542-558, 2007.

BRUNETTO, M. A. **Perda de peso, indicadores de metabolismo de carboidratos e produção de citocinas em cães**. 2010. 80p. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal, 2010.

BRUNETTO, M.A.; NOGUEIRA, S.; SÁ, F.C.; PEIXOTO, M.; VASCONCELLOS, R.S.; FERRAUDO, A.J.; CARCIOFI, A.C. Correspondência entre obesidade e hiperlipidemia em cães. **Ciência Rural**, v. 41, n. 2, p. 266-271, 2011.

BRUNSON, B. L. **Characterization of adiponectin in the canine**. 2007. 148p. Dissertação (Doctor of Philosophy) – Auburn University College of Veterinary Medicine, 2007.

BURKHOLDER, W.J.; TOLL, P.W. Obesity. In: HAND, M.S.; TATCHER, C.D.; REMILLARD, R.L.; ROUDEBUSCH, P. **Small Animal Clinical Nutrition**. 4<sup>a</sup> ed. Topeka, Mark Morris Institute, 2000, p. 401-430.

CAO, H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. **Journal of Endocrinology**, v. 220, n. 2, p. T47-T59, 2014.

CASTRO, A. V. B.; WOOLCOTT, O. O.; IYER, M. S.; KABIR, M.; IONUT, V.; STEFANOVSKI, D.; KOLKA, C. M.; SZCZEPANIAK, L. S.; SZCZEPANIAK, E. W.; ASARE-BEDIAKO, I.; PASZKIEWICZ, R. L.; BROUSSARD, J. L.; KIM, S. P.; KIRKMAN, E. L.; RIOS, H. C.; MKRTCHYAN, H.; WU, Q.; ADER, M.; BERGMAN, R. N. Increased in visceral fat *per se* does not induce insulin resistance in the canine model. **Obesity Biology and Integrated Physiology**, v. 23, n. 1, p.105-111, 2015.

CARDOSO, M.J.L; FAGNANI, R.; CAVALCANTE, C.Z.; ZANUTTO, M. S.; ZACARIAS-JÚNIOR, A.; MELUSSI, M.; CALESSO, J.R.; COSTA, H.P.; HASHIZUME, E.Y. Blood pressure, serum glucose, cholesterol and triglycerides in dogs with different body scores. **MVZ Cordoba**, 2016 (prelo).

CARVALHO, M. H. C.; COLAÇO, A. L.; FORTES, Z. B. Citocinas, Disfunção Endotelial e Resistência à Insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 304-312, 2006.

COLLIARD, L.; ANCEL, J.; BENET, J.; PARAGON, B.; BLANCHARD, G. Risk factors for obesity in dogs in France. **The Journal of Nutrition**, v. 136, p. 1951S-1954S, 2006.

COMSTOCK, J.F.; WARDLAW, J.L.; BRINKMAN-FERGUSON, E.L.; ROWE, D.E. Computed tomographic assessment of body fat in daschshunds: a pilot study. **Open Journal of Veterinary Medicine**, v.3, p. 1-5, 2013.

CORBEE, R. J. Obesity in show dogs. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v.97, p. 904-910, 2013.

COURCIER, E.A.; THOMSON, R.M.; MELLOR, D.J.; YAM, P.S. An epidemiological study of environmental factor associated with canine obesity. **Journal of Small Animal Practice**, v.51, p. 362-367, 2010.

CROZETA, C.; OLIVEIRA, G. K. Análise do perfil alimentar de mulheres com sobrepeso, praticantes de treinamento de força em academias de Curitiba-PR. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**, v. 3, n.17, p. 432-441, 2009.

DE MARCHI, P. N.; CARDOSO, J. M. L.; FAGNANI, R.; CALESSO, J.; MELUSSI, M.; MACHADO, L. H. A. Avaliação dos parâmetros metabólicos de cães obesos submetidos à dieta com restrição calórica. **Archives of Veterinary Science** (prelo).

DORSTEN, C. M.; COOPER, D. M. Use of Body Condition Scoring to Manage Body Weight in Dogs. **Contemporary Topics in Laboratory Animal Science**, v. 43, n. 3, p. 34-37, 2004.

EGAN, B. M.; GREENE E. L.; GOODFRIEND T. L. Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. **American Journal of Hypertension**, v. 14, n. 16, p. 116S-125S, 2001.

FARIA, P. F.; ARAÚJO, D. F.; SOTO-BLANCO, B. Glicemia em cães obesos e senis. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 33, n. 1, p. 47-50, 2005.

FRIEDMAN J. M.; HALAAS, J. L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**, v. 395, p. 763–770, 1998.

FROHLICH, E. D. Angiotensin converting enzyme inhibitors. Present and future. **Hypertension**, v. 13, n. 1, p. 125-130, 1989.

FUJIWARA, M.; SATO, T.; TAZAKI, H.; YAMAMOTO, I.; KAWASUMI, K.; ARAI, T. Changes in plasma fatty acid composition in hyperlipidemia dogs. **Asian Journal of Animal and Veterinary Advances**, v.8, n.4, p. 639-646, 2013.

GAYET, C.; BAILHACHE, E.; DUMON, H.; MARTIN, L.; SILIART, B.; NGUYEN, P. Insulin resistance and changes in plasma concentration of TNF $\alpha$ , IGF1, and NEFA in dogs during weight gain and obesity. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 88, p. 157-165, 2004.

GAYET, C.; LERAY, V.; SAITO, M.; SILIART, B.; NGUYEN, P. The effects of obesity-associated insulin resistance on mRNA expression of peroxisome proliferator-activated receptor- $\delta$  target genes, in dogs. **British Journal of Nutrition**, v. 98, p. 497-503, 2007.

GERMAN, A. J. The growing problem of obesity in dogs and cats. **The Journal of Nutrition**, v. 136, p. 1940S-1946S, 2006.

GERMAN, A.J.; HOLDEN, S.L.; BISSOT, T.; HACKETT, R.M.; BIOURGE, V. Dietary energy restriction and successful weight loss in obese client-owned dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, p. 1174-1180, 2007.

GERMAN, A. J.; HERVERA, M.; HUNTER, L.; HOLDEN, S. L.; MORRIS, P. J.; BIOURGE, V.; TRAYHURN, P. Improvement in insulin resistance and reduction in plasma inflammatory adipokines after weight loss in obese dogs. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 37, p. 214-226, 2009.

GERMAN, A.J.; RYAN, V.H.; GERMAN, A.C.; WOOD, I.S., TRAYHURN, P. Obesity, its associated disorders and the role of inflammatory adipokines in companion animals. **The Veterinary Journal**, v. 185, p. 4-9, 2010a.

GERMAN, A.J.; HOLDEN, S.L.; BISSOT, T.; MORRIS, P.J.; BIOURGE, V. A high protein high fibre diet improves weight loss in obese dogs. **The Veterinary Journal**, v. 183, p. 294-297, 2010b.

GIESTAS, A.; PALMA I.; RAMOS, M. Sistema Renina Angiotensina e sua modulação farmacológica. **Acta Médica Portuguesa**, v. 23, n. 4, p. 677-688, 2010.

GOODFRIEND, T. L.; EGAN B. M.; KELLEY, D. E. Plasma aldosterone, plasma lipoproteins, obesity and insulin resistance in humans. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essencial Fatty Acids**, v. 60, p. 401-405, 1999.

GOSSELLIN, J.; WREN, J.A.; SUNDERLAND, S.J. Canine obesity-an overview. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.30, n.1, p.1-10, 2007.

GRANJEIRO, P. A.; SILVA, T. M.; DORIM, D. D. R.; VIEIRA, M. S.; BORGES NETO, J. S.; SANTOS, M. E. S. M. Frequency of metaolic syndrome in children and adolescents from public schools of Divinópolis, Minas Gerais, Brazil, according to three international diagnostic criteria. **Scientia Medica**, v. 26, n. 3, p. 1-9, 2016.

GUIMARÃES, A. L. N.; TUDURY, E. A. Etiologias, consequências e tratamentos de obesidades em cães e gatos – revisão. **Veterinária Notícias**, v. 12, n.1, p. 29-41, 2006.

HAN T. S.; LEAN M. E. Metabolic Syndrome. **Medicine**, v. 34, n. 12, p. 536-542, 2006.

HENIK, R. A.; DOLSON, M. K.; WENHOLZ, L. J. How to obtain a blood pressure measurement. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.20, p.144-150, 2005.

HENIK, R.A., BROWN, S. Electrocardiography. In: OYAMA, M.A.; SLEEPER, M.M.; SMITH, F.W.K., TILLEY, L.P. **Manual of canine and feline cardiology**. 4.ed. Missouri: Saunders Elsevier, 2008. p. 277-286.

HOENIG, M.; THOMASETH, K.; WALDRON, M.; FERGUSON, D. C. Insulin sensitivity, fat distribution, and adipocytokine response to different diets in lean and obese cats before and after weight loss. **American Journal of Physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology**, v. 292, p. R227-R234, 2007.

HOLMES, K. L.; MORRIS, P. J.; ABDULLA, Z.; HACKETT, R.; RAWLINGS, J. M. Risk factors associated with excess body weight in dogs in the UK. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 91, p. 166-167, 2007.

ISHIOKA, K.; SOLIMAN, M.M.; SAGAWA, F.; NAKADOMO, F.; SHIBATA, H.; HONJOH, T.; HASHIMOTO, A.; KITAMURA, H.; KIMURA, K.; SAITO, M. Experimental and clinical studies on plasma leptin in obese dogs. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 64, n. 4, p. 349-353, 2002.

ISHIOKA, K.; OKUMURA, M.; SAGAWA, M.; NAKAMODO, F.; KIMURA, K.; SAITO, M. Computed tomographic assessment of body fat in beagles. **Veterinary Radiology & Ultrassound**, v. 46, n. 1, p. 49-53, 2005.

ISHIOKA, K.; OMACHI, A.; SAGAWA, M.; SHIBATA, H.; HONJOH, T.; KIMURA, K.; SAITO M. Canine adiponectin: cDNA structure, mRNA expression in adipose tissues and reduced plasma levels in obesity. **Research in Veterinary Science**, v. 80, p. 127–132, 2006.

ISHIOKA, K.; HOSOYA, H.; KITAGAWA, H.; SHIBATA, H.; HONJOH, T.; KIMURA, K.; SAITO, M. Plasma leptin concentration in dogs: Effects of body condition score, age, gender and breeds. **Research in Veterinary Science**, v. 82, p. 11-15, 2007.

ISHIOKA, K.; OMACHI, A.; SASAKI, N.; KIMURA, K.; SAITO, M. Feline Adiponectin: Molecular Structures and Plasma Concentrations in Obese Cats. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 71, n. 2, p. 189-194, 2009.

IWASE, M.; KIMURA, K.; KOMAGOME, R.; SASAKI, N.; ISHIOKA, K.; HONJOH, T.; SAITO, M. Sandwich enzyme-liked immunosorbent assay of

canine leptin. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 62, n. 2, p. 207-209, 2000.

JERICÓ, M.M.; SCHEFFER, K.C.. Aspectos epidemiológicos dos cães obesos na cidade de São Paulo. **Revista Clínica Veterinária**, v.7, n.37, p 25-9, 2002.

JERICÓ, M. M.; SILVA, M. B. F. P.; MACHADO, F. L. A. Avaliação cardiovascular em cães obesos: mensuração da pressão arterial e achados eletrocardiográficos. **Clínica Veterinária**, n. 61, p. 66-72, 2006.

JERICÓ, M. M.; DE CHIQUITO, F. C.; KAJIHARA, K.; MOREIRA, M. A. B.; GONZALES, R.; MACHADO, F. L. A. M.; NUNES, V. S.; CATANOZI, S.; NAKANDAKARE, E. R. Chromatographic analysis of lipid fractions in healthy dogs and dogs with obesity or hyperadrenocorticism. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 21, p. 203-207, 2009.

JEUSETTE, I.C.; LHOEST, E.T.; ISTASSE, L.P.; DIEZ, M.O. Influence of obesity on plasma lipid and lipoprotein concentrations in dogs. **The American Journal of Veterinary Research**, v. 66, n.1, p. 81-86, 2005.

JEUSETTE, I.; GRECO, D.; DETILLEUX, J.; PETERSON, M.; ROMANO, V.; TORRE, C. Effects of breed on body composition and comparison between various methods to estimate body composition in dogs. **Research in Veterinary Science**, v. 88, p. 227-232, 2010.

JUNG, D. H.; KIM, J. Y.; KIM, J. K.; KOH, S. B.; PARK, J. K.; AHN, S. V. Relative contribution of obesity and serum adiponectin to the development of hypertension. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 103, p. 51-56, 2014.

KAWASUMI, K.; SUZUKI, T.; FUJIWARA, M.; MORI, N. New criteria of hyperlipidemia with insulin resistance in dogs. **Journal of Animal and Veterinary Advances**, v. 11, n. 21, p. 3950-3952, 2012.

KIL, D. Y.; SWANSON, K. S. Endocrinology of obesity. **Veterinary Clinics of North America: Small Practice**, v. 40, p. 205-219, 2010.

KIM, S. P.; ELLMERER, M.; VAN CITTERS, G. W.; BERGMAN, R. N. Primacy of hepatic insulin resistance in the development of the metabolic syndrome induced by an isocaloric moderate-fat diet in the dog. **Diabetes**, v. 52, p. 2453-2460, 2003.

KOBAYASHI, T.; KOIE, H.; KUSUMI, A.; KITAGAWA, M.; KANAYAMA, K.; OTSUJI, K. Comparative investigation of body composition in male dogs using CT and body fat analysis software. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 76, n. 3, p. 429-446, 2014.

KROTKIEWSKI, M.; BJÖRNTORP, P.; SJÖSTRÖM, L.; SMITH, U. Impact of obesity on metabolism in men and women – importance of regional adipose tissue distribution. **Journal of Clinical Investigation**, v. 72, p. 1150-1162, 1983.

KUTSUNAI, M.; KANEMOTO, H.; FUKUSHIMA, Y.; OHNO, K.; TSUJIMOTO, H. The association between gall bladder mucoceles and hyperlipidaemia in dogs: A retrospective case control study. **The Veterinary Journal**, v.199, p. 76-79, 2014.

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

LAFLAMME, D. P. Challenges with weight-reduction studies. **The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 23, p. 45-50, 2001.

LEVY, J.; MORRIS, R.; HAMMERSLEY, M.; TURNER, R. Discrimination, adjusted correlation, and equivalence of imprecise tests: application to glucose tolerance. **American Journal of Physiology**, v. 276, p. E365-E375, 1999.

LI, G.; LEE, P.; MORI, N.; YAMAMOTO, I.; KAWASUMI, K.; TANABE, H.; ARAI, T. Supplementing five-point body condition score with body fat percentage increases the sensitivity for assessing overweight status of small to medium sized dogs. **Veterinary Medicine: Research and Reports**, v. 3, p. 71-78, 2012.

LINDER, D.; MUELLER, M. Pet obesity management. **Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice**, v. 44, p. 789-806, 2014.

LOPES, B. F. **Dimensões da adrenal e quantidade de gordura visceral em cães tratados com prednisona**. 2011. 61p. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências Agrárias, Alegre, 2011.

LUNA R. L. Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, n.5, p. e124-e126, 2007.

LUND, E.M.; ARMSTRONG, P.J.; KIRK, C.A.; KLAUSNER, J.S. Prevalence and risk factors for obesity in adult dogs from private US veterinary practices. **The Internacional Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v.4, n.2, 2006.

MACHADO, F. L. A. **Avaliação das concentrações séricas de adiponectina e sua correlação com obesidade e endocardiose de valva mitral em cães.** 2012. 160p. Dissertação (Mestrado em Clínica Veterinária) – Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, São Paulo, 2012.

MANENS, J.; RICCI, R.; DAMOISEAUX, S.; GAULT, S.; CONTIERO, M.; DIEZ, M.; CLERCX, C. Effect of body weight loss on cardiopulmonary function assessed by 6-minute walk test and arterial blood gas analysis in obese dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, p. 371-378, 2014.

MAO, J.; XIA, Z.; CHEN, J.; YU, J. Prevalence and risk factors for canine obesity surveyed in veterinary practices in Beijing, China. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 112, p. 438-442, 2013.

MARIPUU, M.; WIKGREN, M.; KARLING, P.; ADOLFSSON, R.; NORRBACK, K. Relative hypocortisolism is associated with obesity and the metabolic syndrome in recurrent affective disorders. **Journal of Affective Disorders**, v. 204, p. 187-196, 2016.

MARSHALL, W.G.; BOCKSTAHLER, B.A.; HULSE, D.A.; CARMICHAEL, S. A review of osteoarthritis and obesity: current understanding of the relationship and benefit of obesity treatment and prevention in the dog. **Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology**, v. 22, p. 339-345, 2009.

MAURY, E.; BRICHARD, S. M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 314, p. 1-16, 2010.

MATTHEWS D.R.; HOSKER J. P.; RUDENSKI A. S.; NAYLOR B. A.; TREACHER D. F.; TURNER R. C. Homeostasis model assessment: insulin

resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v.28, p. 412-419, 1985.

MAWBY, D.I.; BARTGES, J. W.; D'AVIGNON, A.; LAFLAMME, D. P.; MOYERS, T. D.; COTTRELL, T. Comparison of various methods for estimating body fat in dogs. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 40, n.2, p. 109-114, 2004.

MCGREEVY, P. D.; THOMSON, P. C.; PRIDE, C.; FAWCETT, A.; GRASSI, T.; JONES, B. Prevalence of obesity in dogs examined by Australian veterinary practices and the risk factors involved. **The Veterinary Record**, v. 156, p. 695-702, 2005.

MELHMAN, E.; BRIGHT, J. M.; JECKEL, K.; PORSCHE, C.; VEERAMACHANENI, D. N. R; FRYE, M. Echocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy in obese dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, p. 62-68, 2013.

MORES, G.; GONÇALVES, M. G.; VALENTIM, F. C. V.; CÔRTEZ, M. A. Análise do percentual de gordura corporal de estudantes entre 6 a 10 anos da escola particular Madre Marta Cerutti da cidade de Barra do Garças – MT. **Revista Eletrônica da Univar**, n.5, p. 42-47, 2011.

MORI, N.; LEE, P.; KONDO, K.; KIDO, T.; SAITO, T.; ARAI, T. Potential use of cholesterol lipoprotein profile to confirm obesity status in dogs. **Veterinary Research Communications**, v. 35, p. 223-235, 2011.

MORRISON, R.; PENPRAZE, V.; BEBER, A.; REILLY, J. J.; YAM, P. S. Associations between obesity and physical activity in dogs: a preliminary investigation. **Journal of Small Animal Practice**, v. 54, p. 570-574, 2013.

MÜLLER, L.; KOLLÁR, E.; BALOGH, L.; PÖSTÉNYI, Z.; MÁRIÁN, T.; GARAI, I.; TRENCSENYI, G.; THURÓCZY, J. Body fat distribution and metabolic consequences – examination opportunities in dogs. **Acta Veterinaria Hungarica**, v. 62, n. 2, p. 169-179, 2014.

NELSON, R. W.; DELANEY, S. J.; ELLIOTT, D. A. Distúrbios Metabólicos. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 853-865.

OMACHI, A.; ISHIOKA, K.; UOZUMI, A.; KAMIKAWA, A.; TODA, C.; KIMURA, K.; SAITO, M.  $\beta$ 3-Adrenoceptor agonist AJ-9677 reduces body fat in obese beagles. **Research in Veterinary Science**, v. 83, p. 5-11, 2007.

OPIE L. H. Metabolic Syndrome. **Circulation**, v. 115, p. e32-e35, 2007.

PARK, H.; LEE, S.; OH, J.; SEO, K.; SONG, K. Leptin, adiponectin and serotonin levels in lean and obese dogs. **BMC Veterinary Research**, v. 10, n. 113, p. 1-8, 2014.

PEÑA, C.; SUÁREZ, L.; BAUTISTA, I.; MONTOYA, J. A.; JUSTE, M. C. Relationship between analytic values and canine obesity. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v.92, p. 324-325, 2008.

PEREIRA NETO, G. B. **Efeitos da correção da obesidade sobre os parâmetros cardiorrespiratórios em cães**. 2009. 115p. Dissertação (Doutorado em Medicina Veterinária)- Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal, 2009.

PEREIRA NETO, G.B.P.; BRUNETTO, M.A.; SOUSA, M.G.; CARCIOFI, A.C.; CAMACHO, A.A. Effects of weight loss on the cardiac parameters of obese dogs. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 2, p. 167-171, 2010.

PÉREZ-SÁNCHEZ, A.P.; DEL-ANGEL-CARAZA, J.; QUIJANO-HERNÁNDEZ, I.A.; BARBOSA-MEIRELES, M.A. Obesity-hypertension and its relation to other diseases in dogs. **Veterinary Research Communications**, v. 39, p. 45-51, 2015.

PIENDETOSI, D.; DI LORIA, A.; GUCCIONE, J.; DE ROSA, A.; FABBRI, S.; CORTESE, L.; CARTA, S.; CIARAMELLA, P. Serum biochemistry profile, inflammatory cytokines, adipokines and cardiovascular findings in obese dogs. **The Veterinary Journal**. No prelo.

PURUSHOTHAMAN, D.; VANSELOW, B. A.; WU, S.; BUTLER, S.; BROWN, W. Y. Whole body computed tomography with advanced imaging techniques: A research tool for measuring body composition in dogs. **Journal of Veterinary Medicine**, v. 2013, p. 1-6, 2013.

RADIN, M. J.; SHARKEY, L.C.; HOLYCROSS, B. J. Adipokines: a review of biological and analytical principles and an update in dogs, cats, and horses. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 38, p. 136-156, 2009.

RESPONDEK, F.; SWANSON, K. S.; BELSITO, K. R.; VESTER, B. M.; WAGNER, A.; ISTASSE, L.; DIEZ, M. Short-chains fructooligosaccharides influence insulin sensitivity and gene expression of fat tissue in obese dogs. **The Journal of Nutrition**, v. 138, p. 1712-1718, 2008.

REUSCH, C. E.; SCHELLENBERG, S.; WENGER, M. Endocrine Hypertension in Small Animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 40, p.335-352, 2010.

RICCI, R.; BEVILACQUA, F. The potential role of leptin and adiponectin in obesity: A comparative review. **The Veterinary Journal**, v. 191, p. 292-298, 2012.

ROBERTSON, I. D. The association of exercise, diet and other factors with owner-perceived obesity in privately owned dogs from metropolitan Perth, WA. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 58, p. 75-83, 2003.

ROCCHINI, A. P.; YANG, J. Q.; SMITH, M. J.; SUPIANO, M. A. 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.

SAFER, V. B.; KULCU, D. G. Bioimpedance analysis and frailty. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 63, n. 5, p. 1050, 2015.

SANTOS, B. M. **Função renal e hepática de cadelas adultas submetidas a programas de ganho e perda de peso**. 2008. 64p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Federal de Goiás, Escola de Veterinária, Goiânia, 2008.

SANTOS, E. Z.; FERREIRA, K. C.; SEWASTJANOW, L.; CATANOZI, S.; NUNES, V. S.; JERICÓ, M. M. Avaliação dos parâmetros metabólicos (colesterol, triglicérides, e glicemia), e pressão arterial sistólica em cães obesos: antes e após 30 dias de restrição calórica. In: 35º Congresso Brasileiro da ANCLIVEPA, 2014. Belo Horizonte. **Anais do 35º Congresso Brasileiro da**

**Associação Nacional de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais.** Belo Horizonte: ANCLIVEPA, 2014, p. 0323-0325.

SCHINDHELM, R. K.; DIAMANT, M.; DEKKER, J. M.; TUSHUIZEN, M. E.; TEERLINK, T.; HEINE, R. J. Alanine aminotransferase as a marker of non-alcoholic fatty liver disease in relation to type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 22, p. 237-443, 2006.

SCHNURR, T. M.; REYNOLDS, A. J.; GUSTAFSON, S. J.; DUFFY, L. K.; DUNLAP, K. L. Conditioning causes an increase in glucose transporter-4 levels in mononuclear cells in sled dogs. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 55, p. 227-231, 2014.

SERISIER, S.; LERAY, V.; POUYROUX, W.; MAGOT, T.; OUGUERRAM, K.; NGUYEN, P. Effects of green tea on insulin sensitivity , lipid profile and expression of PPAR $\alpha$  e PPAR $\delta$  and their target genes in obese dogs. **British Journal of Nutrition**, v. 99, p. 1208-1216, 2008.

SHIYA, T.; NAKASATO, M.; MIZUTA, M.; DATE, Y.; MONDAL, M. S.; TANAKA, M.; NOZOE, S.; HOSODA, H.; KANGAWA, K.; MATSUKURA, S. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 87, n. 1, p. 240-244, 2002.

SIBLEY, K. W. Diagnosis and management of the overweight dog. **British Veterinary Journal**, v. 140, p. 124-131, 1984.

SNELL-BERGEON, J.K.; HOKANSON, J. E.; KINNEY, G. L.; DABELEA, D.; EHRLICH, J.; ECKEL, R. H.; OGDEN, L.; REWERS, M. Measurement of

abdominal fat by CT compared to waist circumference and BMI in explaining the presence of coronary calcium. **International Journal of Obesity**, v. 28, p. 1594- 1599, 2004.

SÖDER, J.; WERNERSSON, S.; HAGMAN, R.; KARLSSON, I.; MALMLÖF, K.; HÖGLUND, K. Metabolic and hormonal response to a feed-challenge test in lean and overweight dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, p. 574-592, 2016.

THENGCHAI SRI, N.; THEERAPUN, W.; KAEWMOKUL, S.; SASTRAVAHA, A. Abdominal obesity is associated with heart disease in dogs. **BMC Veterinary Research**, v. 10, n. 131, p. 1-7, 2014.

TOTH, P.P.; HENRIKSSON, K. M.; PALMER, M. K. Metabolic syndrome and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goal attainment in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (2003-2012). In: NATIONAL LIPID ASSOCIATION SCIENTIFIC SESSIONS, 2016, New Orleans. Painel. New Orleans, 2016.

TRIBUDDHARATANA, T.; KONGPIROMCHEAN, Y.; SRIBHEN, K.; SRIBHEN, C. Biochemical alterations and their relationships with metabolic syndrome components in canine obesity. **Natural Science**, v. 45, p. 622-628, 2011.

TVARIJONAVICIUTE, A.; CERÓN, J. J.; HOLDEN, S. L.; CUTHBERTSON, D. J.; BIOURGE, V.; MORRIS, P. J.; GERMAN, A. J. Obesity-related metabolic dysfunction in dogs: a comparison with human metabolic syndrome. **BMC Veterinary Research**, v. 8, n.147, p. 1-8, 2012a.

TVARIJONAVICIUTE, A.; TECLES, F.; MARTÍNEZ-SUBIELA, S.; CERÓN, J. J. Effect of weight loss on inflammatory biomarkers in obese dogs. **The Veterinary Journal**, v. 193, p. 570-572, 2012b.

VASQUES, A.C.; ROSADO, L.E.F.P.L.; ALFENAS, R.C.G.; GELONEZE, B. Análise crítica do uso dos índices de homeostasis model assessment (HOMA) na avaliação da resistência à insulina e capacidade funcional das células- $\beta$  pancreáticas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 52, n.1, p. 32-39, 2008.

VERKEST, K. R.; FLEEMAN, L. M.; RAND, J. S.; MORTON, J. M. Basal measures of insulin sensitivity and insulin secretion and simplified glucose tolerance tests in dogs. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 39, p. 194-204, 2010.

VERKEST, K. R.; RAND, J. S.; FLEEMAN, L. M.; MORTON, J. M.; RICHARDS, A. A.; ROSE, F. J.; WHITEHEAD, J. P. Distinct adiponectin profiles might contribute to differences in susceptibility to type 2 diabetes in dogs and humans. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 41, p. 67-73, 2011a.

VERKEST, K. R.; FLEEMAN, L. M.; MORTON, J. M.; ISHIOKA, K.; RAND, J. S. 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**, v. 41, p. 24-34, 2011b.

VERKEST, K. R.; FLEEMAN, L. M.; MORTON, J. M.; GROEN, S. J.; SUCHODOLSKI, J. S.; STEINER, J. M.; RAND, J. S. Association of postprandial serum triglyceride concentration and serum canine pancreatic lipase immunoreactivity in overweight and obese dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 26, p. 46-53, 2012a.

VERKEST, K. R.; RAND, J. S.; FLEEMAN, L. M.; MORTON, J. M. Spontaneously obese dogs exhibit greater postprandial glucose, triglyceride, and insulin concentrations than lean dogs. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 42, p. 103-112, 2012b.

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

WAJCHENBERG, B. L.; SANTOMAURO, A. T. M. G.; NERY, M.; SANTOS, R. F.; SILVA, M. E. L. R.; URSICH, M. J. M.; ROCHA, D. M. Resistência à insulina: Métodos diagnósticos e fatores que influenciam a ação da insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 43, n. 2, 1999.

WAKSHLAG, J.J.; STRUBLE, A.M.; LEVINE, C. B.; BUSHEY, J.J.; LAFLAMME, D.P.; LONG, G.M. The effects of weight loss on adipokines and markers of inflammation in dogs. **British Journal of Nutrition**, v. 106, p. S11-S14, 2011.

WALLACE, T. M.; LEVY, J. C.; MATTHEWS, D. R. Use and abuse of HOMA modeling. **Diabetes Care**, v. 27, p. 1487-1495, 2004.

WATSON, P. J.; BUNCH, S. E. Doenças hepatobiliares no cão. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 542-568.

WEBER, M.; BISSOT, T.; SERVET, E.; SERGHERAERT, R.; BIOURGE, V.; GERMAN, A.J. A high-protein, high-fiber diet designed for weight loss improves satiety in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, p. 1203-1208, 2007.

WSAVA GLOBAL Veterinary Development, Diretrizes para avaliação nutricional, ANCLIVEPA- Brasil, 2011. Disponível em: <[http://www.wsava.org/sites/default/files/Global%20Nutritional%20Assessment%20Guidelines%20%20-Portuguese\\_0.pdf](http://www.wsava.org/sites/default/files/Global%20Nutritional%20Assessment%20Guidelines%20%20-Portuguese_0.pdf)> Acesso em 17/07/2016, 23:40.

XENOULIS, P.G.; STEINER, J.M. Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. **The Veterinary Journal**, v. 183, p. 12-21, 2010.

YAMKA, R. M.; FRIESEN, K. G.; FRANTZ, N. Z. Identification of canine markers related to obesity and the effects of weight loss on the markers of interest. **The Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v. 4, n. 4, p. 282-292, 2006.

YOKOYAMA, N.; NAKAHARA, K.; KOJIMA, M.; HOSODA, H.; KANGAWA, K.; MURAKAMI, N. Influencing the between-feeding and endocrine responses of plasma ghrelin in healthy dogs. **European Journal of Endocrinology**, v. 152, p. 155-160, 2005.

ZHANG Y.; PROENCA R.; MAFFEI M.; BARONE M; LEOPOLD L.; FRIEDMAN J. M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, v. 372, p. 425–432, 1994.

ZORAN D. L. Obesity in Dogs and Cats: A Metabolic and Endocrine Disorder. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 40, p. 221-239, 2010.

## 9. ARTIGO CIENTÍFICO

Trabalho a ser enviado para a revista BioMed Central Veterinary Research.

As normas da revista podem ser acessadas através do link:  
<https://bmcvetres.biomedcentral.com/submission-guidelines/preparing-your-manuscript/research-article>

**Título:** Perfil metabólico e de adipocinas em cães com sobrepeso e obesos

**Autores:** Paula Nassar De Marchi<sup>1</sup>, Luiz Henrique de Araújo Machado<sup>1</sup>, Luciane Holsback<sup>2</sup>, Jéssica Calesso Ragazzi<sup>2</sup>, Rafael Fagnani<sup>3</sup>, Ademir Zacarias Júnior<sup>2</sup>, Mauro José Lahm Cardoso<sup>4\*</sup>

Endereço: <sup>1</sup> Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia UNESP, Campus Botucatu-SP, <sup>2</sup> Faculdade de Medicina Veterinária UENP, Campus Luiz Meneghel, Bandeirantes-PR, <sup>3</sup> Faculdade de Engenharia de Produção UNOPAR, Londrina-PR, <sup>4</sup> Centro de Ciências Agrárias UEL, Londrina-PR.

Email: Paula Nassar De Marchi—[paula\\_nassar@yahoo.com.br](mailto:paula_nassar@yahoo.com.br); Luiz Henrique de Araújo Machado—[henrique@fmvz.unesp.br](mailto:henrique@fmvz.unesp.br); Luciane Holsback—[lholsback@hotmail.com](mailto:lholsback@hotmail.com); Jéssica Calesso Razazzi—[jessicacalesso@gmail.com](mailto:jessicacalesso@gmail.com); Rafael Fagnani—[rafaelfagnani@hotmail.com](mailto:rafaelfagnani@hotmail.com); Ademir Zacarias Júnior —[zacarias@uenp.edu.br](mailto:zacarias@uenp.edu.br); Mauro José Lahm Cardoso—[maurolahm@gmail.com](mailto:maurolahm@gmail.com)

\*Corresponding author

## Resumo

**Introdução:** A obesidade em cães está cada vez mais presente na clínica, sendo relacionada ao hábito de vida dos proprietários, que perpetuam o sedentarismo e fornecimento de ração *ad libitum*. Em humanos, sabe-se que há correlação importante entre a obesidade e o desenvolvimento de hipertensão arterial e resistência insulínica, quadro denominado síndrome metabólica. Entretanto, em cães, há apenas especulações a respeito. O objetivo do presente estudo foi determinar os valores séricos da adiponectina, leptina, triglicérides, colesterol, insulina, glicemia, HOMA-B e IR e a pressão arterial sistólica em cães com diferentes condições corporais sem endocrinopatias, além de identificar os animais que atenderam aos critérios de inclusão como portadores da disfunção metabólica relacionada à obesidade canina (DMRO), determinando sua ocorrência na população estudada.

**Resultados:** Utilizou-se 76 cães hípidos, que passaram por avaliação de condição corporal e morfometria, divididos assim em grupos de condição corporal ideal (G1), sobrepeso (G2), obeso (G3) e DMRO (G4). Verificou-se que cães do G3 e G4 apresentaram maior porcentagem de gordura corporal, proteína total, triglicérides, glicemia, insulina e HOMA-IR e G4 apresentou maior pressão sistólica em comparação com os demais grupos. Além disso, as adipocinas não apresentaram correlação com nenhuma variável, enquanto que a ocorrência da hiperinsulinemia foi maior no G4 e G3.

**Conclusão:** Concluiu-se que cães obesos apresentam resistência insulínica e alterações no metabolismo da gordura, enquanto que cães em DMRO apresentam além dessas alterações, hipertensão arterial sistólica.

**Palavras-chave:** Adipocinas, Hipertensão arterial, Obesidade, Resistência insulínica.

## Introdução

A obesidade é uma doença que está cada vez mais presente na rotina veterinária, representando frequência superior a 50% em cães (Courcier *et al.*, 2010; Corbee, 2013) [1,2]. Considera-se obesidade quando o peso do animal supera em 15% o seu peso ideal (Laflamme, 2001; Gossellin *et al.*, 2007) [3,4]. Alguns fatores de risco contribuem para o aumento dessa incidência nos últimos anos, como a castração, longevidade, o tipo e quantidade de dieta oferecida, o estilo de vida e condição socioeconômica dos proprietários (Courcier *et al.*, 2010; Corbee, 2013) [1,2].

A obesidade reduz a longevidade e predispõe ao desenvolvimento de uma série de doenças, como distúrbios osteomusculares, cardiopulmonares e reprodutivos (German, 2006) [5]. Sabe-se que o tecido adiposo atua sobre o estoque de energia, proteção dos órgãos, e é responsável pela síntese e secreção de diversos hormônios e substâncias inflamatórias, chamadas adipocinas (Zoran, 2010) [6]. Acredita-se que as adipocinas, como leptina e adiponectina, apresentam uma série de atividades biológicas, que auxiliam na homeostase da glicose, condição de inflamação e imunidade do organismo (Radin *et al.*, 2009) [7].

Além disso, a importância da obesidade e o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e resistência insulínica (RI) em humanos é bastante descrita na literatura (Alberti *et al.*, 2009) [8]. A RI é a falha das células-alvo dos tecidos periféricos em utilizar a insulina e manter a glicemia em níveis normais, necessitando assim o aumento na secreção de insulina para obtenção da resposta fisiológica adequada (Vasques *et al.*, 2008) [9].

Em humanos, o termo “síndrome metabólica” (SM) é utilizado para expor uma condição de metabolismo, na qual o indivíduo apresenta fatores de risco (dentre eles a obesidade visceral) que os predispõem a doenças cardiovasculares e *Diabetes mellitus* tipo 2 (DM 2) (Luna, 2007; Alberti *et al.*, 2009; Toth *et al.*, 2016) [10, 8, 11]. Além do mais, a hiperlipidemia e alterações nos níveis de adipocinas ocasionados pela obesidade parecem ser a chave para o desenvolvimento da RI e DM 2, embora os mecanismos envolvidos ainda estejam pouco esclarecidos (Fujiwara *et al.*, 2013, Park *et al.*, 2014) [12,13].

Em felinos obesos, o desenvolvimento de RI similar a que ocorre em humanos é relatada, entretanto em cães essa relação não está bem elucidada (German, 2006; Hoenig *et al.*, 2007) [5;14]. Na espécie canina, o emprego do termo SM é muito discutido, visto que não há confirmação científica de que o cão obeso é mais predisposto a doenças cardiovasculares e DM (Brown *et al.*, 2007; Verkest *et al.*, 2011ab; Verkest, 2014) [15-18]. Por essa razão, Tvarijonaviciute *et al.* (2012a) [19] propõem a utilização do termo “disfunção metabólica relacionada à obesidade canina” (DMRO) e sugerem diferentes parâmetros e valores de corte para caracterização da síndrome no cão. Dentre eles a obrigatoriedade do cão apresentar escala de condição corporal (ECC) superior ou igual a 7 de 9, com a associação de pelo menos mais dois

parâmetros mencionados a seguir: triglicérides superior a 200mg/dL, colesterol total superior a 300mg/dL, pressão arterial sistólica (PAS) superior a 160mmHg e glicose em jejum superior a 100mg/dL ou diagnóstico prévio de DM.

Acredita-se que cães obesos apresentam predisposição ao desenvolvimento de manifestações clínicas secundárias a obesidade, assim, o presente estudo buscou averiguar a ocorrência de alterações no perfil metabólico e lipídico de cães acima do peso.

## **Métodos**

### **Objetivos**

O presente trabalho objetivou definir o perfil metabólico, lipídico e de PAS em cães com condição corporal (CC) adequada, sobrepeso e obesos sem endocrinopatias. E assim, determinar os valores séricos de glicose, insulina, triglicérides, colesterol, leptina, adiponectina e PAS em 76 cães com diferentes CC, correlacionando os diferentes parâmetros estudados com as adipocinas em cães com as diferentes CC. Além disso, avaliar a ocorrência de RI em cães acima do peso (pela dosagem da glicemia, insulina sérica e índices HOMA), e, a ocorrência da DMRO, correlacionando-a com as concentrações das adipocinas e insulina.

### **Local e grupos experimentais**

As amostras desse estudo multicêntrico foram coletadas na FMVZ UNESP, Botucatu-SP, na UENP, campus Luiz Meneghel e na UEL, Londrina-PR.

O estudo foi dividido em quatro grupos: G1, composto por 23 cães com peso ideal, G2, composto por 27 cães com sobrepeso, G3, composto por 26 cães obesos e G4, composto por 22 cães de G2 e G3 que atenderam aos critérios de inclusão na DMRO.

### **Avaliação da condição corporal, medição morfométricas e critérios de exclusão**

A CC dos animais foi mensurada segundo a escala de condição corporal (ECC) de nove pontos (Laflamme, 1997)[20]. Associou-se à ECC a medição morfométrica (Burkholder *et al.*, 2000)[21]. Os animais em que os resultados entre o ECC e as medidas morfométricas estavam conflitantes foram excluídos do estudo.

Os fatores de exclusão foram animais com endocrinopatias, hepatopatias e nefropatias e que estavam sendo medicados com glicocorticoides (via sistêmica ou tópica), anticonvulsivantes, fármacos hipo ou hiperglicemiantes e hipotensores. As doenças foram descartadas por meio do exame clínico, avaliação hematológica, urinálise e exames de imagem.

Para excluir o hiperadrenocorticismismo foi utilizado o teste de supressão com baixa dose de dexametasona (Behrend *et al.*, 2013)[22] e a exclusão do hipotireoidismo foi pelo teste de função tireoidiana (tiroxina total e tiroxina livre).

## Coleta do material e exames laboratoriais

As coletas foram realizadas em jejum alimentar de 12 horas, entre 8 e 10 horas da manhã. As amostras foram coletadas por venopunção jugular, e a amostra sanguínea foi imediatamente armazenada em tubos estéreis contendo EDTA e gel ativador de coágulo, sendo esses centrifugados em até no máximo uma hora após a coleta. A seguir, o soro obtido foi fracionado em cinco frascos e congelado a  $-70^{\circ}\text{C}$  em freezer, até o momento da realização dos testes. As amostras para mensuração da glicose foram obtidas em frasco contendo fluoreto de sódio.

Os hemogramas, urinálises, mensurações de glicose e bioquímica sérica foram processados no Laboratório Clínico Veterinário da FMVZ UNESP campus Botucatu.

As concentrações séricas de adiponectina (Canine Adiponectin ELISA, Millipore®) e leptina (Canine Leptin ELISA, Millipore®) foram mensuradas utilizando kits comerciais de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA), seguindo as recomendações dos fabricantes, com sensibilidade inter-ensaio de 6,34 e intraensaio 4,19 % para a adiponectina e 7,38 e 5,41 para leptina. A mensuração da insulina sérica foi realizada pelo analisador Immulite 1000 utilizando kit comercial (Millipore®), com sensibilidade intraensaio e inter-ensaio, respectivamente de 3,23% e 3,65%. As amostras foram mensuradas em duplicata.

A mensuração das concentrações séricas da tiroxina total, tiroxina livre e cortisol foram realizados pela técnica de radioimunoensaio (aparelho WIZARD, 1470 Automatic Gamma Counter, Perkin Elmer®), seguindo as recomendações do fabricante dos kits (MP Biomedicals®).

### Cálculo de índice HOMA e Pressão arterial sistólica não invasiva

O cálculo do índice de avaliação da homeostase (HOMA) seguiu o que foi proposto por Matthews *et al.* (1985)[23], e foi calculado a partir das seguintes equações:  $\text{HOMA-IR} = (\text{Insulina em jejum } (\mu\text{U/mL}) \times \text{Glicemia em jejum (mmol/L)}) / 22,5$  e  $\text{HOMA-\%B} = (20 \times \text{Insulina em jejum } (\mu\text{U/mL})) / (\text{glicemia em jejum (mmol/L)} - 3,5)$

A PAS foi obtida pelo método não invasivo utilizando o fluxômetro Doppler (Doppler Vascular DV 610, MedMega®), conforme descrito por Henik *et al.* (2005)[24]. A constatação da HAS foi baseada em níveis médios da PAS acima de 160mmHg, seguindo os padrões de classificação de DMRO (Tvarijonaviciute *et al.*, 2012a; Henik e Brown, 2008; Pérez-sanches *et al.*, 2015) [19,25,26].

### Análise dos Resultados

O delineamento experimental ponderou os efeitos da CC sobre as variáveis: porcentagem de gordura corporal (%GC), PAS, triglicerídes, colesterol, glicemia, insulina, Homa-IR, Homa-B, adiponectina e leptina.

As variáveis não apresentaram normalidade e homocedastidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e teste de Liliefors ( $p < 0,05$ ). Assim, as diferenças

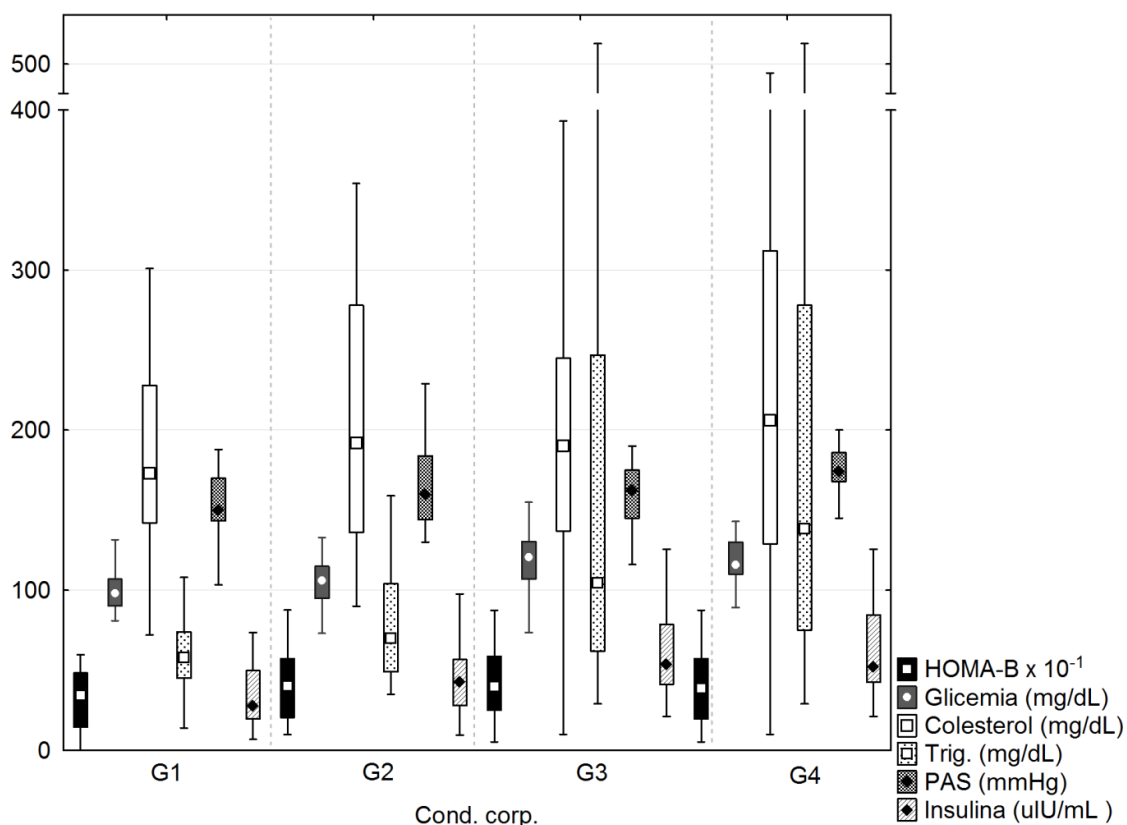
entre os cães agrupados conforme a CC e inclusão na DMRO (G1, G2, G3 e G4) foram avaliadas pelo teste de Kruskal-Wallis com  $p < 0,05$ .

Paralelamente, todas as variáveis foram relacionadas entre si através da correlação de Spearman e  $p < 0,05$ . Todas as análises foram feitas no programa Statistica 10.0.

A ocorrência da DMRO foi relacionada com a frequência de cães com adipocinas e insulina acima ou abaixo do valor de referência pelo teste de Chi-quadrado com  $p < 0,05$ .

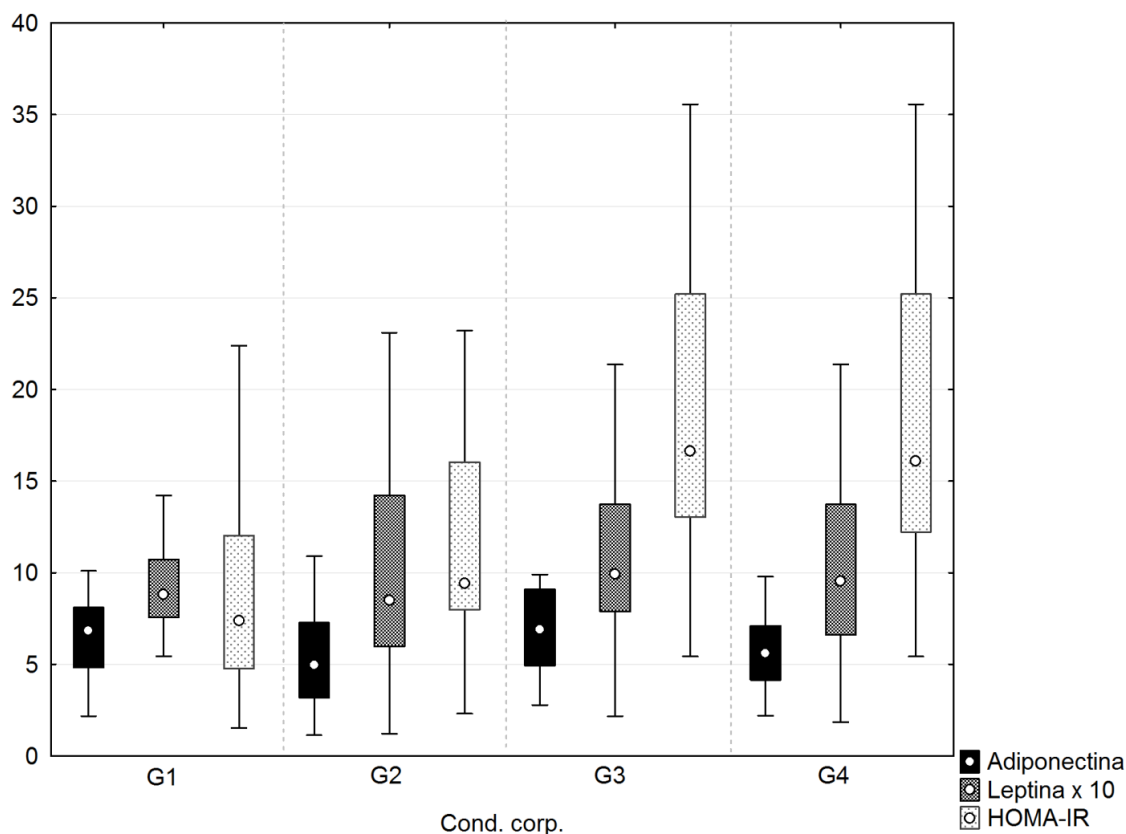
### Resultados

Na Figura 1 e 2 são apresentados os resultados, através de gráficos box plot. Cães classificados como obesos (G3) ou com DMRO (G4) apresentaram maior %GC, triglicerídes, glicemia, insulina e HOMA-IR. Cães com DMRO (G4) apresentaram maior PAS em comparação com os cães classificados como obesos (G3), sobrepesos (G2) ou com peso ideal (G1) (Figura 1 e 2).



**Figura 1. Gráfico de HOMA-B, glicemia, colesterol, triglicérides, PAS e insulina de cães do grupo G1, G2, G3 e G4.**

Nota<sup>a</sup>: Cond. Corp.= condição corporal, HOMA-B= modelo de avaliação da homeostase para função das células B Trig. = triglicérides, PAS=pressão arterial sistólica



**Figura 2. Gráfico das variáveis adiponectina, leptina e HOMA-IR de cães dos grupos G1, G2, G3 e G4.**

*Nota<sup>b</sup>:* Cond.Corp.= condição corporal, HOMA-IR= modelo de avaliação da homeostase para resistência insulínica.

Na tabela 1 está apresentada a incidência da ocorrência da HAS, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hiperinsulinemia, aumento dos índices HOMA-IR e HOMA-B, hiperleptinemia e hipoadiponectinemia em cães dos grupos G1, G2, G3 e G4. A frequência da HAS aumentou com o aumento da CC e %GC, bem como a hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hiperinsulinemia.

**Tabela 1. Incidência (%) das variáveis estudadas em G1, G2, G3 e G4.**

	G1	G2	G3	G4
HAS (%)	26	48,1	50	81,8
HAS (%) risco severo de LOA	13	25,92	19,2	36,36
Hipertrigliceridemia (%)	0	3,7	26,9	31,8
Hipercolesterolemia (%)	4,34	7,4	23	31,8
Hiperglicemia (%)	39,1	59,2	84,6	95,45
Hiperinsulinemia (%)	13,04	14,8	34,6	36,36
Aumento de HOMA-IR (%)	13,04	18,5	42,3	36,36
Aumento de HOMA-B (%)	8,69	14,8	15,38	18,18
Hiperleptinemia (%)	8,69	7,4	15,38	9,09
Hipoadiponecnemia (%)	17,3	33,3	11,5	22,7

Nota<sup>c</sup>: HAS= hipertensão arterial sistólica, HOMA-IR= modelo de avaliação da homeostase para IR, HOMA-B= modelo de avaliação da homeostase para função das células B, DMRO= disfunção metabólica relacionada à obesidade canina.

As adipocinas não apresentaram correlação significativa com nenhuma variável estudada.

Dentre os 76 cães estudados, 53 (69,7%) apresentaram sobrepeso ou obesidade e 22 (28,9%) enquadraram-se nos critérios de inclusão com DMRO. Considerando-se apenas a população acima do peso (53), foram considerados portadores de DMRO 22 (41,5%). Do total de animais em DMRO, seis (27,2%) apresentavam sobrepeso e 16 (72,8%) eram obesos. Do total de 22 cães em DMRO, 18 (81,8%) apresentaram PAS superior a 160mmHg. A ocorrência da DMRO não diferiu entre cães com leptina ( $p=0,52$ ) e adiponectina ( $p=0,36$ ) acima ou abaixo do valor de referência. Dessa forma, o fato das adipocinas estarem acima ou baixo do valor de referência não está relacionado com a ocorrência da DMRO. Por outro lado, a ocorrência da hiperinsulinemia foi maior nos cães com DMRO ( $p=0,0303$ ), ou seja, há maior probabilidade de um cão apresentar hiperinsulinemia se ele for do grupo DMRO.

### **Discussão**

A frequência de DMRO encontrada no presente estudo é semelhante à observada por Tvarijonaviciute *et al.* (2012a) (20%)[19], Piendetosi *et al.* (2016)[27] (10%) e Cardoso *et al* (2016) (22,87%)[28]. Cardoso *et al* (2016)[28] verificaram que do total de cães em DMRO, 45,2 e 54,8% tinham sobrepeso ou eram obesos, respectivamente. Esses achados, juntamente ao presente estudo, demonstram que cães obesos apresentam maior chance de desenvolver DMRO que cães em sobrepeso (Cardoso *et al.*, 2016)[28].

Não foi observada diferença estatística dos valores de PAS entre os grupos. No entanto, a frequência de HAS aumentou com o ganho de peso. Esses achados assemelham-se aos encontrados por Jericó *et al.* (2006)[29] e Santos *et al.* (2014)[30] que detectaram 45% e 70%, respectivamente, de HAS nos cães obesos. Por outro lado, Pérez-Sanches *et al.* (2015)[26] detectaram a mesma frequência de HAS nos grupos obeso e com peso ideal. Pérez-Sanches *et al.* (2015)[26] não descartaram outras afecções, além da obesidade, que justificassem HAS nos seus animais, e possivelmente por isso, não constataram diferença da frequência de HAS entre os grupos. Ressalta-se que não descartar possíveis causas de HAS pode prejudicar a interpretação deste achado frente à CC dos animais.

Já no G4, a PAS apresentou diferença estatística em relação aos demais grupos e 81,8% dos cães em DMRO estavam hipertensos, semelhante ao descrito por Piendetosi *et al.* (2016)[27]. Portanto, segundo esses achados os cães com DMRO apresentam disfunções metabólicas que os predispõem ao desenvolvimento de HAS, diferentemente de cães obesos não classificados com DMRO.

Jung *et al.* (2014)[31] concluíram que a hipoadiponectinemia aumenta o fator de risco para o desenvolvimento de HAS no humano. Acredita-se que no cão, outros mecanismos estejam envolvidos, como alterações nos níveis de outras adipocinas, de citocinas inflamatórias, adiposidade no tecido cardíaco e desequilíbrio na ativação de sistema simpático e/ou renina-angiotensina-aldosterona (Piendetosi *et al.*, 2016)[27]. Como neste experimento a associação entre insulina e adiponectina com HAS foi fraca, concordamos que possa haver outros fatores para o aumento da HAS, assim como sugerido na literatura.

Melhman *et al.* (2013) e Pereira Neto *et al.* (2010)[32,33] verificaram que os valores de PAS foram mais altos nos cães obesos que nos magros, embora estivessem dentro da faixa de normalidade. Isso também foi verificado nesse trabalho, sugerindo que o acúmulo e o tempo de adiposidade podem influenciar nos valores de PAS.

É possível que não tenhamos detectado diferença estatística entre os valores de PAS entre G1, G2 e G3 pelo fato de ter sido um estudo envolvendo apenas animais com obesidade espontânea. Infere-se que a velocidade de ganho de peso e tipo de dieta possa influenciar na ocorrência da HAS no cão. Pérez-Sanches *et al.* (2015)[26], por outro lado, não consideram a obesidade como fator de risco para o desenvolvimento da HAS, acreditando que sempre há associação de outras doenças. No atual estudo, outras comorbidades que justificassem HAS foram descartadas.

A incidência de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia aumentou com o ganho de peso. Esses dados sugerem que cães obesos e em DMRO apresentam maior risco de desenvolver hiperlipidemia. Corroborando com nossos dados, Jericó *et al.* (2009)[34] encontraram valores maiores de triglicérides e colesterol em cães obesos. Já Brunetto *et al.* (2011)[35]

detectaram maior incidência de hipercolesterolemia (52,3%) que de hipertrigliceridemia (33,3%) em cães obesos. De maneira geral, cães obesos apresentam aumento dos níveis séricos de triglicérides e colesterol, quando comparado a cães com CC adequada, e tendem a ter redução desses valores após instituição de dieta com restrição calórica (Tvarijonaviciute *et al.*, 2012a; Jeusette *et al.*, 2005; Yamka *et al.*, 2006; German *et al.*, 2009; Tribuddharatana *et al.*, 2011; Tvarijonaviciute *et al.*, 2012b; Verkest *et al.*, 2012a; b)[19,36-42].

Nesse estudo, os valores de triglicérides maiores em cães com sobrepeso e obesos são semelhantes aos descritos em outras pesquisas (Park *et al.*, 2014; Piendetosi *et al.*, 2016, Respondek *et al.*, 2008; Peña *et al.*, 2008; Serisier *et al.*, 2008, , Söder *et al.*, 2016) [13,27,43-46]. Assim como no estudo atual, Piendetosi *et al.* (2016) [27] encontraram hipertrigliceridemia mais importante nos cães classificados com DMRO quando comparado aos obesos sem DMRO. Infere-se, portanto, que a DMRO pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de hiperlipidemia. A partir daí, sugere-se que cães em DMRO apresentam predileção maior ao desenvolvimento de disfunções metabólicas relacionadas ao metabolismo da gordura que cães obesos. Não se sabe o mecanismo envolvido, mas acredita-se que fatores genéticos, distribuição da gordura, desequilíbrio da dieta e sedentarismo estejam associados. Sugere-se que quanto maior a %GC maior a frequência e gravidade da hiperlipidemia.

No presente trabalho identificaram-se valores maiores de glicemia, insulina e HOMA-IR no G3 e no G4, o que sugere que cães obesos desenvolvem RI. Especula-se que a obesidade em cães traz alterações metabólicas na homeostase glicêmica e sensibilidade dos tecidos periféricos à ação da insulina, necessitando a secreção de maior quantidade de insulina para manutenção da glicemia nos valores normais ou no limite superior (Verkest *et al.*, 2011b; Jeusette *et al.*, 2005; German *et al.*, 2009; Verkest *et al.*, 2012a; Verkest *et al.*, 2012a; Gayet *et al.*, 2004)[17,36,38,41,44,47].

Igualmente ao presente estudo, outros demonstraram que cães obesos tendem a ter concentrações maiores de glicemia (Tvarijonaviciute *et al.*, 2012a; Piendetosi *et al.*, 2016; Cardoso *et al.*, 2016; Tribuddharatana *et al.*, 2011; Verkest *et al.*, 2012a; Peña *et al.*, 2008; Gayet *et al.*, 2004; Kawasumi *et al.*, 2012; Adolphe *et al.*, 2014; De Marchi *et al.*, 2016) [19,27,28,39, 41, 44,47-50]. Verkest *et al.* (2011b), Jeusette *et al.* (2005), Serisier *et al.* (2008) e Faria *et al.* (2005) [17,36,45,51] não encontraram valores de glicemia maiores em cães obesos, quando comparados a cães idosos ou adultos magros. Porém, apesar da normoglicemia, Verkest *et al.* (2011b), Jeusette *et al.* (2005), Serisier *et al.* (2008) [17,36,45] detectaram hiperinsulinemia. Kim *et al.* (2003)[52] encontraram achados semelhantes de hiperinsulinemia com normoglicemia após submeterem animais a dieta gordurosa e ganho de peso.

Ressalta-se que a maior parte dos estudos que não constatou hiperglicemia em cães obesos trabalhou com glicosímetro portátil ou com obesidade induzida pelo uso de dietas altamente energéticas. Entende-se que o uso de glicosímetro deve ser associado à dosagem de glicose laboratorial. Percebe-se

que cães espontaneamente obesos manifestam mais alterações nos valores de glicose que os experimentais, possivelmente pelo tempo de adiposidade, nível de sedentarismo e tipo de dieta. Nota-se que geralmente, cães de proprietários são alimentados com diversos petiscos. Achados semelhantes de aumento de HOMA-IR nos obesos foram descritos por Respondek *et al.* (2008) e Serisier *et al.* (2008)[43,45], demonstrando ocorrência de RI.

Quanto à mensuração das adipocinas, sabe-se que há variação conforme a marca dos kits e técnicas utilizadas. Além disso, especula-se sobre alterações relacionadas ao tempo de armazenamento das amostras e tubo coletado. Há diferenças também na sensibilidade dos ensaios para diversas formas de adiponectina existentes. No presente trabalho foram utilizados kits comerciais específicos já empregados anteriormente (Park *et al.*, 2014; German *et al.*, 2009; Adolphe *et al.*, 2014; Wakshlag *et al.*, 2011)[13,38,49,53]. Além do que o tempo de armazenamento das amostras foi inferior ao preconizado pelo fabricante. Não foram observadas diferenças nas concentrações de leptina e adiponectina entre os grupos, bem como as adipocinas não apresentaram correlação com nenhuma variável. A constância nos níveis de adiponectina são semelhantes aos descritos por German *et al.* (2009)[38].

Semelhantemente ao presente estudo Verkest *et al.* (2011a) e Wakshlag *et al.* (2011)[16,53] não observaram alterações nos níveis de adiponectina em cães devido ao ganho de peso. German *et al.* (2009) e Wakshlag *et al.* (2011)[38,53] utilizaram o mesmo kit que usamos para mensuração da adiponectina total e analisaram apenas cães de proprietários. Esses dados sugerem que cães, diferentemente de humanos, não apresentam variação nas concentrações de adiponectina.

Porém, outros observaram a ocorrência de redução dos valores dessa adipocina na obesidade canina ou então aumento de seus níveis nos obesos após a perda de peso (Park *et al.*, 2014; Tvarijonavičute *et al.*, 2012a; Piendetosi *et al.*, 2016; Tvarijonavičute *et al.*, 2012b; Adolphe *et al.*, 2014; Ishioka *et al.*, 2006; Gayet *et al.*, 2007) [13,19,27,40,49,54,55]. Nota-se que a maioria desses estudos, foi realizada com cães com obesidade experimentalmente induzida com dietas altamente energéticas e as mensurações realizadas por kits humanos.

Em humanos, acredita-se que o desenvolvimento de distúrbios secundários à obesidade está diretamente relacionado à hipoadiponectinemia (Tvarijonavičute *et al.*, 2012a; Brons *et al.*, 2009; Ricci e Bevilacqua, 2012; Cao, 2014)[19,56-58]. Na população estudada não se observou alterações nos níveis das adipocinas, e provavelmente isso seja um fator de proteção no desenvolvimento da SM como ocorre em outras espécies. Isso reforça as hipóteses de Verkest (2014)[18], na qual, os cães obesos, apesar de desenvolverem RI, são resistentes ao desenvolvimento de DM, semelhante ao tipo 2 de humanos, por meio de mecanismos compensatórios que impedem as mudanças nos níveis de adiponectina e até mesmo leptina, conforme o ocorrido na população deste estudo.

Várias pesquisas constataram a ocorrência de hiperleptinemia em cães obesos (Park *et al.*, 2014; Piendetosi *et al.*, 2016; Jeusette *et al.*, 2005; Yamka *et al.*, 2006; Söder *et al.*, 2016; Gayet *et al.*, 2007; Ishioka *et al.*, 2002; Ishioka *et al.*, 2007)[13,27,36,37,46,49,55,59,60]. Conforme explicado acima, a interpretação desses achados deve ser criteriosa. Nesse estudo não encontramos variações dos níveis de leptina. German *et al.* (2009)[38] utilizaram os mesmos kits do presente estudo, porém verificaram valores abaixo do limiar de detecção. Assim como nesse trabalho, Müller *et al.* (2014)[61] também não encontraram correlação entre adiposidade e concentrações de leptina sobre os níveis de insulina e RI.

Justifica-se a constância dos níveis das adipocinas entre os diferentes grupos pelo fato de que este foi um estudo clínico, ou seja, todos os animais inclusos eram de proprietários e em nenhum deles a obesidade foi induzida, o que significa que não é possível definir a dieta e delimitar o tempo que cada indivíduo encontrava-se em sobrepeso ou obeso. Portanto, outra chave para diferenciar as alterações nos níveis de adipocinas e até mesmo o desenvolvimento de distúrbios metabólicos em cães com aumento de GC é a definição da dieta e do período de sobrepeso ou obesidade, bem como a realização de estudos longitudinais. Além disso, enfatiza-se a distinção da obesidade induzida velozmente daquela na qual o ganho de peso é lento ao longo dos anos, visto que os distúrbios causados podem ser diferentes. Os ensaios utilizados no trabalho foram os preconizados na literatura e espécie-específicos e por isso, não acreditamos que tenham influenciado o resultado.

As adipocinas não se relacionaram com a ocorrência da DMRO, diferentemente do que foi observado por Tvarijonaviciute *et al.* (2012a) e Piendetosi *et al.* (2016) [19,27]., que verificaram que a hipoadiponectina teve relação com a ocorrência da DMRO.

Cães parecem manter níveis de adiponectina mais altos que humanos (Wakshlag *et al.*, 2011)[53] e isso sugere ser um fator de proteção ao cão, evitando o desenvolvimento de DM 2. A hiperinsulinemia foi maior nos cães com DMRO, e esse achado corrobora com trabalhos que também constataram essa relação (Tvarijonaviciute *et al.*, 2012a; Piendetosi *et al.*, 2016) [19,27]. Com base no exposto, parece haver diferença em relação ao desenvolvimento de distúrbios metabólicos entre os pacientes em sobrepeso ou obesos portadores da DMRO, porém os mecanismos envolvidos e a clara importância clínica ainda são incertos e carecem de mais investigações.

### **Conclusão**

A partir do presente trabalho, concluiu-se que cães obesos e com DMRO apresentaram valores maiores de porcentagem de gordura corporal, triglicérides, glicemia, insulina, PAS e HOMA-IR quando comparados a cães com peso ideal e em sobrepeso. Assim, foi possível detectar que cães obesos e portadores de DMRO desenvolvem resistência insulínica e que a probabilidade de um cão apresentar hiperinsulinemia é maior se ele for

portador de DMRO. Porém, não foi detectada correlação das adipocinas com as outras variáveis estudadas.

Os achados do presente trabalho são extremamente relevantes, pois demonstraram que cães obesos e em DMRO desenvolvem RI e disfunções no metabolismo da gordura, embora não apresentem alterações nos níveis de adipocinas.

### **Lista de Abreviações**

% - por cento

%GC – porcentagem de gordura corporal

CC – condição corporal

DM – Diabetes mellitus

DM 2 – Diabetes mellitus tipo 2

DMRO –Disfunção metabólica relacionada à obesidade canina

ECC- escala de condição corporal

ELISA – ensaio de imunoabsorção enzimática

GC – gordura corporal

HAS – hipertensão arterial sistêmica

PAS – pressão arterial sistólica

RI – resistência insulínica

SM – Síndrome metabólica

### **Aprovação do Comitê de Ética e Termo de Consentimento**

O presente trabalho foi submetido à Comissão de Ética no Uso de Animais da FMVZ UNESP, aprovado sob o protocolo de número 107/2014-CEUA.

Todos os proprietários assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido autorizando a coleta de materiais e utilização dos dados em publicações.

### **Disponibilidade de dados e materiais**

Os dados que suportam os resultados relatados nesse artigo podem ser encontrados nos seguinte link:

<https://www.dropbox.com/sh/kc3engvxq7vjcle/AAAmQI9wykfMkKtimxPwLhHPa?dl=0>

### **Interesses Conflitantes**

Os autores declaram que não têm interesses conflitantes.

### **Financiamento**

Fundação Araucária (Projeto 931/2013) atuou sobre o financiamento de kits para a dosagem de adipocinas

CNPq e CAPES atuaram sobre auxílio em bolsas para os autores.

### **Contribuição dos Autores**

De Marchi, P. N. atuou na execução da fase experimental e redação do manuscrito.

Machado, L. H. A. atuou na interpretação dos resultados e orientação.

Holsback, L. atuou na análise laboratorial.

Ragazzi, J. C. atuou na execução da fase experimental.

Zacarias Junior, A. atuou na coordenação.

Cardoso, M. J. L atuou na coordenação.

Fagnani, R. atuou na estatística.

Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

### **Agradecimentos/Acknowledgements**

À Fundação Araucária, CNPq e CAPES pelo financiamento da pesquisa.

### **Notas**

<sup>a</sup>: Cond. Corp.= condição corporal, HOMA-B= modelo de avaliação da homeostase para função das células B Trig. = triglicérides, PAS=pressão arterial sistólica. <sup>b</sup>: Cond.Corp.= condição corporal, HOMA-IR= modelo de avaliação da homeostase para resistência insulínica. <sup>c</sup>: HAS= hipertensão arterial sistólica, HOMA-IR= modelo de avaliação da homeostase para IR, HOMA-B= modelo de avaliação da homeostase para função das células B, DMRO= disfunção metabólica relacionada à obesidade canina.

## Referências

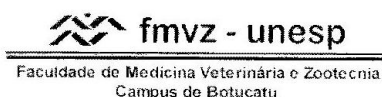
1. Courcier EA, Thomson R, Mellor DJ, Yam PS. An epidemiological study of environmental factor associated with canine obesity. *J Small Anim Pract.* 2010; 51: 362-367.
2. Corbee RJ. Obesity in show dogs. *J Anim Physiol an N.* 2013; 97:904-910.
3. Laflamme DP. Challenges with weight-reduction studies. *Comp Cont Educ Pract.* 2001; 23: 45-50.
4. Gossellin J, Wren JA, Sunderland SJ. Canine obesity-an overview. *J Vet Pharmacol Ther.* 2007; 30: 1-10.
5. German AJ. The growing problem of obesity in dogs and cats. *J Nutr.* 2006; 136: 1940S-1946S.
6. Zoran DL. Obesity in Dogs and Cats: A Metabolic and Endocrine Disorder. *Vet Clin N Am-Small.* 2010; 40: 221-239.
7. Radin MJ, Sharkey LC, Holycross BJ. Adipokines: a review of biological and analytical principles and an update in dogs, cats, and horses. *Vet Clin Path.* 2009; 38: 136-156.
8. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart J, James PT, Loria CM, Smith SC. Harmonizing the metabolic syndrome A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009; 120: 1640-1645.
9. Vasques AC, Rosado LEFPL, Alfenas RCG, Geloneze B. Análise crítica do uso dos índices de homeostasis model assessment (HOMA) na avaliação da resistência à insulina e capacidade funcional das células- $\beta$  pancreáticas. *Arq Bras Endocrinol.* 2008; 52 (1): 32-39.
10. Luna RL. Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88 (5): e124-e126.
11. Toth PP, HENriksson KM, Palmer MK. Metabolic syndrome and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) goal attainment in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (2003-2012). In: *Anais do NATIONAL LIPID ASSOCIATION SCIENTIFIC SESSIONS; 2016; New Orleans: Painel; 2016.*
12. Fujiwara M, Sato T, Tazaki H, Yamamoto I, Kawasumi K, Arai T. Changes in plasma fatty acid composition in hyperlipidemia dogs. *Asian J Anim Vet Adv.* 2013; 8(4): 639-646.
13. Park H, Lee S, Oh J, SEO K, Song K. Leptin, adiponectin and serotonin levels in lean and obese dogs. *BMC Vet Res.* 2014; 10 (113):1-8.
14. Hoenig M, Thomaseth K, Waldron M, Ferguson DC. Insulin sensitivity, fat distribution, and adipocytokine response to different diets in lean and obese cats before and after weight loss. *Am J Physiol-Reg I.* 2007; 292: R227-R234.
15. Brow S, Atkins C, Bagley R, Carr A, Cowgill L, Davidson M, Egnor B, Elliott J, Henik R, Labato M, Littman M, Polzin D, Ross L, Snyder P, Stepien R. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Intern Med.* 2007; 21:542-558.
16. Verkest KR, Rand JS, Fleeman LM, Morton JM, Richards AA, Rose FJ, Whitehead JP. Distinct adiponectin profiles might contribute to differences in susceptibility to type 2 diabetes in dogs and humans. *Domest Anim Endocrin.* 2011a; 4:67-73.
17. Verkest KR, Fleeman LM, Morton JM., Ishioka K, Rand JS. Compensation for obesity-induced insulin resistance in dogs: assessment of the effects of leptin, adiponectin, and glucagon-like peptide-1 using path analysis. *Domest Anim Endocrin.* 2011b; 41:24-34.
18. Verkest KR. Is the metabolic syndrome a useful clinical concept in dogs? A review of the evidence. *Vet J.* 2014; 199:24-30.

19. Tvarijonaviciute A, Cerón JJ, Holden SL, Cuthbertson DJ, Biourge V, Morris PJ, German AJ. Obesity-related metabolic dysfunction in dogs: a comparison with human metabolic syndrome. *BMC Vet Res.* 2012a; 8(147):1-8.
20. Laflamme DP. Development and validation of a body condition score system for dogs. *Canine Pract.* 1997; 22: 10-15.
21. Burkholder WJ, Toll PW. Obesity. In: Hand MS, Tatcher CD, REMILLARD RL, Roudebusch P. *Small Anim Clinical Nutrition.* 4<sup>a</sup> ed. Topeka: Mark Morris Institute; 2000, p. 401-430
22. Behrend EN, Kooistra RN, Nelson CE, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC. Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM consensus statement (small animal). *J Vet Intern Med.* 2013; 27: 1-13.
23. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28: 412-419.
24. Henik RA, Dolson MK, Wenholz LJ. How to obtain a blood pressure measurement. *Clin tech small an P.* 2005; 20: 144-150.
25. Henik RA, Brown S. Electrocardiography. In: Oyama MA, Sleeper MM, Smith FWK, Tilley LP. *Manual of canine and feline cardiology.* 4.ed. Missouri: Saunders Elsevier; 2008. p. 277-286.
26. Pérez-Sánchez AP, Del-Angel-Caraza J, Quijano-Hernández IA, Barbosa-Meireles MA. Obesity-hypertension and its relation to other diseases in dogs. *Vet Res Commun.* 2015; 39:45-51.
27. Piendetosi D, DI Loria A, Guccione J, De Rosa A, Fabbri S, Cortese L, Carta S, Ciaramella P. Serum biochemistry profile, inflammatory cytokines, adipokines and cardiovascular findings in obese dogs. *Vet J.* Forthcoming 2016.
28. Cardoso, M.J.L.; Fagnani, R.; Cavalcante, C.Z.; Zanutto, M. S.; Zacarias-Júnior, A.; Melussi, M.; Calesso, J.R.; Costa, H.P.; Hashizume, E.Y. Blood pressure, serum glucose, cholesterol and triglycerides in dogs with different body scores. *MVZ Cordoba.* Forthcoming 2016.
29. Jericó MM, Silva MBFP, Machado FL A. Avaliação cardiovascular em cães obesos: mensuração da pressão arterial e achados eletrocardiográficos. *Clin Vet.* 2006; 61:66-72.
30. Santos EZ, Ferreira KC, Sewastjanow L, Catanozi S, Nunes VS, Jericó MM. Avaliação dos parâmetros metabólicos (colesterol, triglicérides, e glicemia), e pressão arterial sistólica em cães obesos: antes e após 30 dias de restrição calórica. In: 35<sup>o</sup> Congresso Brasileiro da ANCLIVEPA, 2014. Belo Horizonte. Anais do 35<sup>o</sup> Congresso Brasileiro da Associação Nacional de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais. Belo Horizonte: ANCLIVEPA, 2014, p. 0323-0325.
31. Jung DH, Kim JY, Kim JK, Koh SB, Park JK, Ahn SV. Relative contribution of obesity and serum adiponectin to the development of hypertension. *Diabetes Res Clin Pr.* 2014; 103:51-56.
32. Melhman E, Bright JM, Jeckel K, Porsche C, Veeramachaneni DNR, Frye M. Echocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy in obese dogs. *J Vet Intern Med.* 2013; 27: 62-68.
33. Pereira Neto GBP, Brunetto MA, Sousa MG, Carciofi AC, Camacho AA. Effects of weight loss on the cardiac parameters of obese dogs. *Pesquisa Vet Brasil.* 2010; 30(2):167-171.
34. Jericó MM, DE Chiquito FC, Kajihara K, Moreira MAB, Gonzales R, Machado FLAM, Nunes VS, Catanozi S, Nakandakare ER. Chromatographic analysis of lipid fractions in healthy dogs and dogs with obesity or hyperadrenocorticism. *J Vet Diagn Invest.* 2009; 21:203-207, 2009.
35. Brunetto MA, Nogueira S, Sá FC, Peixoto M, Vasconcellos RS, Ferraudo AJ, Carciofi AC. Correspondência entre obesidade e hiperlipidemia em cães. *Cienc Rural.* 2011; 41(2):266-271.

36. Jeusette IC, Lhoest ET, Istasse LP, Diez MO. Influence of obesity on plasma lipid and lipoprotein concentrations in dogs. *Am J Vet Res.* 2005; 66(1):81-86.
37. Yamka RM, Friesen KG, Frantz NZ. Identification of canine markers related to obesity and the effects of weight loss on the markers of interest. *J Appl Res Vet Med.* 2006; 4(4):282-292.
38. German AJ, Hervera M, Hunter L, Holden SL, Morris PJ, Biourge V, Trayhurn P. Improvement in insulin resistance and reduction in plasma inflammatory adipokines after weight loss in obese dogs. *Domest Anim Endocrin.* 2009;37:214-226.
39. Tribuddharatana T, Kongpiromchean Y, Sribhen K, Sribhen C. Biochemical alterations and their relationships with metabolic syndrome components in canine obesity. *Nat Sci.* 2011; 45:622-628.
40. Tvarijonaviciute A, Tecles F, Martínez-Subiela S, Cerón JJ. Effect of weight loss on inflammatory biomarkers in obese dogs. *Vet J.* 2012b; 193:570-572.
41. Verkest KR, Rand JS, Fleeman LM, Morton JM. Spontaneously obese dogs exhibit greater postprandial glucose, triglyceride, and insulin concentrations than lean dogs. *Domest Anim Endocrin.* 2012a; 42: 103-112.
42. Verkest K R, Fleeman LM, Morton JM, Groen SJ, Suchodolski JS, Steiner JM, Rand JS. Association of postprandial serum triglyceride concentration and serum canine pancreatic lipase immunoreactivity in overweight and obese dogs. *J Vet Intern Med.* 2012b; 26:46-53.
43. Respondek F, Swanson KS, Belsito KR, Vester BM, Wagner A, Istasse L, Diez M. Short-chains fructooligosaccharides influence insulin sensitivity and gene expression of fat tissue in obese dogs. *J Nutr.* 2008; 138:1712-1718.
44. Peña C, Suárez L, Bautista I, Montoya JÁ, Juste MC. Relationship between analytic values and canine obesity. *J Anim Physiol an N.* 2008; 92:324-325.
45. Serisier S, Leray V, Poudroux W, Magot T, Ouguerram K, Nguyen P. Effects of green tea on insulin sensitivity , lipid profile and expression of PPAR $\alpha$  e PPAS $\delta$  and their target genes in obese dogs. *Brit J Nutr.* 2008; 99:1208-1216.
46. Söder J, Wernersson S, Hagman R, Karlsson I, Malmlöf K, Höglund K. Metabolic and hormonal response to a feed-challenge test in lean and overweight dogs. *J Vet Intern Med.* 2016; 30:574-592.
47. Gayet C, Bailhache E, Dumon H, Martin L, Siliart B, Nguyen P. Insulin resistance and changes in plasma concentration of TNF $\alpha$ , IGF1, and NEFA in dogs during weight gain and obesity. *J Anim Physiol An N.* 2004; 88: 157-165.
48. Kawasumi K, Suzuki T, Fujiwara M, Mori N. New criteria of hyperlipidemia with insulin resistance in dogs. *Journal Anim Vet Adv.* 2012; 11(21):3950-3952.
49. Adolphe JL, Silver TI, Childs H, Drew MD, Weber LP. Short-term obesity results in detrimental metabolic and cardiovascular changes that may not be reversed with weight loss in an obese dog model. *Brit J Nutr.* 2014; 112:647-656.
50. De Marchi PN, Cardoso JML, Fagnani R, Calesso J, Melussi M, Machado LHA. Avaliação dos parâmetros metabólicos de cães obesos submetidos à dieta com restrição calórica. *Arch Vet Sci.* Forthcoming 2016.
51. Faria PF, Araújo DF, Soto-Blanco B. Glicemia em cães obesos e senis. *Acta Sci Vet.* 2005; 33(1):47-50.
52. Kim SP, Ellmerer M, Van Citters GW, Bergman RN. Primacy of hepatic insulin resistance in the development of the metabolic syndrome induced by an isocaloric moderate-fat diet in the dog. *Diabetes.* 2003; 52: 2453- 2460.
53. Wakshlag JJ, Struble AM, Levine CB, Bushey JJ, Laflamme DP, Long GM. The effects of weight loss on adipokines and markers of inflammation in dogs. *Brit J Nutr.* 2011; 106: S11-S14.
54. Ishioka K, Omachi A, Sagawa M, Shibata H, Honjoh T, Kimura K, Saito M. Canine adiponectin: cDNA structure, mRNA expression in adipose tissues and reduced plasma levels in obesity. *Res Vet Sci.* 2006; 80:127-132.

55. Gayet C, Leray V, Saito M, Siliart B, Nguyen P. The effects of obesity-associated insulin resistance on mRNA expression of peroxisome proliferator-activated receptor- $\delta$  target genes, in dogs. *Brit J Nutr.* 2007; 98: 497-503.
56. Brons C, Jensen CB, Storgaard H, Hiscock NJ, White A, Appel JS, Jacobsen S, Nilsson EM, Larsen CM, Astrup A, Quistorff B, Vaag A. Impact of short term high-fat feeding on glucose and insulin metabolism in young healthy man. *J Physiol.* 2009; 587(10):2387-2397.
57. Ricci R, Bevilacqua F. The potential role of leptin and adiponectin in obesity: A comparative review. *Vet J.* 2012; 191:292-298.
58. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol.* 2014; 220(2):T47-T59.
59. Ishioka K, Soliman MM, Sagawa F, Nakadomo F, Shibata H, Honjoh T, Hashimoto A, Kitamura H, Kimura K, Saito M. Experimental and clinical studies on plasma leptin in obese dogs. *J Vet Med Sci.* 2002; 64(4):349-353.
60. Ishioka K, Hosoya H, Kitagawa H, Shibata H, Honjoh T, Kimura K, Saito M. Plasma leptin concentration in dogs: Effects of body condition score, age, gender and breeds. *Res Vet Sci.* 2007; 82:11-15.
61. Müller L, Kollár E, Balogh L, Pöstényi Z, Márián T, Garai I, Trencsényi G, Thuróczy J. Body fat distribution and metabolic consequences – examination opportunities in dogs. *Acta Vet Hung.* 2014; 62(2):169-179.

## Anexo 1 –



## A T E S T A D O

**Atesto** que o Projeto de Pesquisa "Dosagem de glicemia, insulina, leptina e adiponectina em cães com escore corporal adequado e acima do ideal: detecção de resistência insulínica na obesidade canina" **Protocolo CEUA 107/2014**, aprovado em 08/08/2014, a ser conduzido por **Paula Nassa de Marchi**, orientador Prof. Luiz Henrique de Araújo Machado, para fins de pesquisa científica; teve o título alterado para: "Perfil metabólico e de adipocinas em cães com sobrepeso e obesos", e encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal – CONCEA.

<b>Vigência do projeto</b>	01/07/2014 a 31/06/2016
<b>Espécie/Linhagem</b>	Canina/ <i>Canis Familiaris</i>
<b>Nº de animais</b>	76
<b>Peso/Idade</b>	25 kg/Variável
<b>Sexo</b>	Variável
<b>Origem</b>	Proprietários

**Botucatu, 18 de agosto de 2016**

**Prof.ª Ass. Dr.ª. Ibiara Correia de Lima Almeida Paz**

Presidente da CEUA da FMVZ, UNESP - Campus de Botucatu

**Anexo 2 –****Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Declaro para os devidos fins que estou ciente e autorizo a realização do Projeto de Pesquisa intitulado “Perfil metabólico e de adipocinas em cães com sobrepeso e obesos”, de responsabilidade de Paula Nassar De Marchi.

Descrição detalhada dos procedimentos, em linguagem não científica: Aferição de pressão arterial sistólica, coleta de sangue e urina no período da manhã, medição morfométricas por meio de fita métrica, aplicação IV de dexametasona em baixa dose (0,01mg/kg), coleta de sangue 8 horas após aplicação da dexametasona.

Nome do animal ou Número de animais de produção: \_\_\_\_\_

NOME DO

RESPONSÁVEL: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_ Data: \_\_/ \_\_/ \_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_