

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

DANIEL COMETTI BORLINI

**AVALIAÇÃO CARDÍACA E METABÓLICA DE GATOS
OBESOS**

ALEGRE – ES

2013

DANIEL COMETTI BORLINI

**AVALIAÇÃO CARDÍACA E METABÓLICA DE GATOS
OBESOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do Título de **Mestre em Ciências Veterinárias**, linha de pesquisa em Diagnóstico e Terapêutica das Enfermidades Clínico-cirúrgicas.
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Karina Preising Aptekmann.

ALEGRE – ES

2013

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Setorial de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

B735a Borlini, Daniel Cometti, 1987-
Avaliação cardíaca e metabólica de gatos obesos / Daniel Cometti
Borlini. – 2013.
60 f. : il.

Orientadora: Karina Preising Aptekmann.
Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Universidade Federal
do Espírito Santo, Centro de Ciências Agrárias.

1. Felídeo. 2. Hipertensão. 3. Obesidade. 4. Diabetes. 5. Resistência à
insulina. 6. Distúrbios do metabolismo. I. Aptekmann, Karina Preising. II.
Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências Agrárias. III.
Título.

CDU: 619

DANIEL COMETTI BORLINI

AVALIAÇÃO CARDÍACA E METABÓLICA DE GATOS OBESOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências Veterinárias, linha de pesquisa em Diagnóstico e Terapêutica das Enfermidades Clínico-cirúrgicas.

Aprovada em 04 de abril de 2013.

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof^a. Dr^a. Karina Preising Aptekmann
Universidade Federal do Espírito Santo
Orientadora

Prof. Dr. Fabiano Séllos Costa
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Tatiana Champion
Universidade Vila Velha

DEDICATÓRIA

Aos pilares de minha vida Júnior, Lera e Victor.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha orientadora Karina Preising, por ter me acolhido e me conduzido nessa grande empreitada, meus sinceros agradecimentos pela orientação e por me guiar pelos caminhos difíceis;

Aos meus pais Júnior e Lera, e meu irmão Victor, por estarem sempre presentes em minha vida e serem acima de tudo meus amigos;

À minha querida amiga Madalena Capucho, a quem não tenho palavras suficientes para agradecer por tudo que fez durante esses anos;

Aos meus amigos Daniel Capucho, Lima Deleon, Felipe Pianna, Gustavo Martins e Maycon Patrício que me mostraram que nossas amizades podem se manter vivas mesmo com a distância;

À minha namorada Úrsula, que me apoiou e me deu motivação em momentos fundamentais;

Ao meu amigo Paulo Sérgio pela ajuda, conselhos e por sua inestimável amizade;

Ao meu grande Mestre e amigo Gilberto Silveira, por me mostrar que precisamos treinar tanto o corpo como a mente;

Aos alunos da graduação que me prestaram grande ajuda com os exames e manipulação dos animais;

Aos proprietários dos gatos utilizados no experimento, que sempre me receberam bem;

Muito obrigado a todos.

“o sofrimento é passageiro, desistir é para sempre”

Lance Armstrong.

RESUMO

A obesidade é um problema global crescente em cães e gatos e está ligada ao surgimento ou agravamento de alterações metabólicas e cardiovasculares. A associação de algumas dessas alterações pode desencadear o surgimento de uma síndrome denominada Síndrome Metabólica (SM), que representa um conjunto de fatores de risco com origem metabólica que podem promover o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2. Objetivou-se com este estudo avaliar a influência da obesidade no metabolismo e sua relação com o desenvolvimento de alterações cardiovasculares em gatos obesos. Foram utilizados oito gatos adultos, obesos há mais de um ano, com peso médio de $6,4 \pm 0,8$ kg. Os animais foram avaliados por meio de dosagens séricas de glicose, triglicérides, colesterol total e frações. A avaliação cardiovascular foi realizada por meio da eletrocardiografia, ecocardiografia, aferição da pressão arterial sistólica sistêmica (PASS) e dosagem de troponina I cardíaca (cTnI). Observaram-se alterações compatíveis com síndrome metabólica em 37,5% dos animais ($n = 3$), quatro gatos apresentaram níveis de glicose em jejum maiores que o limite superior de normalidade e um animal apresentou dislipidemia. Ao exame eletrocardiográfico e ecocardiográfico dos gatos, as seguintes alterações foram observadas: aumento da duração da onda P ($n = 3$), aumento do tempo do complexo QRS ($n = 2$) e aumento dos valores da espessura da parede livre em diástole (PLVEd) ($n = 6$). Verificou-se aumento de PASS em um animal, sendo classificada como hipertensão leve (152 mmHg). O nível de cTnI em um gato foi maior que o limite de normalidade (0,35 ng/mL). Com base neste estudo, evidencia-se que é possível o desenvolvimento de SM em gatos obesos, com consequências cardiovasculares, necessitando de mais estudos para confirmação.

Palavras-chave: Dislipidemia. diabetes. hipertensão. obesidade

ABSTRACT

Obesity is a growing global problem in dogs and cats and can lead to the appearance or worsening of metabolic and cardiovascular changes. Association of some of these changes may develop a syndrome called metabolic syndrome (MS), that represents risk factors with metabolic origin that can promote the development of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. The aim of this study was to evaluate the influence of obesity on metabolism and its relationship to the development of cardiovascular alterations in obese cats. Eight adult cats were used, obese for more than a year, with an average body weight of 6.4 ± 0.8 kg. Animals were assessed by serum glucose, triglycerides and total cholesterol. The cardiovascular evaluation was performed using electrocardiography, echocardiography, measurement of systolic blood pressure and serum cardiac troponin I. It was found changes consistent with the metabolic syndrome in 37.5% of animals (n = 3), four cats had levels of fasting glucose greater than the upper limit and one animal had dyslipidemia. Electrocardiographic and echocardiography examination revealed increased of P wave duration (n = 3), increased QRS complex amplitude (n = 2) and increased values of the free wall in diastole (PLVEd) (n = 6). Increased systolic blood pressure was observed in one animal and was classified as mild hypertension (152 mmHg). The level of cTnI in one cat was upper than normality (0.35 ng/mL). Based on this study, it is evident that it is possible the development of metabolic syndrome in obese cats with cardiovascular consequences, requiring further study for confirmation.

Key words: Dyslipidemia. diabetes. hypertension. obesity.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1– Evolução das diretrizes para o diagnóstico de síndrome metabólica em humanos.....	17
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1–	Valores individuais de PASS (mmHg) nos diferentes momentos avaliados (1, 2, 3 e 4), seguidos por média \pm desvio padrão de gatos obesos.....	49
Tabela 2 –	Valores de lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) em gatos obesos.....	49
Tabela 3 –	Valores eletrocardiográficos de gatos obesos (n=8).....	50
Tabela 4 –	Valores individuais dos parâmetros ecocardiográficos em gatos obesos (n=8) obtidos em eixo transversal.....	50
Tabela 5 –	Valores individuais de troponina i cardíaca (cTnI) de gatos obesos (n=8).....	51
Tabela 6 –	Valores individuais de glicose, triglicérides, colesterol e ALT de gatos obesos (n=8).....	51

LISTA DE SIGLAS e/ou ABREVIATURAS

ALT –	Alanina Aminotransferase
ACVIM –	<i>American College of Veterinary Internal Medicine</i>
dL –	Decilitro
DM –	Diabetes mellitus
DVEd –	Diâmetro do ventrículo esquerdo em diástole
DVEs –	Diâmetro do ventrículo esquerdo em sístole
ECC –	Escore de condição corporal
PLVEd –	Espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole
PLVEs –	Espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em sístole
SIVd –	Espessura do septo interventricular em diástole
SIVs –	Espessura do septo interventricular em sístole
TGF- β –	Fator transformador de crescimento β
FA –	Fosfatase Alcalina
Fenc –	Fração de encurtamento sistólico do ventrículo esquerdo
Fej –	Fração de ejeção
GGT –	Gama glutamiltransferase
NCEP ATP III –	Grupo Europeu para o Estudo de Resistência à Insulina
HAS –	Hipertensão arterial sistêmica
TSH –	Hormônio estimulante da tireóide
PAI-1 –	Inibidor do ativador de plasminogênio 1
Incor –	Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IL –	Interleucina
IL-6 –	Interleucina-6
IFN- γ –	Interferon gama
Kg –	Kilograma
HDL –	Lipoproteína de alta densidade
VLDL –	Lipoproteína de muito baixa densidade
LDL –	Lipoproteína de baixa densidade
LPL –	Lipase lipoproteica
IDL –	Lipoproteínas de densidade intermediária
MHz –	Mega hertz
μ g –	Micrograma

mg –	Miligrama
mL –	Mililitro
mV –	Milivolt
mm –	Milímetro
mmHg –	Milímetros de mercúrio
ng –	Nanograma
OMS –	Organização Mundial da Saúde
PASS –	Pressão arterial sistólica sistêmica
GERI –	Programa Nacional de Educação em Colesterol
AE/Ao	Relação átrio esquerdo aorta
E/A –	Relação entre onda E e onda A
SM –	Síndrome Metabólica
T4 –	Tetraiodotironina
TAB –	Tecido adiposo branco
TAM –	Tecido adiposo marrom
GLUT 4 –	Transportador de glicose 4
TnC –	Troponina C
TnI –	Troponina I
TnT –	Troponina T
cTnI –	Troponina I cardíaca
UI –	Unidades Internacionais
UFES –	Universidade Federal do Espírito Santo
Onda E –	Velocidade de enchimento diastólico inicial do ventrículo esquerdo
Onda A –	Velocidade de enchimento ventricular durante a contração atrial

LISTA DE SÍMBOLOS

(\geq) –	Maior ou igual que
$(<)$ –	Menor que
$(>)$ –	Maior que
$(\%)$ –	Porcentagem

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1	OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA.....	16
2.2	FISIOPATOGENIA – FUNÇÕES HORMONAIS DO TECIDO ADIPOSO.....	18
2.2.1	Leptina.....	20
2.2.2	Adiponectina.....	20
2.2.3	Angiotensinogênio.....	22
2.3	FATORES DE RISCO.....	22
2.3.1	Obesidade.....	22
2.3.2	Dislipidemia.....	25
2.3.3	Resistência à Insulina.....	27
2.3.4	Hipertensão arterial.....	29
2.3.5	Estado pró-inflamatório.....	30
2.4	DIAGNÓSTICO.....	31
2.5	ALTERAÇÕES CARDÍACAS NA OBESIDADE.....	31
2.5.1	Troponina I cardíaca.....	32
	CAPÍTULO 1	34
3	Cap. 1 – Avaliação cardíaca e metabólica de gatos obesos	35
3.1	RESUMO	35
3.2	ABSTRACT	36
3.3	INTRODUÇÃO	37
3.4	MATERIAL E MÉTODOS	38
3.5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
3.6	CONCLUSÕES	45
3.7	AGRADECIMENTOS	45
3.8	REFERÊNCIAS	45
4.0	REFERÊNCIAS GERAIS	52

1 INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é desencadeada por um conjunto de fatores de risco que são responsáveis por um aumento na mortalidade em humanos, estimado em quase três vezes. Esse conjunto de alterações metabólicas e sinais clínicos, desenvolvidos principalmente em humanos obesos, passaram a ser alvo de constante pesquisa e debate no meio científico. Nesta síndrome, além da obesidade, estão presentes também a hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia (aumento de triglicerídeos e diminuição de lipoproteína de alta densidade - HDL) e hiperglicemia. A grande importância da SM é sua relação com o risco de desenvolvimento ou agravamento de doenças cardiovasculares e diabetes mellitus (DM) tipo 2.

Assim como ocorre em humanos, a obesidade está apresentando um grande aumento na incidência em cães e gatos. Esse aumento da incidência da obesidade nos animais de companhia vem acompanhado pelo desenvolvimento de algumas alterações metabólicas, algumas similares às que ocorrem nos seres humanos. Contudo, não há um consenso na Medicina Veterinária para o diagnóstico de SM em cães e gatos. Os estudos são recentes e revelam pouco acerca de todas as possíveis alterações. Além disso, ainda não é totalmente evidente que animais obesos desenvolvam as mesmas alterações observadas em humanos obesos, como hipertensão e dislipidemia. A SM é um tema que vem ganhando destaque no meio científico veterinário, e não existem estudos envolvendo avaliações metabólica e cardíaca em gatos obesos.

Objetivou-se com este estudo avaliar o papel da obesidade em alterações metabólicas de gatos obesos e sua relação com o desenvolvimento de alterações cardiovasculares.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA

A obesidade é um problema global crescente em cães e gatos (GERMAN, 2006; ZORAN, 2010), e esta ligada ao surgimento ou agravamento de alterações metabólicas, cardiorespiratórias, osteomusculares, urinárias e reprodutivas (GERMAN, 2006; ZORAN, 2010).

Em humanos uma série de alterações metabólicas e cardiovasculares estão relacionadas à obesidade, como DM, aumento dos níveis séricos de colesterol e triglicerídeos, hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda, (VASAN, 2003; ALBERTI et al., 2006; ABEL et al., 2008). A associação de algumas dessas alterações pode desencadear o surgimento de uma síndrome denominada síndrome metabólica (SM), que representa um conjunto de fatores de risco de origem metabólica que comprovadamente podem promover o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e de DM tipo 2. As diretrizes mais aceitas para o diagnóstico da SM em humanos foram desenvolvidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), Grupo Europeu para o Estudo de resistência à Insulina (GERI) e pelo Programa Nacional de Educação em Colesterol (NCEP ATP III). Essas entidades concordam que os principais fatores componentes da SM são: obesidade, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica. No entanto, existem algumas diferenças entre os critérios clínicos adotados para o diagnóstico da SM por cada entidade (Quadro 1) (ALBERTI et al., 2006).

A OMS, o GERI e o NCEP ATP III estabeleceram uma ferramenta unificada e de fácil utilização clínica para o diagnóstico da SM. Assim, estabeleceu-se os fatores de risco mais relacionados com o desenvolvimento da SM em humanos, sendo: obesidade central (avaliada por medida da circunferência abdominal), aumento de pressão arterial sistólica (≥ 130 mmHg) ou diastólica (≥ 85 mmHg), hiperglicemia em jejum (≥ 100 mg/dL), aumento sérico de triglicerídios (≥ 150 mg/dL) e redução dos níveis séricos de lipoproteína de alta densidade (HDL) (ALBERTI et al., 2006). A obesidade central é o principal fator envolvido e contribui significativamente para o aparecimento das outras alterações. Dessa forma, o diagnóstico de SM é baseado

pela ocorrência de obesidade somado a dois dos outros fatores de risco (ALBERTI et al., 2006).

	OMS (1999)	GERI (1999)	NCEP ATP III (2001)
Critério	Intolerância à glicose, diabetes ou Resistência à insulina juntamente com dois ou mais dos seguintes:	Resistência à insulina Juntamente com dois dos seguintes fatores:	Três ou mais dos seguintes fatores de risco:
Glicose plasmática em jejum	-	≥ 6.1 mmol/l (110 mg/ dl)	≥ 5.6 mmol/l (100 mg/ dl)
Pressão arterial	≥140/90 mmHg	≥140/90 mmHg	≥ 130/ ≥ 85 mmHg
Triglicerídeos	≥ 1.7 mmol/l (150 mg/ dl)	> 2.0 mmol/l (178 mg/ dl)	≥ 1.7 mmol/l (150 mg/ dl)
Colesterol - HDL	Homem: < 0,9mmol/l (35 mg/dL) Mulher: < 1,0 mmol/l (39 mg/dl)	< 1,0 mmol/l (39 mg/dl)	Homem: <1,03mmol/l(40 mg/dL) Mulher: < 1,29mmol/l(50 mg/dl)
Obesidade	Homem: relação cintura-quadril > 0.90 Mulher: relação cintura-quadril > 0.85 e/ou IMC > 30 kg/m ²	Homem: circunferência abdominal ≥ 94 cm Mulher: circunferência abdominal ≥ 80 cm	Homem: circunferência abdominal > 102 cm Mulher: circunferência abdominal > 88 cm
Microalbuminúria	Taxa de excreção urinária de Albumina ≥ 20 µg/min ou relação albumina:creatinina ≥ 30 mg/g	-	-

Quadro 1 – Evolução das diretrizes para o diagnóstico de Síndrome Metabólica em humanos (ALBERTI et al., 2006).

Alguns estudos em cães e gatos obesos avaliaram a ocorrência de SM nesses animais. Foi demonstrado em cães que o ganho de peso corporal, por deposição de tecido adiposo, pode desencadear resistência à insulina (KIM et al., 2003), dislipidemia e hiperinsulinemia (JERICÓ et al., 2009), e desempenha um

papel importante no desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica (JERICÓ et al., 2006; MONTOYA et al., 2006). Contudo, nenhum estudo em cães estabelece realmente os critérios a serem seguidos para diagnóstico da SM.

MORI et al. (2012) estabeleceram critérios iniciais para diagnóstico e avaliação de SM em gatos. Os fatores de risco propostos foram obesidade central, definida como aumento superior a 10% no peso corporal normal ou escore de condição corporal (ECC) superior a 3 (escala de 5 pontos), seguida de dois dos seguintes fatores: níveis séricos de glicose ≥ 120 mg/dL, níveis séricos de triglicerídios ≥ 165 mg/dL, colesterol total ≥ 180 mg/dL e níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT) ≥ 100 UI. Adicionalmente, o diagnóstico pode ser confirmado pela dosagem sérica de adiponectina ($< 3,0$ $\mu\text{g/mL}$) ou níveis séricos de insulina $> 3,0$ ng/mL.

2.2 FISIOPATOGENIA – FUNÇÕES HORMONAIS DO TECIDO ADIPOSEO

O tecido adiposo é o principal reservatório energético do organismo, e é composto basicamente por adipócitos, que são células especializadas no armazenamento de lipídios, além de, uma matriz de tecido conjuntivo frouxo altamente vascularizada e inervada, macrófagos, fibroblastos e células precursoras dos adipócitos (GARCIA et al., 2002).

O tecido adiposo pode ser dividido em dois tipos, o tecido adiposo branco (TAB), e o tecido adiposo marrom (TAM). O TAB é formado por células com única gota lipídica que ocupa quase todo o citoplasma, e corresponde ao tipo predominante de tecido adiposo nos mamíferos. O TAM é formado por células com várias gotículas lipídicas citoplasmáticas de diferentes tamanhos, e sua função está relacionada com a regulação da temperatura em animais recém-nascidos e na produção de calor por certas espécies que hibernam (GARCIA et al., 2002; RADIN et al., 2009).

O TAB apresenta funções abrangentes, pois constitui depósitos localizados em diversas regiões do organismo, envolvendo ou se infiltrando em órgãos e estruturas internas, dessa forma oferece proteção mecânica contra choques e traumatismos externos, permite também um adequado deslizamento entre vísceras

e feixes musculares, sem que ocorra comprometimento da integridade e funcionalidade dos mesmos. Além disso, pela distribuição mais abrangente, incluindo derme e tecido subcutâneo, tem papel importante na manutenção da temperatura corporal (GARCIA et al., 2002).

Um importante aspecto da função do tecido adiposo foi a descoberta que o TAB é também uma fonte hormonal. A partir daí o tecido adiposo tornou-se conhecido como um importante órgão endócrino que secreta uma grande variedade de substâncias, incluindo hormônios esteróides, fatores de crescimento, citocinas, eicosanóides, proteínas do complemento, fatores vasoativos, reguladores do metabolismo, e outras substâncias ativas envolvidas no metabolismo energético e controle do apetite (BADMAN e FLIER, 2007; RADIN et al., 2009).

Assim, considerado no passado como um depósito energético, o TAB agora é reconhecidamente um órgão endócrino ativo que se comunica com o cérebro e tecidos periféricos por meio da secreção uma ampla gama de hormônios, coletivamente denominados adipocinas (TRAYHURN, 2005). A estrutura protéica e a função fisiológica das adipocinas é altamente variada e compreende proteínas relacionadas ao sistema imune como fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6), fatores de crescimento como o fator transformador de crescimento β – (TGF- β), adipocinas envolvidas na regulação da pressão sanguínea (angiotensinogênio), homeostase vascular (inibidor do ativador de plasminogênio 1 – PAI-1), homeostase glicêmica (adiponectina) e sinalização ao sistema nervoso sobre os estoques corporais de energia (leptina) (FRUHBECK et al., 2001; FONSECA-ALANIZ et al., 2006).

As adipocinas são essenciais para as funções fisiológicas normais, e seus efeitos podem influenciar diversos processos biológicos incluindo balanço energético, metabolismo lipídico e da glicose, inflamação, função imune, hemostasia, função vascular e angiogênese (RADIN et al., 2009). Já foram diferenciadas mais de 50 tipos de adipocinas. Destas, a mais conhecida é a leptina, mas outras, como a adiponectina, resistina, e algumas das citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas (IL), TNF- α , e interferon gama (IFN- γ), têm sido estudadas em cães e gatos (ZORAN, 2010).

2.2.1 LEPTINA

A leptina é um hormônio produzido pelo tecido adiposo, suas funções foram inicialmente relacionadas com a diminuição da ingestão alimentar e aumento do gasto energético (BADMAN e FLIER, 2007).

Embora esteja claro que a deficiência de leptina, devido à falta do hormônio ou do seu receptor, resulta em desenvolvimento de obesidade severa em roedores e humanos, esta não é uma causa comum de obesidade em humanos, cães ou gatos (FAROOQUI et al., 2007; ZORAN, 2010). Ao contrário do esperado, a maioria dos humanos, cães e gatos obesos, possuem altas concentrações circulantes de leptina, demonstrando que não existe deficiência de leptina, mas uma resposta diminuída à esse hormônio no hipotálamo (ZORAN, 2010).

Assim como foi observado em humanos, as concentrações plasmáticas de leptina em cães e gatos aumentam com o aumento de massa corporal gorda e tamanho dos adipócitos. Portanto, a concentração de leptina é considerada um biomarcador para o grau de obesidade em cães e gatos, independentemente da raça, sexo, e idade (CONSIDINE et al., 1996; JEUNETTE et al., 2005; HOENIG, et al., 2007).

Além de desempenhar um papel importante na regulação das reservas de energia, a leptina tem sido implicada como um fator de crescimento em virtude de sua capacidade de estimular a angiogênese, suprimir a apoptose, e agir como um mitógeno (AHIMA et al., 1996). Outras funções fisiológicas relacionadas à leptina incluem modulação da sensibilidade à insulina, regulação reprodutiva e também imunológica (RADIN et al., 2009).

2.2.2 ADIPONECTINA

A adiponectina é um hormônio protéico secretado exclusivamente pelos adipócitos maduros na corrente sanguínea, e diferentemente das demais adipocinas, age como fator protetor para doenças cardiovasculares e aumenta a sensibilidade insulínica (RADIN et al., 2009; GERMAN et al., 2010).

Ao contrário do que ocorre com o a leptina, a concentração plasmática desse hormônio está inversamente relacionada com o percentual de gordura corporal em humanos, cães e gatos (ISHIOKA et al., 2006; WHITEHEAD et al., 2006; HOENIG et al., 2007).

A adiponectina possui ações diretas no fígado, sistema músculo-esquelético, catabolismo de ácidos graxos e diminuição da inflamação vascular (ZORAN, 2010). Seus efeitos incluem aumento da sensibilidade à insulina, propriedades antiinflamatórias, e inibição do desenvolvimento da aterosclerose (HOPKINS et al., 2007). O papel da adiponectina está estreitamente relacionada com o metabolismo da glicose, por melhorar a sensibilidade da insulina e aumentar a absorção de glucose através do transportador de glicose 4 (GLUT 4) (KADOWAKI et al., 2006).

Em humanos, a diminuição da concentração circulante de adiponectina está correlacionada com resistência à insulina e desenvolvimento de DM tipo 2, e hipertensão que pode levar ao desenvolvimento de hipertrofia ventricular progressiva (FURUKAWA et al., 2004; HONG et al., 2004).

Os efeitos cardiovasculares benéficos da adiponectina estão relacionados à sua função vasodilatadora, um efeito que é mediado por meio do aumento da expressão endotelial de enzimas relacionadas à produção de óxido nítrico e prostaciclina (FESUES et al., 2007; SHIBATA et al., 2007). Já os efeitos antiinflamatórios parecem estar relacionados à capacidade desse hormônio em suprimir a produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) pelos macrófagos (YOKOTA et al., 2000).

Nos cães não existe ainda um consenso a respeito dos níveis de adiponectina serem menores nos animais obesos, ou sua associação no desenvolvimento de alterações como resistência a insulina (VERKEST et al., 2011). Alguns autores relataram que os níveis de adiponectina não são menores em cães obesos quando comparados com cães magros ou que perderam peso (GERMAN et al., 2009; VERKEST et al., 2011; WAKSHLAG, et al., 2011). Contudo outros autores observaram níveis de adiponectina menores em animais obesos (ISHIOKA et al., 2006). As diferenças na fisiologia da adiponectina entre cães e humanos poderia explicar porque doenças associadas a concentrações baixas de adiponectina em humanos (DM tipo 2 e doença coronariana) são raras ou não documentadas em cães (VERKEST e BJORNVAD, 2012).

Ao contrário do que foi observado nos cães, os gatos são mais semelhantes aos seres humanos. Há indicações de que a obesidade provoca reduções significativas da adiponectina total em gatos (HOENIG et al., 2007; ISHIOKA et al., 2009), além de existir uma associação das concentrações de adiponectina nos gatos com a sensibilidade à insulina (BJORNVAD et al., 2010).

2.2.3 ANGIOTENSINOGENIO

Demonstrou-se que o tecido adiposo é uma importante fonte de angiotensinogênio em humanos e roedores, e apenas o fígado produz maiores concentrações deste precursor da angiotensina II (ENGELI et al., 2003). Aumentos nas concentrações de angiotensinogênio derivados dos adipócitos resultam em aumento das concentrações circulantes de angiotensina II, proporcionando um aumento da atividade vasoconstritora, que pode levar à hipertensão ou insuficiência renal, e aumento das concentrações de aldosterona, a qual promove retenção renal de sódio (HENEGAR et al., 2001; ENGELI et al., 2003).

Estudos em roedores obesos mostram que a desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona conduz a uma redução do fluxo sanguíneo renal e filtração glomerular, assim como o desenvolvimento de hipertensão, ambos potencialmente danosos para a função renal e desenvolvimento de doença renal (HENEGAR et al., 2001).

2.3 FATORES DE RISCO

2.3.1 Obesidade

A obesidade pode ser definida como o acúmulo de quantidades excessivas de tecido adiposo, e é considerada a forma mais comum de má nutrição encontrada na clínica de animais de companhia (RUSSELL et al., 2000). Há algum tempo deixou de ser vista como apenas um excesso de tecido adiposo corporal, passando a ser vista

como uma importante alteração endócrina que está estritamente associada à alterações metabólicas e hormonais (ZORAN, 2010).

A obesidade é um problema crescente em seres humanos, e algumas estimativas sugerem que quase dois terços dos adultos nos Estados Unidos estão com sobrepeso ou obesos (FLEGAL et al., 2010). Estudos de várias partes do mundo estimaram a incidência de obesidade na população de cães em torno de 22 a 41% de (MCGREEVY et al., 2005; GERMAN, 2006; LUND et al., 2006) e de gatos obesos de 19 a 52% (GERMAN, 2006; JORDAN et al., 2008; COLLIARD et al., 2009; COURCIER et al., 2010). Alguns pesquisadores concordam que, como nos seres humanos, a incidência de obesidade na população de animais de estimação está aumentando (GERMAN, 2006; ZORAN, 2010).

Vários fatores podem contribuir para o desenvolvimento da obesidade em cães e gatos, dentre eles estão genética, raça, idade, falta de atividade física, composição calórica dos alimentos, tipo e a forma de alimentação, castração, medicamentos e fatores hormonais (RUSSELL et al., 2000; COLLIARD, et al., 2009; ZORAN, 2010).

Algumas raças de cães apresentam alta incidência de obesidade, indicando que os fatores genéticos podem desempenhar um papel importante nesta espécie, entre elas estão: Labrador, Boxer, Cairn Terrier, Scottish Terrier, Shetland Sheepdog, Basset Hound, Cavalier King Charles Spaniel, Cocker Spaniel, Dachshund (especialmente de pelo longo) e Beagle (ZORAN, 2010). Alguns estudos relatam que gatos mestiços são duas vezes mais propensos a ter excesso de peso que gatos de raça pura (SCARLETT et al., 1994; ROBERTSON, 1999). Gatos da raça Manx também parecem ser predispostos ao desenvolvimento da obesidade (LUND et al., 2005).

A castração é um importante fator de risco para o desenvolvimento da obesidade em animais de companhia (JEUSETTE et al., 2004; GERMAN, 2006; ZORAN, 2010). Gatos castrados tem maior risco de se tornarem obesos, em comparação com os gatos sexualmente intactos, e tem quase o dobro do risco de desenvolver DM (PANCIERA et al., 1990). Um estudo realizado na Nova Zelândia constatou que 31% dos gatos castrados eram obesos, além disso, nenhum dos gatos não castrados avaliados estava com sobrepeso (ALLAN et al., 2000). A castração nos cães também aumenta o risco de desenvolvimento de obesidade,

especialmente nas fêmeas, que são consideradas duas vezes mais susceptíveis ao desenvolvimento da obesidade que fêmeas intactas (ROBERTSON, 2003). Robertson (2003) observou que 32% dos cães castrados, avaliados em seu estudo, eram obesos, e apenas 15% de animais não castrados apresentava-se acima do peso.

Acredita-se que o desenvolvimento da obesidade relacionado à castração está associado a algumas alterações hormonais que levam a redução da taxa metabólica (FETTMAN et al., 1997; JEUNETTE et al., 2004; GERMAN, 2006; ZORAN, 2010). As mudanças nos hormônios sexuais após a castração parecem influenciar o desenvolvimento da obesidade de duas formas: por meio de efeitos diretos sobre os centros do cérebro que afetam a saciedade e metabolismo; e indiretamente afetando o metabolismo celular e hormônios reguladores de apetite como a grelina e leptina (JEUNETTE et al., 2005; DIEZ e NGUYEN, 2006).

Alguns estudos têm sugerido que a oferta de alimentos *premium* aumenta o risco de desenvolvimento de obesidade. Supõe-se que o aumento da palatabilidade desse tipo de alimento pode superar o controle do apetite normal, levando o animal a comer mais que sua necessidade real (SCARLETT et al., 1994). Outro motivo proposto para tal associação foi que as rações *premium* tendem a ter um alto teor de gordura e portanto, maior conteúdo de energia (GERMAN e MARTIN, 2008).

Nos cães a falta de exercício é considerada um fator primário no desenvolvimento da obesidade, sendo que a prevalência de obesidade diminui em proporção à duração do exercício diário. Contudo em alguns casos não é possível determinar se a obesidade é responsável por restringir o exercício ou se a falta de exercício constitui um dos fatores responsáveis pela obesidade (ROBERTSON, 2003). Com relação aos gatos alguns estudos identificaram a falta de atividade, gatos que vivem apenas dentro de casa ou em apartamento como fatores de risco para a obesidade (SCARLETT e DONOGHUE, 1998; ROBERTSON, 1999; ALLAN et al., 2000).

Outros importantes fatores de risco para a obesidade, principalmente nos cães, são as doenças endócrinas como hipotireoidismo e o hiperadrenocorticismo (DIXON et al., 1999; PANCIERA, 2001). Dentre os efeitos do hipotireoidismo está a diminuição do metabolismo celular que leva ao ganho de peso mesmo que os animais acometidos não apresentem aumento de apetite, além disso, os animais

com hipotireoidismo tendem a apresentar inatividade e intolerância a exercícios, fatores que contribuem ainda mais para o ganho de peso (PANCIERA, 2001). No hiperadrenocorticismismo canino, os níveis elevados de cortisol alteram a fisiologia metabólica dos animais, existe uma produção excessiva de corticosteróides pelo córtex da adrenal que induz à polifagia e, conseqüentemente excesso de peso (JONES et al., 2000). Nos gatos estas doenças são menos comuns, assim é menos provável que a obesidade resulte desse tipo de anormalidade endócrina (GERMAN e MARTIN, 2008).

Como conseqüências, os cães e gatos com sobrepeso são predispostos ao aparecimento ou agravamento de várias alterações, como doenças ortopédicas, DM, anormalidades no perfil lipídico, doenças cardiorrespiratórias, distúrbios urinários, distúrbios reprodutivos, neoplasias (tumores mamários, carcinoma de células de transição), problemas dermatológicos e complicações anestésicas (GERMAN, 2006).

2.3.2 Dislipidemia

Dislipidemia é definida como a presença de níveis séricos elevados de colesterol, triglicerídeos ou de ambos (JORDAN et al., 2008). O colesterol e os triglicerídeos são moléculas insolúveis em água, não podendo ser transportadas em soluções aquosas, tais como o plasma. Por essa razão, os lipídeos são transportados no plasma na forma de complexos macromoleculares conhecidos como lipoproteínas (XENOULIS e STEINER, 2010).

As lipoproteínas são divididas de acordo com suas características físicas e químicas, tais como tamanho, densidade e composição. São reconhecidas quatro classes principais de lipoproteínas: os quilomícrons, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL) (XENOULIS e STEINER, 2010).

Os quilomícrons são lipoproteínas ricas em triglicerídeos e contêm pequena quantidade de colesterol e fosfolipídios, são responsáveis pelo transporte desses lipídeos da dieta após a absorção. As lipoproteínas VLDL são essencialmente formadas no fígado e exercem papel fundamental no transporte endógeno dos ácidos graxos, sob a forma de triglicerídeos. Na circulação, as moléculas de VLDL

sofrem ação da enzima lipase lipoproteica (LPL), presente no endotélio dos capilares, ocorrendo remoção de triglicerídeos das moléculas de VLDL, originando moléculas remanescentes, chamadas lipoproteínas de densidade intermediária (IDL). Parte das IDL é removida da circulação pelo fígado, outra parte permanece na circulação por mais tempo e sofre ação da lipase hepática, originando as moléculas de LDL. As LDL permanecem por mais tempo no compartimento vascular e são responsáveis pela distribuição do colesterol para os tecidos extra-hepáticos. As moléculas de HDL fazem o transporte reverso do colesterol, removendo o excesso deste nos tecidos periféricos e transportando-o para o fígado, onde é metabolizado e eliminado na forma de ácidos e sais biliares (HIRATA e HIRATA, 2002).

Em humanos, cães e gatos a dislipidemia pode ser secundária à obesidade e/ou a resistência à insulina. Alterações do perfil lipídico que podem levar ao surgimento de aterosclerose são: níveis elevados de triglicérides, VLDL e LDL, e baixos níveis de HDL (GRIFFIN, 1999).

Existe uma grande associação entre obesidade e dislipidemia, e foi demonstrado nos gatos, que a condição corporal exerce maior influência que a dieta sobre a elevação dos níveis de VLDL, triglicerídeos, fosfolípidios e sobre o desenvolvimento de resistência à insulina (HOENIG et al., 2007; JORDAN et al., 2008).

O desenvolvimento de alterações devido à dislipidemia não está relacionado à concentração total de lipoproteínas, mas à subclasse, concentração e tamanho das partículas. Sabe-se que em humanos o aumento dos níveis de VLDL e LDL está associado com doença arterial coronariana (FREEDMAN et al., 1998) e está inversamente correlacionado com sensibilidade à insulina (GOFF et al., 2005). Apesar de apresentarem dislipidemia, os cães e gatos obesos parecem não desenvolver frequentemente aterosclerose. Isso pode ocorrer devido ao perfil do metabolismo lipídico destas espécies, que se caracteriza por apresentar maiores concentrações de HDL circulantes, o que os torna mais resistentes ao desenvolvimento de aterosclerose (BAILHACHE et al., 2003; HOENIG et al., 2003; JEUNETTE et al., 2005).

Contudo, em cães alguns casos de aterosclerose foram reportados em associação com causas de hiperlipidemia secundária, como hipotireoidismo e DM,

entretanto não existem ainda relatos similares em gatos (MANNING, 1979; PATTERSON et al., 1985; LIU et al., 1986; SOTTIAUX, 1999; HESS et al., 2003).

2.3.3 Resistência à insulina

A resistência à insulina é uma condição definida pela diminuição da sensibilidade dos tecidos à ação da insulina. As causas para o desenvolvimento dessa alteração são muito variadas como: medicamentos (progestágenos/corticóides), infecção (trato urinário/cavidade oral/sepsis), acromegalia, pancreatite, doença renal, doença hepática, insuficiência cardíaca, hiperlipidemia, neoplasia, obesidade, insuficiência pancreática exócrina, hiperadrenocorticismos, feocromocitoma (SCOTT-MONCRIEFF, 2010).

Com o tempo a resistência à insulina pode evoluir para DM, que é uma doença endócrina comum nos gatos, caracterizada por deficiência absoluta ou relativa de insulina (LUTZ, 2008). Existem dois tipos de DM, no tipo 1 a secreção de insulina está diminuída ou não é significativa quando comparada com animais normais, no DM tipo 2 a secreção de insulina pode estar normal ou aumentada. A forma mais comum de DM apresentada pelos gatos DM tipo 2, que se desenvolve por secreção anormal de insulina juntamente com resistência periférica à insulina (SCOTT-MONCRIEFF, 2010). Os cães desenvolvem mais comumente o DM tipo 1, e, embora a obesidade possa causar resistência à insulina em cães, não existem dados publicados que indicam claramente que a obesidade é um fator de risco para o diabetes canino (FLEEMAN e RAND, 2006).

A obesidade é relatada como uma alteração que está diretamente associada com o desenvolvimento de resistência à insulina e DM em cães e gatos (SCARLETT e DONOGHUE, 1998; APPLETON et al., 2001; GAYET et al., 2004). Alguns estudos demonstraram que gatos obesos apresentam elevado risco para o desenvolvimento de DM, eles possuem concentrações basais elevadas de insulina, e apresentam padrão anormal de secreção desse hormônio (BIOURGE et al., 1997; APPLETON et al., 2001; HOENIG et al., 2007). Em termos quantitativos, sabe-se que gatos obesos têm aproximadamente quatro vezes mais chances de desenvolver DM que animais não obesos (SCARLETT e DONOGHUE, 1998). A obesidade induz

resistência à insulina por meio da diminuição dos receptores de insulina e diminuindo a capacidade de resposta à insulina pelos receptores e pós-receptores (OLEFSKY e KOLTERMAN, 1981).

Toda a fisiopatogenia da evolução da resistência à insulina induzida pela obesidade não está bem clara, contudo existem indícios que apontam para algumas causas. (ZINI et al., 2009) demonstraram em gatos, que o estado de hiperglicemia é capaz de causar diminuição na contagem de células beta *in vivo*, reforçando a idéia de indução de apoptose das células beta por glicotoxicidade. No mesmo estudo os autores também avaliaram a capacidade da hiperlipemia causar apoptose das células beta, e concluíram que diferentemente da hiperglicemia, não ocorre apoptose induzida por dislipidemia. Em contrapartida, um estudo similar demonstra que ocorre resistência à insulina em gatos induzidos ao estado de hiperlipemia (NISHII et al., 2012). No entanto, nesse estudo, a hiperlipemia foi mais pronunciada do que no estudo anterior (concentração sérica de triglicérides de 574mg/dL contra 246mg/dL). A diferença na gravidade da hiperlipemia pode ter interferido na presença ou ausência de resistência à insulina após a injeção de lípidos.

Outro fator que pode ser considerado é a influencia das adipocinas e citocinas inflamatórias no desenvolvimento de resistência à insulina. *In vitro*, a leptina foi capaz de dessensibilizar o fígado e as células de gordura à ação da insulina (COHEN et al., 1996; MUELLER et al., 1998). Foi demonstrado que alterações nas concentrações plasmáticas de leptina e adiponectina estão associadas com diminuição da sensibilidade à insulina em gatos (APPLETON et al., 2002; ISHIOKA et al., 2009). Em cães não se avaliou diretamente a relação da leptina e adiponectina com resistência à insulina, contudo evidências indiretas já determinadas, como o padrão de comportamento desses hormônios na obesidade, indicam que a diminuição dos níveis de adiponectina e elevação dos níveis de leptina também representa um fator importante no desenvolvimento de resistência à insulina nos cães (ISHIOKA et al., 2006; ISHIOKA et al., 2007)

Spranger *et al.* (2003) avaliaram o papel das interleucinas IL-1 β , IL-6 e TNF- α no desenvolvimento do DM tipo 2, e concluíram que a reação inflamatória subclínica, ou seja, níveis elevados principalmente de IL-1 β e IL-6 é um fator importante na fisiopatogenia do DM tipo 2.

2.3.4 Hipertensão arterial

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é definida como um aumento sustentado da pressão arterial. A elevação crônica da pressão arterial sistêmica resulta em danos a vários órgãos, alguns desses danos podem ser clinicamente óbvios, contudo na maioria das vezes a HAS é uma doença silenciosa que manifesta tardiamente suas consequências (JEPSON, 2011; STEPIEN, 2011).

A hipertensão sistêmica pode ser subdividida em hipertensão sistólica isolada ou combinada à hipertensão diastólica, contudo na medicina veterinária a pressão arterial sistólica é a mais utilizada clinicamente (JEPSON, 2011).

Os parâmetros para definição da hipertensão arterial sistólica tem sido causa de discussão na literatura veterinária, os valores que conferem o diagnóstico de hipertensão arterial sistólica variam substancialmente entre os autores e as técnicas utilizadas. Em gatos o diagnóstico pode ser conferido quando valores da PA sistólica estão acima de 160 mmHg, utilizando métodos de Doppler e com aferições realizadas no membro posterior, ou quando os valores estão acima de 140 mmHg, utilizando o método oscilométrico na cauda (STEPIEN, 2011).

Em 2007, o *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM), determinou uma série de orientações para auxiliar na definição do diagnóstico e manejo da hipertensão arterial sistêmica em cães e gatos. Segundo as diretrizes estabelecidas o diagnóstico e a classificação da HAS podem ser feitos com base na categorização de risco associado à lesão de órgãos alvo (sistema nervoso central, sistema cardiovascular, olhos, rins), sendo: hipertensão leve, com risco leve de lesão de órgãos alvo: 150-159 mmHg; hipertensão moderada, com risco moderado de lesão de órgãos alvo: 160-179 mmHg e; hipertensão severa, com risco severo de lesão de órgãos alvo: ≥ 180 mmHg (BROWN et al., 2007).

A HAS pode ter origem por fatores idiopáticos ou secundários. Nos casos de hipertensão idiopática não existe nenhuma doença subjacente aparente causando ou favorecendo o desenvolvimento de hipertensão, já nos casos secundários a hipertensão ocorre como complicação de uma doença sistêmica. Em cães e gatos, as causas de hipertensão secundária mais comuns são disfunção renal e endócrina, como o hipertireoidismo, DM, hiperadrenocorticismismo, feocromocitoma,

hiperaldosteronismo e obesidade. Além disso, alguns fármacos, como os glicocorticóides, também podem causar HAS sistólica (REUSCH et al., 2010; JEPSON, 2011)

Granger et al. (1993) induziram experimentalmente obesidade canina e demonstraram que o ganho de peso resultou em elevação da pressão arterial sistêmica. Da mesma forma, Montoya et al. (2006) observaram que o escore de condição corporal se correlaciona positivamente com o aumento da pressão arterial em cães. Jericó et al. (2006) avaliando cães obesos observaram que 45% dos animais avaliados apresentavam aumento da pressão arterial sistólica. Em gatos alguns estudos tentam estabelecer se existe relação entre o peso corporal e HAS. Champion (2011) observou que gatos obesos podem apresentar pressão arterial sistólica mais elevada que os gatos com condição corporal ideal, variando de hipertensão leve a moderada.

2.3.5 Estado pró-inflamatório

A obesidade pode ser considerada como um processo inflamatório crônico de baixo grau (TRAYHURN, 2005). Isso ocorre, pois os níveis de alguns marcadores inflamatórios como a proteína C reativa, IL-6 e TNF- α estão aumentados nos obesos (GERMAN et al., 2010).

Em indivíduos com peso normal, as concentrações de citocinas pró-inflamatórias secretadas pelo tecido adiposo são baixas ou indetectáveis. No entanto, na obesidade, a produção de adipocinas é desregulada, resultando em aumento da produção. Além disso, ocorre aumento de macrófagos recrutados para o tecido adiposo, os quais também secretam citocinas que promovem o processo inflamatório (LEE e PRATLEY, 2005).

Em humanos, o estado inflamatório crônico pode causar algumas alterações, como: resistência à insulina, dislipidemia, doenças cardíacas (aterosclerose, miocardiopatia hipertrófica), aumento do risco de hipertensão e osteoartrite (LEE e PRATLEY, 2005; BASTARD et al., 2006).

Estudos em animais começaram a documentar o papel das citocinas pró-inflamatórias na patogênese de distúrbios relacionados à obesidade (ZORAN, 2010). Em cães experimentalmente induzidos ao sobrepeso, observou-se um aumento nas concentrações séricas de TNF- α , fator-I de crescimento semelhante à insulina, e ácidos graxos não esterificados, simultaneamente com aumento da massa gorda e diminuição da sensibilidade à insulina, indicando uma correlação entre essas alterações (GAYET et al., 2004).

2.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da SM nos animais de companhia varia substancialmente, e é baseado nos fatores de risco desenvolvidos para os humanos.

Os critérios iniciais estabelecidos para avaliação de SM metabólica nos gatos incluem a obesidade como fator principal, sendo que esta deve estar sempre presente. Nesse caso, a obesidade deve ser considerada como um aumento maior que 10% no peso corporal ou o animal deve ser classificado com escore de condição corporal (ECC) > 3. Além da obesidade, dois dos seguintes fatores devem estar presentes para o diagnóstico: níveis séricos de glicose \geq 120 mg/dL, níveis séricos de triglicerídios \geq 165 mg/dL, colesterol total \geq 180 mg/dL e níveis séricos de ALT \geq 100 UI. Adicionalmente, o diagnóstico pode ser confirmado pela dosagem sérica de adiponectina (< 3,0 μ g/mL) ou de insulina (> 3,0 ng/mL) (MORI et al., 2012).

Nos cães os critérios são similares aos utilizados nos gatos, da mesma forma, a obesidade se encaixa como fator principal no desenvolvimento da SM nesses animais. Os outros critérios utilizados para o diagnóstico de SM nos cães são: níveis séricos aumentados de colesterol, triglicerídeos, glicose e insulina (JERICÓ et al., 2009).

2.5 ALTERAÇÕES CARDÍACAS NA OBESIDADE

Estudos em humanos, cães e gatos demonstram que a obesidade desencadeia o remodelamento cardíaco (ABEL et al., 2008; PEREIRA-NETO et al., 2010; CHAMPION, 2011). Existe uma associação entre obesidade e sobrecarga

hemodinâmica, pois na obesidade a demanda metabólica está aumentada, e juntamente a isso ocorre aumento do volume sanguíneo, que gera aumento da pré-carga (VASAN, 2003). Além da pré-carga aumentada, a pós-carga do ventrículo esquerdo pode estar elevada em indivíduos obesos devido ao aumento da resistência vascular periférica (NARKIEWICZ, 2006).

É relatado que a hipertrofia ventricular esquerda é comum em humanos obesos e até certo ponto está relacionado à hipertensão arterial sistêmica (MESSERLI, 1982). No entanto, verificou-se que alterações na massa e função ventricular esquerda também ocorrem na ausência de hipertensão e podem estar relacionadas com a severidade da obesidade (ALPERT e HASHIMI, 1993).

A patogênese da hipertrofia cardíaca é complexa e pode envolver a presença coexistente de hipertensão, a expansão do volume de plasmático, e ativação do sistema nervoso simpático (ABEL et al., 2008).

Avaliando gatos obesos Litster et al. (2000) não observaram alterações ecocardiográficas significativas, apenas aumento da parede livre do ventrículo direito nos animais obesos. Champion (2011) e Pereira-Neto et al. (2010) também avaliaram os parâmetros ecocardiográficos de gatos e cães obesos respectivamente, e observaram hipertrofia ventricular esquerda nesses animais.

Arritmias cardíacas foram descritas em indivíduos obesos, e são frequentemente acompanhadas de hipertrofia ventricular esquerda ou síndrome da apneia do sono, uma condição comum em humanos obesos (FRALEY et al., 2005). Em pequenos animais as alterações eletrocardiográficas descritas são baixa voltagem do complexo QRS (TILLEY, 1992; PEREIRA-NETO, et al., 2010), aumento da duração da onda P (PEREIRA-NETO et al., 2010; CHAMPION, 2011).

2.5.1 Troponina I cardíaca

O uso de biomarcadores cardíacos está ganhando importância na medicina veterinária, e isso se deve à grande capacidade desses marcadores em auxiliar no diagnóstico de animais com doença cardíaca (YONEZAWA et al., 2010).

O complexo troponina é formado por três componentes as troponinas C (TnC), I (TnI) e T (TnT), esse complexo regula a interação actina-miosina nos músculos estriados esquelético e cardíaco, não sendo encontrados na musculatura lisa. Existem três isoformas de TnI, duas estão presentes no músculo esquelético e

a outra está presente apenas no músculo cardíaco. A isoforma cardíaca é denominada troponina I cardíaca (cTnI) (WELLS e SLEEPER, 2008).

A troponina I cardíaca (cTnI) é um biomarcador com alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de lesões miocárdicas, grande parte da cTnI está estruturalmente ligada aos filamentos finos do aparelho contrátil, enquanto uma pequena parte permanece livre no citosol das células miocárdicas (WELLS E SLEEPER, 2008).

As concentrações séricas de cTnI aumentam significativamente após danos nas células do miocárdio, principalmente lesões isquêmicas, as quais desencadeiam a morte celular, perda da integridade da membrana e consequente liberação de cTnI na circulação (COLLINSON et al., 2001; WELLS e SLEEPER, 2008).

Valores de normalidade para cTnI foram estabelecidos em cães e gatos (SLEEPER et al., 2001; BURGNER et al., 2006). Na medicina veterinária o aumento dos valores de cTnI foi descrito em cães com cardiomiopatia dilatada, estenose subaórtica e degeneração da válvula mitral (OYAMA e SISSON, 2004; FONFARA et al., 2010), cardiomiopatia arritmogênica (BAUMWART et al., 2007). Em gatos foi observado em casos de cardiomiopatia hipertrófica (HERNDON et al., 2002; CONNOLLY et al., 2003), insuficiência renal (PORCIELLO et al., 2008).

CAPÍTULO 1

Avaliação cardíaca e metabólica de gatos obesos

Artigo a ser submetido à publicação no periódico Ciência Rural

3. Cap 1 – Avaliação cardíaca e metabólica de gatos obesos

Cardiac and metabolic evaluation of obese cats

Daniel Cometti Borlini^{1*} Karina Preising Apteckmann¹ Afonso Cassa Reis¹

Barbara Seidel Bittencourt¹ Hévila Dutra Barbosa de Cerqueira¹

3.1 RESUMO

A obesidade é um problema global crescente em cães e gatos e está ligada ao surgimento ou agravamento de alterações metabólicas e cardiovasculares. A associação de algumas dessas alterações pode desencadear o surgimento de uma síndrome denominada Síndrome Metabólica (SM), que representa um conjunto de fatores de risco com origem metabólica que podem promover o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2. Objetivou-se com este estudo avaliar a influência da obesidade no metabolismo e sua relação com o desenvolvimento de alterações cardiovasculares em gatos obesos. Foram utilizados oito gatos adultos, obesos há mais de um ano, com peso médio de $6,4 \pm 0,8$ kg. Os animais foram avaliados por meio de dosagens séricas de glicose, triglicerídeos colesterol total e frações. A avaliação cardiovascular foi realizada por meio da eletrocardiografia, ecocardiografia, aferição da pressão arterial sistólica sistêmica (PASS) e dosagem de troponina I cardíaca (cTnI). Observaram-se alterações compatíveis com síndrome metabólica em 37,5% dos animais (n = 3), quatro gatos apresentaram níveis de glicose em jejum maiores que o limite superior de normalidade e um animal apresentou dislipidemia. Ao exame eletrocardiográfico e ecocardiográfico dos gatos, as seguintes alterações foram observadas: aumento da duração da onda P (n = 3), aumento do tempo do complexo QRS (n = 2) e aumento dos valores da espessura da parede livre em diástole (PLVE_d) (n = 6). Verificou-se aumento de PASS em um animal, sendo classificada como hipertensão leve (152 mmHg). O nível de cTnI em um gato foi maior que o limite de normalidade (0,35

¹Departamento de Medicina Veterinária, Centro de Ciências Agrárias (CCA), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), 29500-000, Alegre, ES, Brasil. E-mail: danielborlini@hotmail.com. *Autor para correspondência.

ng/mL). Com base neste estudo, evidencia-se que é possível o desenvolvimento de SM em gatos obesos, com consequências cardiovasculares, necessitando de mais estudos para confirmação.

Palavras-chave: Dislipidemia, diabetes, hipertensão, obesidade

3.2 ABSTRACT

Obesity is a growing global problem in dogs and cats and can lead to the appearance or worsening of metabolic and cardiovascular changes. Association of some of these changes may develop a syndrome called metabolic syndrome (MS), that represents risk factors with metabolic origin that can promote the development of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. The aim of this study was to evaluate the influence of obesity on metabolism and its relationship to the development of cardiovascular alterations in obese cats. Eight adult cats were used, obese for more than a year, with an average body weight of 6.4 ± 0.8 kg. Animals were assessed by serum glucose, triglycerides and total cholesterol. The cardiovascular evaluation was performed using electrocardiography, echocardiography, measurement of systolic blood pressure and serum cardiac troponin I. It was found changes consistent with the metabolic syndrome in 37.5% of animals ($n = 3$), four cats had levels of fasting glucose greater than the upper limit and one animal had dyslipidemia. Electrocardiographic and echocardiography examination revealed increased of P wave duration ($n = 3$), increased QRS complex amplitude ($n = 2$) and increased values of the free wall in diastole (PLVEd) ($n = 6$). Increased systolic blood pressure was observed in one animal and was classified as mild hypertension (152 mmHg). The level of cTnI in one cat was upper than normality (0.35 ng/mL). Based on this study, it is evident that it is possible the development of metabolic syndrome in obese cats with cardiovascular consequences, requiring further study for confirmation.

Key words: Dyslipidemia. diabetes. hypertension. obesity.

3.3 INTRODUÇÃO

A obesidade é um problema global crescente em cães e gatos (GERMAN, 2006; ZORAN, 2010). Alguns estudos relatam que a incidência de obesidade na população de gatos está entre 19 e 52% (GERMAN, 2006; JORDAN et al., 2008; COLLIARD et al., 2009; COURCIER et al., 2010).

Em humanos uma série de alterações metabólicas e cardiovasculares estão relacionadas à obesidade (VASAN, 2003; ALBERTI et al., 2006; ABEL et al., 2008). A associação de algumas dessas alterações pode desencadear uma síndrome denominada síndrome metabólica (SM), que representa um conjunto de fatores de risco com origem metabólica que estão envolvidos no desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes mellitus (DM) tipo 2. Os fatores de risco estabelecidos para o diagnóstico desta síndrome em humanos são: obesidade, hipertensão arterial sistêmica, hiperglicemia e dislipidemia (ALBERTI et al., 2006).

Alguns estudos tentam estabelecer o diagnóstico de SM em animais de companhia (JERICÓ, 2009; JERICÓ et al., 2009; MORI, et al., 2012), contudo, não há um consenso na Medicina Veterinária para o diagnóstico de SM em cães e gatos. Os estudos são recentes e revelam pouco acerca de todas as possíveis alterações.

MORI et al. (2012) estabeleceram critérios iniciais para diagnóstico e avaliação de SM em gatos. Os fatores de risco propostos para o desenvolvimento de SM foram obesidade central (aumento > 10% no peso corporal ou ECC > 3), além da associação de no mínimo duas das seguintes alterações: níveis séricos de glicose \geq 120 mg/dL; níveis séricos de triglicerídios \geq 165 mg/dL; colesterol total \geq 180 mg/dL; e níveis séricos de ALT \geq 100 UI. Adicionalmente, o diagnóstico pode ser confirmado por meio de dosagem sérica de adiponectina (< 3.0 μ g/mL) ou insulina (> 3.0 ng/mL).

Existem evidências de que a obesidade nos gatos pode desencadear alterações no metabolismo de glicose e lipídeos (APPLETON et al., 2001; HOENIG et al., 2007; JORDAN et al., 2008; MURANAKA et al., 2011). Entretanto, faltam estudos sobre a avaliação do sistema cardiovascular associados às alterações metabólicas.

Objetivou-se com esse estudo avaliar a presença de alterações metabólicas relacionadas à SM e suas possíveis alterações sobre o sistema cardiovascular em gatos obesos.

3.4 MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados oito gatos adultos obesos, sem raça definida, castrados (sete machos e uma fêmea), com idades entre 3 e 5 anos, e, que se apresentavam com sobrepeso há mais de um ano antes do início do estudo. Os gatos foram pesados e classificados utilizando a escala pré-determinada de nove pontos segundo Laflamme (1997), sendo considerado obeso o animal que apresentou um escore de condição corporal (ECC) maior ou igual a sete. O peso médio dos animais foi de $6,4 \pm 0,8$ kg, e o ECC médio foi de 7,7.

Os animais selecionados não apresentavam evidências de outras doenças sistêmicas, sendo avaliados previamente com realização de exame físico, hemograma, avaliação do perfil renal (dosagem de uréia e creatinina), perfil hepático com dosagem de alanino aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA) e gama glutamiltransferase (GGT), proteína total e albumina, perfil tireoidiano (T4 livre, T4 total e TSH) e teste de supressão com baixa dose de dexametasona e radiografia torácica.

Após pesagem e classificação do ECC, foram coletadas amostras de sangue e realizados os exames ecocardiográfico e eletrocardiográfico. As aferições da pressão arterial sistólica sistêmica (PASS) foram realizadas em visitas domiciliares, totalizando quatro aferições, com intervalo de dois meses entre cada.

Amostras de sangue foram coletadas por meio da colocação de cateter venoso periférico na veia cefálica, e foram acondicionadas em tubos sem anticoagulante. Posteriormente, os tubos foram centrifugados para obtenção das amostras de soro, que foram armazenadas a -80°C até a data da análise. Para avaliação do perfil metabólico foram determinadas em cada amostra as concentrações séricas de ALT (método cinético UV-IFFC); glicose (método GOD-Trinder), triglicerídeos e colesterol total (método enzimático Trinder), lipoproteínas de alta densidade [HDL] (método colorimétrico enzimático), lipoproteínas de baixa densidade [LDL] e lipoproteínas de muito baixa densidade [VLDL] calculadas pela equação de Friedewald et al. (1972). Estas dosagens foram realizadas no Laboratório Clínico da Universidade Federal do Espírito Santo, utilizando kits comerciais específicos (Labtest, São Paulo, Brasil). As dosagens de cTnI foram realizadas pela técnica de imunoquimioluminescência no Laboratório Clínico do

Instituto do Coração (Incor) de São Paulo. As amostras foram avaliadas utilizando o analisador Siemens ADVIA Centaur®, e o reagente Troponin I Ultra.

Os exames eletrocardiográficos foram realizados utilizando um equipamento portátil computadorizado (TEB-ECGPC software versão 1.10 – São Paulo, SP, Brasil). Os animais foram posicionados em decúbito lateral direito e os eletrodos posicionados devidamente, de acordo com recomendações de (TILLEY, 1992). A monitorização eletrocardiográfica teve duração média de um minuto e os traçados foram impressos para análise. Avaliaram-se as derivações bipolares (I, II, III), unipolares de membros (aVR, aVF, aVL). Além disso, analisou-se ritmo, frequência cardíaca, eixo cardíaco, durações em segundos (s) de P, PR, QRS, QT e amplitudes em milivolts (mV) de P, Q, R, T e desvio do segmento ST em relação à linha de base.

Utilizou-se para a realização dos exames ecocardiográficos um aparelho ultrassonográfico (Esaote Mylab™ 30VET Gold, Brasil), com transdutor setorial na frequência de 7,5 MHz. Os animais permaneceram posicionados em decúbito lateral para a realização de cortes longitudinais e transversais do coração, segundo descrições de (BOON, 2011). Foram realizadas as medidas de átrio esquerdo (AE); aorta (Ao); relação átrio esquerdo aorta (AE/Ao); diâmetro diastólico (DVE_d) e sistólico (DVE_s) do ventrículo esquerdo; espessura da parede livre do ventrículo esquerdo em diástole (PVE_d) e sístole (PVE_s); espessura do septo interventricular em diástole (SIV_d) e sístole (SIV_s) em imagens do modo M, em eixo transversal obtido por janela paraesternal direita; velocidade de enchimento diastólico inicial do ventrículo esquerdo (Onda E); velocidade de enchimento ventricular durante a contração atrial (Onda A); relação entre onda E e onda A (E/A) obtidas em corte transversal e janela paraesternal esquerda; fração de encurtamento sistólico do ventrículo esquerdo (Fenc) obtida por cálculo a partir do modo M.

A mensuração da pressão arterial sistólica sistêmica (PASS) foi realizada por método não invasivo com Doppler ultrassônico vascular (DV 10 - MICROEM® - Ribeirão Preto - SP - Brasil). A tricotomia foi realizada na região palmar metacarpal, próxima ao coxim no membro anterior esquerdo, onde se localiza a artéria digital palmar comum. Com o animal em decúbito lateral direito, foi aplicado gel sobre a região tricotomizada e sobre a superfície do transdutor do aparelho. O manguito, com largura entre 30 e 40% da circunferência do membro, foi posicionado sobre o terço proximal da região radioulnar do membro torácico esquerdo. Após a obtenção

dos sinais de pulso adequados, o manguito foi inflado até aproximadamente 30 mmHg superior à pressão necessária para se obliterar o sinal de pulso audível e, em seguida, lentamente desinflado. A pressão sistólica foi determinada no momento em que o sinal de pulso se tornou audível novamente. Para uma melhor padronização dos resultados, foram realizadas cinco medidas da PASS em cada animal, obtendo-se a média aritmética de cada aferição. Os valores obtidos foram analisados separadamente de modo a avaliar a condição de cada animal. Realizou-se uma análise descritiva dos dados, e os resultados foram discutidos de acordo com cada alteração notada.

Este estudo obteve aprovação pelo Comitê de Ética para o Uso de Animais da Universidade Federal do Espírito Santo, UFES, Brasil, sob protocolo número 047/2011.

3.5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Três gatos (37,5%) apresentaram valores de PASS compatíveis com hipertensão leve em um dos momentos avaliados, podendo ser decorrente do estresse de manipulação. Um animal apresentou hipertensão leve em três diferentes momentos, e sua média final após as quatro avaliações permaneceu acima de 150 mmHg. Desta forma, sugere-se que a hipertensão arterial leve apresentada pelo animal em questão pode ser decorrente da obesidade. Os valores médios de PASS de cada animal e do grupo estão demonstrados na tabela 1.

As avaliações da PASS dos animais do presente estudo foram realizadas no próprio domicílio a fim de evitar os efeitos do estresse na avaliação, referidos como síndrome do jaleco branco, na qual ocorre ativação do sistema simpático desencadeando aumento dos valores de pressão arterial (BELEW et al. 1999). Belew et al. (1999) observaram que a mudança no ambiente e realização do exame físico são os dois principais fatores envolvidos na síndrome do jaleco branco, com aumento da pressão arterial em até 30 mmHg. Outro estudo demonstrou que a média da PA sistêmica sistólica de gatos saudáveis em ambiente hospitalar foi de 137,7 mmHg e em ambiente domiciliar de 131,8 mmHg. Apesar de encontrar uma diferença pequena, essa diferença foi significativa, demonstrando que o efeito do jaleco branco realmente pode existir em animais (CHAMPION e GOLDNER, 2008).

O diagnóstico e a classificação da hipertensão arterial devem ser feitos com base na categorização do risco de lesão aos órgãos-alvo, sendo considerado: hipertensão leve (risco leve de lesão aos órgãos-alvo) de 150-159 mmHg; hipertensão moderada (risco moderado de lesão de órgãos alvo) de 160-179 mmHg; e; hipertensão severa (risco severo de lesão de órgãos alvo) valores \geq 180 mmHg (BROWN et al., 2007).

Os gatos obesos podem apresentar valores de PASS mais altos que animais com peso ideal, variando de hipertensão leve a moderada (CHAMPION, 2011). Porém, não se pode estabelecer um mecanismo único para a obesidade desencadear a hipertensão arterial, pois esses mecanismos são complexos e estão relacionados a uma série de fatores, como: ativação do sistema nervoso simpático, resistência à insulina e hiperinsulinemia, aumento dos níveis de angiotensinogênio e aldosterona, expansão do volume plasmático e aumento dos níveis de leptina (ENGELI et al., 2003; KOTSIS et al., 2010). Com o objetivo de determinar a influência da obesidade na PASS, foram excluídas as principais causas de hipertensão arterial nos gatos deste estudo, como doença renal crônica (MAGGIO, et al., 2000), hipertireoidismo (BODEY e SANSOM, 1998; THOMPSON, 2004; JEPSON et al., 2007) e DM (MAGGIO et al., 2000).

Em um dos animais observou-se uma dislipidemia marcante, com valores séricos de triglicerídeos e colesterol de 1.536 mg/dL e 299 mg/dL, respectivamente. Contudo, os demais parâmetros avaliados estavam dentro dos padrões de normalidade para a espécie. Os efeitos deletérios causados pela hiperlipidemia crônica sobre a saúde dos gatos ainda são desconhecidos. HATANO et al. (2010) e NISHII et al. (2012) demonstraram que os estados de hiperlipidemia e hipertrigliceridemia induzem resistência à insulina, o que pode ser um fator marcante no desenvolvimento do DM tipo 2 em animais obesos, já que estes apresentam frequentemente alteração no perfil lipídico (JORDAN et al., 2008).

Os valores de HDL dos gatos variaram de 48,6 a 78,7 mg/dL, os de LDL variaram de 10,2 a 54,5 mg/dL, e os valores de VLDL variaram de 7,4 a 29,8 mg/dL. Em um dos animais não foi possível estimar os valores de LDL e VLDL pois este animal apresentava valor superior a 400 mg/dL de triglicerídeos, o que inviabiliza o cálculo (FRIEDEWALD et al., 1972). Não foram encontrados valores de referência para a referida técnica em gatos. Os valores individuais estão ilustrados na tabela 2.

A obesidade em humanos está muitas vezes associada à elevação dos níveis séricos de colesterol e/ou triglicerídeos. A dislipidemia desencadeada pela obesidade em humanos é caracterizada por baixas concentrações de HDL no soro e concentrações elevadas de lipoproteína de baixa densidade (LDL). Esse tipo de alteração contribui para aumento do transporte de colesterol para os tecidos periféricos, e é um fator importante no desenvolvimento de aterosclerose (GORDON, 1998). Em contraste com o observado em humanos, a aterosclerose é rara em gatos obesos e isso pode estar relacionado ao metabolismo lipídico da espécie, que se caracteriza por apresentar maiores concentrações de HDL, os tornando mais resistentes ao desenvolvimento de aterosclerose (HOENIG et al., 2003; JORDAN et al., 2008).

Observou-se que em 50% dos animais (n=4) os níveis de glicose em jejum foram maiores que 120 mg/dL (Tabela 6), dos quais apenas dois apresentaram outras alterações concomitantes que os classificariam como portadores de SM. Gatos obesos apresentam elevado risco para o desenvolvimento de resistência à insulina (SCARLETT e DONOGHUE, 1998; APPLETON et al., 2001), sendo causada pela diminuição da expressão dos receptores de insulina e reduzindo também a capacidade de resposta à insulina que consegue se ligar aos receptores (OLEFSKY e KOLTERMAN, 1981). Aliado a isso, o estado de hiperglicemia prolongado pode induzir a apoptose de células beta por glicotoxicidade, levando à diminuição da população desse tipo celular (ZINI et al., 2009). Assim, os gatos que apresentaram níveis elevados de glicose neste estudo possuem elevado risco de desenvolver DM tipo 2, principalmente se essa hiperglicemia estiver aliada à alteração do perfil lipídico, fato encontrado em um animal do grupo experimental.

Os valores eletrocardiográficos estão ilustrados na tabela 3. Foi observado que 37,5% dos animais (n=3) apresentaram valores aumentados da duração da onda P (0,05s), sugerindo possível sobrecarga atrial esquerda (TILLEY, 1992). Essa alteração também foi relatada em outros trabalhos com gatos (CHAMPION, 2011) e cães obesos (PEREIRA-NETO et al., 2010). Apesar de ser observada esta alteração eletrocardiográfica, esse aumento não foi confirmado ao exame ecocardiográfico dos animais.

Foi observado o prolongamento do complexo QRS (0,05s) em dois animais, sendo sugestivo de sobrecarga ventricular esquerda (TILLEY, 1992), o que foi

confirmado por meio do exame ecocardiográfico em um dos dois animais, e em um deles era concomitante o aumento da onda P.

Aumentos da duração da onda P e do complexo QRS estão relacionados às alterações no lado esquerdo do coração, o que pode ocorrer em situações de aumento de câmara cardíaca, seja por hipertrofia ou dilatação (TILLEY, 1992). Em humanos, os indivíduos obesos possuem aumento do tamanho atrial esquerdo, sendo que essa alteração está relacionada com a expansão do volume intravascular, e também devido à disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (GOTTDIENER et al., 1997).

Os resultados do exame ecocardiográfico estão ilustrados na tabela 4. Foi observado que 75% dos gatos (n=6) apresentaram valores de PVEd aumentados. Dois animais apresentaram valores aumentados de DVEd e DVEs, alterações compatíveis com sobrecarga de volume (TILLEY, 1992). Na obesidade ocorre expansão do volume plasmático, aumento do volume sanguíneo e circulação hiperdinâmica, conseqüentemente, gera-se aumento da pré-carga. Além disso, a pós-carga do ventrículo esquerdo pode estar elevada nesses indivíduos devido ao aumento da resistência vascular periférica (VASAN, 2003). Em casos de aumento da pré-carga associada à obesidade, ocorre o desenvolvimento de hipertrofia excêntrica do ventrículo esquerdo, como um mecanismo que visa normalizar o estresse na parede ventricular esquerda. Porém, esse processo em longo prazo pode gerar insuficiência diastólica (ALPERT, 2001; VASAN, 2003).

O nível de cTnI em um gato foi de 0,35 ng/mL, sendo considerado elevado de acordo com valores de referência para gatos normais (< 0,03 a 0,16 ng/mL) (SLEEPER et al., 2001). Em humanos altos níveis de cTnI podem ser observados após infarto do miocárdio, condição isquêmica decorrente da ruptura de uma placa aterosclerótica nas artérias coronárias, resultando em agregação de plaquetas, coagulação e oclusão do vaso ou embolização distal (COLLINSON e STUBBS, 2003). Os demais animais apresentaram valores compreendidos entre < 0,006 e 0,15 ng/mL (Tabela 5), sendo considerados normais (SLEEPER et al., 2001).

A cTnI é um biomarcador com alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de lesões miocárdicas (WELLS e SLEEPER, 2008). As concentrações séricas de cTnI aumentam significativamente após danos nas células do miocárdio, principalmente lesões isquêmicas, as quais desencadeiam a morte celular, perda da

integridade da membrana e consequente liberação de cTnI na circulação (COLLINSON et al., 2001; WELLS e SLEEPER, 2008).

Na medicina veterinária, o aumento dos valores de cTnI foi descrito em cães com cardiomiopatia dilatada, estenose subaórtica, degeneração da válvula mitral (OYAMA e SISSON, 2004; FONFARA et al., 2010) e cardiomiopatia arritmogênica (BAUMWART et al., 2007). Em gatos, foi observado aumento dos níveis séricos de cTnI em casos de cardiomiopatia hipertrófica (HERNDON et al., 2002; CONNOLLY et al., 2003) e doença renal crônica (PORCIELLO et al., 2008). Nos animais do estudo foi excluída a presença de hipertireoidismo e cardiomiopatia hipertrófica nos gatos, além de insuficiência renal, alterações que poderiam elevar os valores de cTnI.

O infarto do miocárdio é raro em cães e gatos. Ele está associado a uma série de doenças e pode contribuir para a morbidade e mortalidade nos cães e gatos que estão criticamente doentes. Em um estudo retrospectivo observou-se aos exames eletrocardiográfico e ecocardiográfico de gatos que apresentaram infarto do miocárdio e foram a óbito, extrassístoles ventriculares e hipertrofia ventricular (DRIEHUYS et al., 1998). Porém, nenhuma alteração semelhante foi observada nos exames eletrocardiográfico e ecocardiográfico do animal que apresentou níveis elevados de cTnI, não havendo outros indícios de doenças cardíacas que justificariam essa elevação. Uma possibilidade é que a ativação do sistema simpático gerada pelo estresse possa desencadear aumento dos níveis de cTnI, assim como observado em cães atletas (MCKENZIE et al., 2007).

Seguindo os critérios iniciais estabelecidos por Mori *et al.* (2012) para o diagnóstico de SM em gatos, constatou-se que três animais (37,5%) apresentaram alterações que os classificam como portadores de SM. Além da obesidade, os três gatos apresentavam as seguintes alterações: hiperglicemia em jejum (152 mg/mL) e aumento de ALT (101 U/L); hipercolesterolemia (232 mg/dL) e aumento de ALT (162,4 mg/dL); hiperglicemia em jejum (132,6 mg/dL) e dislipidemia (295 mg/dL de triglicerídeos e 186 mg/dL de colesterol). Os valores individuais estão ilustrados na tabela 6.

Existem algumas diferenças entre os critérios estabelecidos para humanos e animais, os critérios para diagnóstico de SM em humanos incluem obesidade, aumento de triglicerídeos, diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL), aumento da pressão arterial (sistólica >130 mmHg; diastólica >85 mmHg) e

hiperglicemia, e, para confirmação do diagnóstico devem estar presentes dois fatores associados à obesidade (ALBERTI et al., 2006).

3.6 CONCLUSÕES

Gatos obesos apresentam alteração eletrocardiográfica e ecocardiográfica. Foi observada a presença de SM em 37,5% dos animais do estudo, compreendendo em hiperglicemia, dislipidemia e aumento dos níveis de ALT. A hipertensão arterial parece não ser tão frequente e clinicamente relevante em gatos obesos. A obesidade pode induzir ao aumento da cTnI, porém há necessidade de mais estudos em gatos para que possa ser utilizada na rotina clínica.

3.7 AGRADECIMENTOS

Este estudo foi apoiado pelas empresas: Tecnologia eletrônica Brasileira (TEB[®]) e Royal Canin do Brasil.

3.8 REFERÊNCIAS

ALBERTI, K.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. **Diabetic Medicine**, v. 23, n. 5, p. 469-480, 2006.

ALPERT, M. A. Obesity cardiomyopathy: Pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. **American Journal of the Medical Sciences**, v. 321, n. 4, p. 225-236, 2001.

APPLETON, D. J.; RAND, J. S.; SUNVOLD, G. D. Insulin sensitivity decreases with obesity, and lean cats with low insulin sensitivity are at greatest risk of glucose intolerance with weight gain. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 3, n. 4, p. 211-228, 2001.

BAUMWART, R. D.; ORVALHO, J.; MEURS, K. M. Evaluation of serum cardiac troponin I concentration in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, n. 5, p. 524-528, 2007.

BELEW, A. M.; BARLETT, T.; BROWN, S. A. Evaluation of the white-coat effect in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 13, n. 2, p. 134-142, 1999.

BODEY, A. R.; SANSOM, J. Epidemiological study of blood pressure in domestic cats. **Journal of Small Animal Practice**, v. 39, n. 12, p. 567-573, 1998.

BOON, J. A. **Veterinary Echocardiography**. 2. Iowa: Blackwell Publishing, 2011.

BROWN, S. et al. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 3, p. 542-558, 2007.

CHAMPION, T. **Efeitos da Obesidade e do Sobrepeso Sobre Parâmetros Cardiovasculares e Respiratórios em gatos**. 2011. 124 (Doutor em Medicina Veterinária). Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho" Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal, São Paulo.

CHAMPION, T.; GOLDNER, L. S. L. Avaliação da pressão arterial sistêmica em ambiente hospitalar comparado ao domiciliar em gatos saudáveis e com doenças renais. In: **I Simpósio Latino-americano de Cardiologia Veterinária**. Campos dos Goytacazes, 2008.

COLLINSON, P. O.; BOA, F. G.; GAZE, D. C. Measurement of cardiac troponins. **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 38, n. 5, p. 423-449, 2001.

CONNOLLY, D. J. et al. Cardiac troponin I in cats with hypertrophic cardiomyopathy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 5, n. 4, p. 209-216, 2003.

DRIEHUYS, S. et al. Myocardial infarction in dogs and cats: 37 cases (1985-1994). **Journal of the American Veterinary Association**, v. 213, n. 10, p. 1444-1448, 1998.

ENGELI, S. et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? **International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 35, n. 6, p. 807-825, 2003.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low density lipoprotein in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, v. 18, n. 6, p. 499-502, 1972.

FONFARA, S. et al. Cardiac troponin I as a marker for severity and prognosis of cardiac disease in dogs. **Veterinary Journal**, v. 184, n. 3, p. 334-339, 2010.

GERMAN, A. J. The growing problem of obesity in dogs and cats. **Journal of Nutrition**, v. 136, n. 7, p. 1940S-1946S, 2006.

GORDON, D. J. Factors affecting high-density lipoproteins. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 27, n. 3, p. 699, 1998.

GOTTDIENER, J. S. et al. Left atrial size in hypertensive men: Influence of obesity, race and age. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 29, n. 3, p. 651-658, 1997.

HATANO, Y. et al. Hypertriglyceridemia with increased plasma insulin concentrations in cats. **Research in Veterinary Science**, v. 88, n. 3, p. 458-460, 2010.

HERNDON, W. E. et al. Cardiac troponin I in feline hypertrophic cardiomyopathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 16, n. 5, p. 558-564, 2002.

HOENIG, M. et al. 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, n. 1, p. 227-234, 2007.

HOENIG, M. et al. Effects of obesity on lipid profiles in neutered male and female cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 64, n. 3, p. 299-303, 2003.

JEPSON, R. E. et al. Effect of control of systolic blood pressure on survival in cats with systemic hypertension. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 3, p. 402-409, 2007.

JERICÓ, M. M. Metabolic Syndrome and Dyslipidemia in Dogs. 34th World Small Animal Veterinary Association Congress, 2009, São Paulo, Brazil.

JERICÓ, M. M. et al. Assessment of Metabolic Syndrome Occurrence in Obese Client-Owned Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, n. 3, p. 673-786, 2009.

JORDAN, E. et al. Dyslipidemia in obese cats. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 35, n. 3, p. 290-299, 2008.

KOTSIS, V. et al. Mechanisms of obesity-induced hypertension. **Hypertension Research**, v. 33, n. 5, p. 386-393, 2010.

LAFLAMME, D. Development and validation of a body condition score system for cats: A clinical tool. **Feline Practice**, v. 25, n. 5-6, p. 13-18, 1997.

MAGGIO, F. et al. Ocular lesions associated with systemic hypertension in cats: 69 cases (1985-1998). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 217, n. 5, p. 695-702, 2000.

MCKENZIE, E. C.; HINCHCLIFF, K. W.; WILLIAMSON, K. K.; DAVIS, M. S.; Serum chemistry alterations in Alaskan sled dogs during five successive days of prolonged endurance exercise. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 230, n. 10, p. 1486-1492, 2007.

MORI, N. et al. Establishment of Temporary Criteria for Metabolic Syndrome (MS) Diagnosis and Assessment of the Occurrence Rate of MS in Cats. **Journal of Animal and Veterinary Advances**, v. 11, n. 5, p. 47-49, 2012.

MURANAKA, S. et al. Obesity induced changes to plasma adiponectin concentration and cholesterol lipoprotein composition profile in cats. **Research in Veterinary Science**, v. 91, n. 3, p. 358-361, 2011.

NISHII, N. et al. Experimental Hyperlipemia Induces Insulin Resistance in Cats. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 74, n. 2, 2012.

OLEFSKY, J. M.; KOLTERMAN, O. G. MECHANISMS OF INSULIN RESISTANCE IN OBESITY AND NONINSULIN-DEPENDENT (TYPE-II) DIABETES. **American Journal of Medicine**, v. 70, n. 1, p. 151-168, 1981.

OYAMA, M. A.; SISSON, D. D. Cardiac Troponin-I Concentration in Dogs with Cardiac Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, n. 6, p. 831-839, 2004.

PEREIRA-NETO, G. B. et al. Effects of weight loss on the cardiac parameters of obese dogs. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 2, p. 167-171, 2010.

PORCIELLO, F. et al. Cardiac troponin I is elevated in dogs and cats with azotaemia renal failure and in dogs with non-cardiac systemic disease. **Australian Veterinary Journal**, v. 86, n. 10, 2008.

SCARLETT, J. M.; DONOGHUE, S. Associations between body condition and disease in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 212, n. 11, 1998.

SLEEPER, M. M.; CLIFFORD, C. A.; LASTER, L. L. Cardiac troponin I in the normal dog and cat. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 15, n. 5, 2001.

THOMPSON, J. Management of hypertension in a geriatric cat. **Canadian Veterinary Journal-Revue Veterinaire Canadienne**, v. 45, n. 5, p. 427-429, 2004.

TILLEY, L. P. **Essentials of canine and feline electrocardiography**. 3. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992. 470.

VASAN, R. S. Cardiac function and obesity. **Heart**, v. 89, n. 10, p. 1127-1129, 2003.

WELLS, S. M.; SLEEPER, M. Cardiac troponins. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 18, n. 3, p. 235-245, 2008.

ZINI, E. et al. Hyperglycaemia but not hyperlipidaemia causes beta cell dysfunction and beta cell loss in the domestic cat. **Diabetologia**, v. 52, n. 2, 2009.

ZORAN, D. L. Obesity in Dogs and Cats: A Metabolic and Endocrine Disorder. **Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice**, v. 40, n. 2, p. 221, 2010.

Tabela 1 – Valores individuais de PASS (mmHg) nos diferentes momentos avaliados (1, 2, 3 e 4), seguidos por média \pm desvio padrão (DP) de gatos obesos (n=8).

Gato	PASS (mmHg)				Média do animal \pm DP
	M.1	M.2	M.3	M.4	
1	107	102	122	122	113 \pm 10
2	123	124	123	125	124 \pm 1
3	118	144	152	141	139 \pm 15
4	144	150	160	152	152 \pm 7
5	160	140	142	144	147 \pm 9
6	147	150	148	142	147 \pm 3
7	133	134	130	128	131 \pm 3
8	131	153	148	145	144 \pm 9
Média do grupo \pm DP	133 \pm 17	137 \pm 17	141 \pm 14	137 \pm 11	

Tabela 2 – Valores de lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) em gatos obesos.

Gato	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	VLDL (mg/dL)
1	48,6	36	7,4
2	51,3	54,5	9,2
3	63,9	26,1	10
4	71,3	38,1	11,6
5	61	10,2	29,8
6	57,2	*	*
7	77,5	43,3	28,2
8	78,7	45,5	13,8

*Calculo não realizado pois o animal apresentava valor superior a 400 mg/dL de triglicédeos.

Tabela 3 – Valores eletrocardiográficos de gatos obesos (n=8).

Gato	P (s)	P (mV)	PR (s)	QRS (s)	R (mV)	QT (s)	Eixo
1	0,05	0,075	0,07	0,05	0,3	0,18	98
2	0,04	0,1	0,07	0,05	0,5	0,18	68
3	0,05	0,1	0,09	0,04	0,5	0,16	77
4	0,05	0,05	0,08	0,04	0,1	0,18	101
5	0,04	0,075	0,08	0,04	0,25	0,15	33
6	0,04	0,1	0,07	0,04	0,1	0,17	74
7	0,04	0,07	0,07	0,04	0,5	0,16	51
8	0,04	0,15	0,06	0,04	0,55	0,14	78

Tabela 4 – Valores individuais dos parâmetros ecocardiográficos em gatos obesos (n=8) obtidos em eixo transversal.

Variável	Gato								Referência*
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Ao	8,66	8,47	8,87	8,45	9,35	8,20	9,57	8,00	9,5 ± 1,5
AE	12,00	12,53	11,40	10,50	12,5	11,30	12,30	11,1	12,8±1,7
AE/Ao	1,39	1,48	1,29	1,24	1,34	1,38	1,29	1,39	1,3 ± 0,2
SIVs (mm)	7,10	7,26	7,25	7,10	7,36	7,08	7,35	7,2	7,4 ± 1,3
DVEs (mm)	12,78	6,68	8,50	9,18	6,88	10,40	8,53	10,6	8,1 ± 1,8
PVEs (mm)	7,18	7,12	7,25	7,18	7,74	7,18	7,20	7,08	7,5 ± 1,1
SIVd (mm)	4,36	3,96	4,83	4,73	4,56	4,63	5,28	4,62	4,6 ± 0,6
DVEd (mm)	19,50	11,76	14,15	14,44	14,34	14,80	16,35	17,28	16 ± 2,3
PVEd (mm)	5,70	6,05	5,78	5,30	6,00	5,00	5,30	4,88	4,3 ± 0,7
Onda E (m/s)	58,80	69,08	60,5	76,73	70,25	65,15	68	67,44	0,7 ± 0,1
Onda A (m/s)	47,10	53,20	51	48,75	50,5	47,35	45,4	49,16	0,5 ± 0,1
E/A	1,25	1,30	1,19	1,57	1,39	1,38	0,96	1,37	1,5 ± 0,3
Fenc (%)	34	43	40	36	52	30	48	39	49 ± 7

AE/Ao, relação átrio esquerdo aorta; DVEd, Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DVEs, Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; PVEs, espessura sistólica da parede livre do ventrículo esquerdo; PVEd, espessura diastólica da parede livre do ventrículo esquerdo; SIVs, espessura sistólica do septo interventricular; SIVd, espessura diastólica do septo interventricular; Onda E, velocidade de enchimento diastólico inicial do ventrículo esquerdo; Onda A, a velocidade de enchimento ventricular durante a contração atrial; E/A, relação entre onda E e onda A; Fenc, fração de encurtamento sistólico do ventrículo esquerdo. *Boon, (2011).

Tabela 5 – Valores individuais de troponina i cardíaca (cTnI) de gatos obesos (n=8).

Gato	cTnI (ng/mL)
1	0,123
2	0,095
3	0,012
4	0,146
5	0,346
6	< 0,006
7	0,016
8	0,123

Tabela 6 – Valores individuais de escore de condição corporal (ECC), glicose, triglicerídeos, colesterol e ALT de gatos obesos (n=8).

Gato	ECC	Glicose (mg/dL)	Triglicerídeos (mg/dL)	Colesterol (mg/dL)	ALT (U/L)
1	8	151,4	37	92	15,71
2	7	153,7	114	115	47,14
3	8	100	50	100	36,67
4	7	152	172	121	101
5	7	98,6	149	101	83,81
6	8	92,6	1573	299	68,09
7	8	115,7	232	149	162,4
8	8	132,6	295	186	20,95

6 REFERÊNCIAS GERAIS

AHIMA, R. S. et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. **Nature**, v. 382, n. 6588, p. 250-252, 1996.

ALBERTI, K.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. **Diabetic Medicine**, v. 23, n. 5, p. 469-480, 2006.

ALLAN, F. J. et al. A cross-sectional study of risk factors for obesity in cats in New Zealand. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 46, n. 3, p. 183-196, 2000.

ALPERT, M. A.; HASHIMI, M. W. Obesity and the heart. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 306, n. 2, p.117-123. 1993.

APPLETON, D. J.; RAND, J. S.; SUNVOLD, G. D. Insulin sensitivity decreases with obesity, and lean cats with low insulin sensitivity are at greatest risk of glucose intolerance with weight gain. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 3, n. 4, p. 211-228, 2001.

APPLETON, D. J.; RAND, J. S.; SUNVOLD, G. D. Plasma leptin concentrations are independently associated with insulin sensitivity in lean and overweight cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 4, n. 2, p. 83-93, 2002.

BADMAN, M. K.; FLIER, J. S. The adipocytes as an active participant in energy balance and metabolism. **Gastroenterology**, v. 132, n. 6, p. 2103-2115, 2007.

BAILHACHE, E. et al. Lipoproteins abnormalities in obese insulin-resistant dogs. **Metabolism-Clinical and Experimental**, v. 52, n. 5, p. 559-564, 2003.

BASTARD, J. P. et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. **European Cytokine Network**, v. 17, n. 1, p. 4-12, 2006.

BAUMWART, R. D.; ORVALHO, J.; MEURS, K. M. Evaluation of serum cardiac troponin I concentration in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. **American Journal of Veterinary Research**, v. 68, n. 5, p. 524-528, 2007.

BIOURGE, V. et al. Effect of weight gain and subsequent weight loss on glucose tolerance and insulin response in healthy cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 11, n. 2, p. 86-91, 1997.

BJORNVAD, C. R. et al. OBESITY AND GENDER AFFECTS TOTAL ADIPONECTIN CONCENTRATION AND MULTIMER DISTRIBUTION IN DOMESTIC CATS. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 3, p. 717-718, 2010.

BROWN, S. et al. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, n. 3, p. 542-558, 2007.

BURGENER, I. A. et al. Cardiac troponins as indicators of acute myocardial damage in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, n. 2, p. 277-283, 2006.

CHAMPION, T. **Efeitos da Obesidade e do Sobrepeso Sobre Parâmetros Cardiovasculares e Respiratórios em gatos**. 2011. 124 (Doutor em Medicina Veterinária). Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho" Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal, São Paulo.

COHEN, B.; NOVICK, D.; RUBINSTEIN, M. Modulation of insulin activities by leptin. **Science**, v. 274, n. 5290, p. 1185-1188, 1996.

COLLIARD, L. et al. Prevalence and risk factors of obesity in an urban population of healthy cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, n. 2, p. 135-140, 2009.

COLLINSON, P. O.; BOA, F. G.; GAZE, D. C. Measurement of cardiac troponins. **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 38, n. 5, p. 423-449, 2001.

CONNOLLY, D. J. et al. Cardiac troponin I in cats with hypertrophic cardiomyopathy. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 5, n. 4, p. 209-216, 2003.

CONSIDINE, R. V. et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. **New England Journal of Medicine**, v. 334, n. 5, p. 292-295, 1996.

COURCIER, E. A. et al. Prevalence and risk factors for feline obesity in a first opinion practice in Glasgow, Scotland. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 12, n. 10, p. 746-753, 2010.

DIEZ, M.; NGUYEN, P. Obesity: epidemiology, pathophysiology and management of the obese dog. In: PIBOT, P.; BOURGE, V., et al (Ed.). **Encyclopedia of Canine Clinical Nutrition**. Aimargues: Aniwa SAS, 2006. p. 3-59.

DIXON, R. M.; REID, S. W.; MOONEY, C. T. Epidemiological, clinical, haematological and biochemical characteristics of canine hypothyroidism. **Veterinary Record**, v. 145, n. 17, p. 481-487, 1999.

ENGELI, S. et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? **International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 35, n. 6, p. 807-825, 2003.

FAROOQUI, I. S. et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 3, p. 237-247, 2007.

FESUES, G. et al. Adiponectin is a novel humoral vasodilator. **Cardiovascular Research**, v. 75, n. 4, p. 719-727, 2007.

FETTMAN, M. J. et al. Effects of neutering on bodyweight, metabolic rate and glucose tolerance of domestic cats. **Research in Veterinary Science**, v. 62, n. 2, p. 131-136, 1997.

FLEEMAN, L.; RAND, J. Diabetes mellitus: nutritional strategies. In: PIBOT, P.; BIOURGE, V., et al (Ed.). **Encyclopedia of Canine Clinical Nutrition**. Aimargues: Aniwa SAS, 2006. p.203-233.

FLEGAL, K. M. et al. Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2008. **Jama-Journal of the American Medical Association**, v. 303, n. 3, p. 235-241, 2010.

FONFARA, S. et al. Cardiac troponin I as a marker for severity and prognosis of cardiac disease in dogs. **Veterinary Journal**, v. 184, n. 3, p. 334-339, 2010.

FONSECA-ALANIZ, M. H. et al. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 216-229, 2006.

FRALEY, M. A. et al. Obesity and the electrocardiogram. **Obesity Reviews**, v. 6, n. 4, p. 275-281, 2005.

FREEDMAN, D. S. et al. Relation of lipoprotein subclasses as measured by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy to coronary artery disease. **Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology**, v. 18, n. 7, p. 1046-1053, 1998.

FRUHBECK, G. et al. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 280, n. 6, p. E827-E847, 2001.

FURUKAWA, S. et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. **Journal of Clinical Investigation**, v. 114, n. 12, p. 1752-1761, 2004.

GARCIA, M. P.; CHAVES, S. B.; AZEVEDO, R. B. O tecido adiposo. In: CURI, R.; POMPÉIA, C., et al (Ed.). **Entendo a Gordura: Os ácidos graxos**. São Paulo: Manole, 2002. p.161-172.

GAYET, C. et al. Insulin resistance and changes in plasma concentration of TNF α , IGF1, and NEFA in dogs during weight gain and obesity. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 88, n. 3-4, p. 157-165, 2004.

GERMAN, A.; MARTIN, L. **Feline obesity: epidemiology, pathophysiology and management**. Encyclopedia of Feline Clinical Nutrition. PIBOT, P.; BIOURGE, V., et al. Aimargues: Aniwa SAS: 3-49 p. 2008.

GERMAN, A. J. The growing problem of obesity in dogs and cats. **Journal of Nutrition**, v. 136, n. 7, p. 1940S-1946S, 2006.

GERMAN, A. J. et al. Improvement in insulin resistance and reduction in plasma inflammatory adipokines after weight loss in obese dogs. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 37, n. 4, p. 214-226, 2009.

GERMAN, A. J. et al. Obesity, its associated disorders and the role of inflammatory adipokines in companion animals. **Veterinary Journal**, v. 185, n. 1, p. 4-9, 2010.

GOFF, D. C. et al. Insulin resistance and adiposity influence lipoprotein size and subclass concentrations. Results from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. **Metabolism-Clinical and Experimental**, v. 54, n. 2, p. 264-270, 2005.

GRANGER, J. P.; WEST, D.; SCOTT, J. Abnormal pressure-natriuresis in the dog-model of obesity-induced hypertension. **Hypertension**, v. 21, n. 4, p. 8-11, 1993.

GRIFFIN, B. A. Lipoprotein atherogenicity: an overview of current mechanisms. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 58, n. 1, p. 163-169, 1999.

HENEGAR, J. R. et al. Functional and structural changes in the kidney in the early stages of obesity. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 12, n. 6, p. 1211-1217, 2001.

HERNDON, W. E. et al. Cardiac troponin I in feline hypertrophic cardiomyopathy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 16, n. 5, p. 558-564, 2002.

HESS, R. S.; KASS, P. H.; VAN WINKLE, T. J. Association between diabetes mellitus, hypothyroidism or hyperadrenocorticism, and atherosclerosis in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 17, n. 4, p. 489-494, 2003.

HIRATA, M. H.; HIRATA, R. D. C. Transporte de ácidos graxos no plasma. In: CURI, R.; POMPÉIA, C., et al (Ed.). **Entendendo a gordura: os ácidos graxos**. São Paulo: Manole, 2002.

HOENIG, M. et al. 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, n. 1, p. 227-234, 2007.

HOENIG, M. et al. Effects of obesity on lipid profiles in neutered male and female cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 64, n. 3, p. 299-303, 2003.

HONG, S. J. et al. Associations among plasma adiponectin, hypertension, left ventricular diastolic function and left ventricular mass index. **Blood Pressure**, v. 13, n. 4, p. 236-242, 2004.

HOPKINS, T. A. et al. Adiponectin actions in the cardiovascular system. **Cardiovascular Research**, v. 74, n. 1, p. 11-18, 2007.

ISHIOKA, K. et al. Plasma leptin concentration in dogs: Effects of body condition score, age, gender and breeds. **Research in Veterinary Science**, v. 82, n. 1, p. 11-15, 2007.

ISHIOKA, K. et al. Canine adiponectin: cDNA structure, mRNA expression in adipose tissues and reduced plasma levels in obesity. **Research in Veterinary Science**, v. 80, n. 2, p. 127-132, 2006.

ISHIOKA, K. et al. Feline Adiponectin: Molecular Structures and Plasma Concentrations in Obese Cats. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 71, n. 2, p. 189-194, 2009.

JEPSON, R. Feline systemic hypertension: classification and pathogenesis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, n. 1, p. 25-34, 2011.

JERICÓ, M. M. et al. Assessment of Metabolic Syndrome Occurrence in Obese Client-Owned Dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 23, n. 3, p. 673-786, 2009.

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**, v. 61, p. 66-72, 2006.

JEUSETTE, I. et al. Ad libitum feeding following ovariectomy in female Beagle dogs: effect on maintenance energy requirement and on blood metabolites. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 88, n. 3-4, p. 117-121, 2004.

JEUSETTE, I. C. et al. Effects of chronic obesity and weight loss on plasma ghrelin and leptin concentrations in dogs. **Research in Veterinary Science**, v. 79, n. 2, p. 169-175, 2005.

JEUSETTE, I. C. et al. Influence of obesity on plasma lipid and lipoprotein concentrations in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 66, n. 1, p. 81-86, 2005.

JONES, T. C.; HUNT, R. D.; KING, N. W. **Patologia Veterinária**. 6^a. São Paulo: Manole, 2000.

JORDAN, E. et al. Dyslipidemia in obese cats. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 35, n. 3, p. 290-299, 2008.

KADOWAKI, T. et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. **Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 7, p. 1784-1792, 2006.

KIM, S. P. et al. 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, n. 10, p. 2456-2460, 2003.

LEE, Y. H.; PRATLEY, R. E. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. **Current Diabetes Reports**, v. 5, n. 1, p. 70-75, 2005.

LIU, S. K.; TILLEY, L. P.; TAPPE, J. P. Clinical and pathologic findings in dogs with atherosclerosis: 21 cases (1970-1983). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 189, n. 1, p. 227-232, 1986.

LUND, E. M. et al. Prevalence and Risk Factors for Obesity in Adult Cats from Private US Veterinary Practices. **Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v. 3, n. 2, p. 88-96, 2005.

LUND, E. M. et al. Prevalence and Risk Factors for Obesity in Adult Dogs from Private US Veterinary Practices. **Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v. 4, n. 2, p. 177-186, 2006.

LUTZ, T. A. Feline diabetes mellitus: nutritional strategies. In: PIBOT, P.; BOURGE, V., et al (Ed.). **Encyclopedia of feline clinical nutrition** Aimargues: Anima SAS, 2008. p.181-221.

MANNING, P. J. Thyroid gland and arterial lesions of Beagles with familial hypothyroidism and hiperlipoproteinemia. **American journal of Veterinay Research**, v. 40, n. 6, p. 820-828, 1979.

MCGREEVY, P. D. et al. Prevalence of obesity in dogs examined by Australian veterinary practices and the risk factors involved. **Veterinary Record**, v. 156, n. 22, p. 695, 2005.

MESSERLI, F. H. Cardiovascular effects of obesity and hypertension. **Lancet**. v. 1, n. 8282, p. 1165-1168, 1982.

MONTOYA, J. A. et al. Hypertension: A risk factor associated with weight status in dogs. **Journal of Nutrition**, v. 136, n. 7, p. 2011s-2013s, 2006.

MORI, N. et al. Establishment of Temporary Criteria for Metabolic Syndrome (MS) Diagnosis and Assessment of the Occurrence Rate of MS in Cats. **Journal of Animal and Veterinary Advances**, v. 11, n. 5, p. 47-49, 2012.

MUELLER, W. M. et al. Evidence that glucose metabolism regulates leptin secretion from cultured rat adipocytes. **Endocrinology**, v. 139, n. 2, p. 551-558, 1998.

NARKIEWICZ, K. Obesity and hypertension—the issue is more complex than we thought. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 21, n. 2, p. 264-267, 2005.

NISHII, N. et al. Experimental Hyperlipemia Induces Insulin Resistance in Cats. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 74, n. 2, p. 267-269, 2012.

OLEFSKY, J. M.; KOLTERMAN, O. G. Mechanisms of insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent (type-II) diabetes. **American Journal of Medicine**, v. 70, n. 1, p. 151-168, 1981.

OYAMA, M. A.; SISSON, D. D. Cardiac Troponin-I Concentration in Dogs with Cardiac Disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 18, n. 6, p. 831-839, 2004.

PANCIERA, D. L. Conditions associated with canine hypothyroidism. **Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice**, v. 31, n. 5, p. 935, 2001.

PANCIERA, D. L. et al. Epizootiologic patterns of diabetes mellitus in cats: 333 cases (1980-1986). **Journal of The American Veterinary Association**, v. 197, n. 11, p. 1504-1508, 1990.

PATTERSON, J. S.; RUSLEY, M. S.; ZACHARY, J. F. Neurologic manifestations of cerebrovascular atherosclerosis associated with primary hypothyroidism in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 153, n. 1, p. 47-57, 1985.

PEREIRA-NETO, G. B. et al. Effects of weight loss on the cardiac parameters of obese dogs. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 2, p. 167-171, 2010.

PORCIELLO, F. et al. Cardiac troponin I is elevated in dogs and cats with azotaemia renal failure and in dogs with non-cardiac systemic disease. **Australian Veterinary Journal**, v. 86, n. 10, p. 390-394, 2008.

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, n. 2, p. 136-156, 2009.

REUSCH, C. E.; SCHELLENBERG, S.; WENGER, M. Endocrine Hypertension in Small Animals. **Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice**, v. 40, n. 2, p. 335+, 2010.

ROBERTSON, I. D. The influence of diet and other factors on owner-perceived obesity in privately owned cats from metropolitan Perth, Western Australia. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 40, n. 2, p. 75-85, 1999.

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, n. 1-2, p. 75-83, 2003.

RUSSELL, K. et al. Influence of feeding regimen on body condition in the cat. **Journal of Small Animal Practice**, v. 41, n. 1, p. 12-17, 2000.

SCARLETT, J. M.; DONOGHUE, S. Associations between body condition and disease in cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 212, n. 11, p. 1725-1731, 1998.

SCARLETT, J. M. et al. Overweight cats - prevalence and risk-factors. **International Journal of Obesity**, v. 18, p. S22-S28, 1994.

SCOTT-MONCRIEFF, J. C. Insulin Resistance in Cats. **Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice**, v. 40, n. 2, p. 241-257, 2010.

SHIBATA, R. et al. Adiponectin protects against the development of systolic dysfunction following myocardial infarction. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 42, n. 6, p. 1065-1074, 2007.

SLEEPER, M. M.; CLIFFORD, C. A.; LASTER, L. L. Cardiac troponin I in the normal dog and cat. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 15, n. 5, p. 501-503, 2001.

SOTTIAUX, J. Atherosclerosis in a dog with diabetes mellitus. **Journal of Small Animal Practice**, v. 40, n. 12, p. 581-584, 1999.

SPRANGER, J. et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes - Results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. **Diabetes**, v. 52, n. 3, p. 812-817, 2003.

STEPIEN, R. L. Feline Systemic Hypertension: Diagnosis and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 13, n. 1, p. 35-43, 2011.

TILLEY, L. P. **Essentials of canine and feline electrocardiography**. 3. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992. 470.

TRAYHURN, P. Adipose tissue in obesity - An inflammatory issue. **Endocrinology**, v. 146, n. 3, p. 1003-1005, 2005.

VASAN, R. S. Cardiac function and obesity. **Heart**, v. 89, n. 10, p. 1127-1129, 2003.

VERKEST, K. R.; BJORNVAD, C. R. Understanding adiponectin in dogs and cats: A work in progress. **Veterinary Journal**, v. 193, n. 1, p. 4-5, 2012.

VERKEST, K. R. et al. 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, n. 1, p. 24-34, 2011.

VERKEST, K. R. et al. Distinct adiponectin profiles might contribute to differences in susceptibility to type 2 diabetes in dogs and humans. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 41, n. 2, p. 67-73, 2011.

WAKSHLAG, J. J. et al. The effects of weight loss on adipokines and markers of inflammation in dogs. **British Journal of Nutrition**, v. 106, p. S11-S14, 2011.

WELLS, S. M.; SLEEPER, M. Cardiac troponins. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 18, n. 3, p. 235-245, 2008.

WHITEHEAD, J. P. et al. Adiponectin - a key adipokine in the metabolic syndrome. **Diabetes Obesity & Metabolism**, v. 8, n. 3, p. 264-280, 2006.

XENOULIS, P. G.; STEINER, J. M. Lipid metabolism and hyperlipidemia in dogs. **Veterinary Journal**, v. 183, n. 1, p. 12-21, 2010.

YOKOTA, T. et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. **Blood**, v. 96, n. 5, p. 1723-1732, 2000.

YONEZAWA, L. A. et al. Marcadores cardíacos na medicina veterinária. **Ciência Rural**, v. 40, n. 1, p. 222-230, 2010.

ZINI, E. et al. Hyperglycaemia but not hyperlipidaemia causes beta cell dysfunction and beta cell loss in the domestic cat. **Diabetologia**, v. 52, n. 2, 2009.

ZORAN, D. L. Obesity in Dogs and Cats: A Metabolic and Endocrine Disorder. **Veterinary Clinics of North America-Small Animal Practice**, v. 40, n. 2, p. 221-239, 2010.