

MANEJO NUTRICIONAL NA MODULAÇÃO DO PROCESSO INFLAMATÓRIO EM CÃES DIABÉTICOS

Resumo

O diabetes mellitus (DM) consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente. Embora a maioria dos cães diabéticos apresentem o diabetes mellitus do tipo 1, o diabetes mellitus do tipo 2 também pode afligir especialmente os caninos obesos. O presente trabalho tem como objetivo investigar como o manejo nutricional pode auxiliar na terapia do DM2 canino em relação à modulação do processo inflamatório em cães obesos. Realizou-se uma revisão de literatura a partir das seguintes palavras-chave: *diabetes mellitus*, *insulin resistance*, *hyperglycemia*, *adipokine*, *adiponectin*, *inflammation*, *obesity*, *dogs*. O presente trabalho conclui que o manejo nutricional é uma imprescindível na terapia do DM2 canino, uma vez que se controlando a hiperglicemia, pode-se mitigar as consequências do processo inflamatório desencadeado em pacientes obesos. Portanto, as dietas ricas em proteínas e em fibras são benéficas no aumento da massa magra corporal e na redução da hiperglicemia pós-prandial, gerando bem-estar animal e favorecendo a qualidade de vida em pacientes caninos.

Palavras-chave: diabetes mellitus, obesidade, nutrição, inflamação, sobrepeso.

Introdução

O diabetes mellitus (DM) consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, decorrente de deficiência na produção de insulina, na sua ação, ou em ambos os mecanismos. Tal persistência de hiperglicemia está associada a complicações inflamatórias crônicas micro e macrovasculares, aumento de morbidade, redução da qualidade de vida e elevação da taxa de mortalidade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019). A classificação do DM baseia-se em sua etiologia (Quadro 1) e, dentre as endocrinopatias, esta é a que mais afeta os pequenos animais (CUNHA et al., 2020).

Quadro 1 – Classificação etiológica do DM.

Tipo de DM	Característica
1*	1A: deficiência de insulina por destruição autoimune das células β comprovada por exames laboratoriais 1B: deficiência de insulina de natureza idiopática
2	Perda progressiva de secreção insulínica combinada com resistência à insulina
Gestacional	Hiperglicemia de graus variados diagnosticada durante a gestação, na ausência de critérios de DM prévio
Outros tipos de DM	Monogênico Neonatal Secundário a outras endocrinopatias, doenças do pâncreas exócrino, infecções, síndrome paraneoplásicas ou administração de medicamentos (hormonais e glicocorticoides).

Fonte: Adaptado de American Diabetes Association (2019).

* O DM tipo 1 subdivide-se em DM tipo 1A e DM tipo 1B, a depender da presença ou da ausência laboratorial de autoanticorpos circulantes, respectivamente.

A maioria dos cães diabéticos apresenta o diabetes mellitus do tipo 1 (DM1), caracterizada pela destruição das células β nas ilhotas pancreáticas, com perda progressiva e, eventualmente, completa da secreção insulínica. O paciente com este tipo de diabetes é conhecido como insulínico dependente (NELSON; COUTO, 2015). Embora a fisiopatologia deste distúrbio ainda não esteja totalmente esclarecida, sabe-se que esta envolve, além da predisposição genética, fatores ambientais (por exemplo: infecções virais, componentes dietéticos) que desencadeiam uma resposta autoimune no animal.

Já no diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), a quantidade de insulina produzida pelo pâncreas pode ser insuficiente e os tecidos corporais são relativamente resistentes a esse hormônio. O paciente com este tipo de diabetes é conhecido como não-insulínico dependente e, na maioria das vezes, a resistência insulínica está atrelada com a obesidade (DENYER et al., 2021).

Tanto o DM1 como o DM2 é uma doença autoimune, poligênica, que cursa com quadro de inflamação crônica (com duração de anos) na qual inflamação ativa, destruição tecidual e reparação por fibrose ocorrem simultaneamente, além de uma perfusão deficiente que também dificulta a cura de possíveis lesões cutâneas (GANESH; RAMKUMAR, 2020). Os sinais clínicos clássicos de hiperglicemia são poliúria, polidipsia e polifagia (ABBAS; KUMAR; FAUSTO, 2016).

Sabe-se que a obesidade vem aumentando de forma significativa na população canina nos últimos anos e esse processo é responsável por aumentar as chances do desenvolvimento de distúrbios hormonais e metabólicos, visto que a obesidade tem uma estrita relação com a ativação do processo inflamatório e do estresse oxidativo (ANDRÉ et al., 2017; CHAPMAN et al., 2019; PENELL et al., 2019; BLEES et al., 2020). Os cães obesos podem desenvolver resistência insulínica e aumento de triglicérides, predispondo-os ao DM2 e isso se deve ao fato de que as adipocinas, que são proteínas secretadas pelo tecido adiposo, desempenham um importante papel na resposta imunológica e participam da inflamação com suas diversas funções metabólicas e endócrinas (VERKEST, 2014; BLEES et al., 2020).

Com isso, aumentando a secreção de citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas (IL-6 e IL-1), ocorre ativação da cascata de inflamação, corroborando para um processo inflamatório crônico e resistência tecidual ao hormônio hipoglicemiante. Dessa maneira, a obesidade canina possui associação com diferentes condições de saúde dos cães, como pancreatite, dislipidemia, resistência insulínica e, conseqüentemente, DM2 (GUADARRAMA-LÓPEZ; VALDÉS-RAMOS; MARTÍNEZ-CARRILLO, 2014; FRAGUA et al., 2015; PARK; AHIMA, 2015).

O presente trabalho tem como objetivo investigar como o manejo nutricional pode auxiliar na terapia do DM2 canino em relação à modulação do processo inflamatório em cães obesos.

Desenvolvimento

Realizou-se uma revisão de literatura por meio da base de dados do Google Acadêmico, buscando artigos científicos a partir das seguintes palavras-chave:

diabetes mellitus, insulin resistance, hyperglycemia, adipokine, adiponectin, inflammation, obesity e dogs. Adotou-se como critério de inclusão os manuscritos publicados de 2014 a 2021. Após análise entre pares (orientada-orientadora), optou-se pela exclusão de artigos duplicados e, finalmente, chegou-se a um resultado de 24 artigos utilizados para redigir o presente trabalho. Assim, os artigos dos seguintes autores foram, finalmente, selecionados como ponto de partida dessa pesquisa: Clifton, Condo e Keogh (2014), Lee e Shao (2014), Park et al. (2014), Singh, Kishore e Kaur (2014), Verkest (2014), Bastien, Patil e Satyaraj (2015), Fragua et al. (2015), Park e Ahima (2015), Streeter et al. (2015), Sáinz et al. (2015), Bhattacharjee et al. (2016), Piantedosi et al. (2016), André et al. (2017), Williams (2017), Godoy, Mcleod e Harmon (2018), Miller e Brines (2018), Chapman et al. (2019), Cortese, Terrazzano e Pelagalli (2019), Foote et al. (2019), Penell et al. (2019), Blees et al. (2020), Ganesh e Ramkumar (2020), Lakić et al. (2020) e Muñoz-Prieto et al. (2020). Ainda, mais 14 textos científicos entre livros e manuscritos foram integrados por se tratarem de referências tradicionais da pesquisa acadêmica em Ciências Veterinárias.

Diante dessa pesquisa, verificou-se que o excesso de gordura corpórea apresenta íntima relação com a secreção de citocinas inflamatórias e distúrbios de adipocinas, como a leptina e a adiponectina (LEE; SHAO, 2014; BASTIEN; PATIL; SATYARAJ, 2015). A extensa adiposidade aumenta de forma significativa a sinalização pró-inflamatória, sendo considerada um fator predisponente ao desenvolvimento da resistência à insulina. Esta condição ocorre quando os tecidos periféricos perdem sua sensibilidade a tal hormônio hipoglicemiante e, assim, os cães diabéticos, por sua vez, acabam aumentando de forma exacerbada a secreção insulínica como um mecanismo compensatório para manter o nível de glicemia próximo ao valor de referência para a espécie (PARK; AHIMA, 2015; FRAGUA et al., 2015; STREETER et al., 2015; LAKIĆ et al., 2020).

Por o tecido adiposo ser metabolicamente ativo, ele é responsável pela produção de adipocinas como TNF- α , IL-6, IL-1, leptina e adiponectina que tem o papel de controlar a homeostase e os processos inflamatórios. O TNF- α é uma citocina que prejudica a sinalização do receptor de insulina, interferindo negativamente na captação de glicose pelas células dos mais diversos tecidos. Logo, a capacidade das células β pancreáticas de secretar insulina vai sendo diminuída com o aumento do TNF- α , além deste fator também reduzir a atuação

de importantes transportadores de glicose como o GLUT-4 (FRAGUA et al., 2015; STREETER et al., 2015; BAJPAI; TILLEY, 2018; LAKIĆ et al., 2020).

A IL- 6 e a IL-1 são citocinas pró-inflamatórias que agem em conjunto para manutenção do processo inflamatório. Elas se apresentam em quantidades elevadas com a obesidade nos pacientes caninos e o aumento dessas citocinas institui inflamação, estresse oxidativo e ainda mais acúmulo de tecido adiposo corpóreo (GUADARRAMA-LÓPEZ; VALDÉS-RAMOS; MARTÍNEZ-CARRILLO, 2014; FRAGUA et al., 2015; PARK; AHIMA, 2015). Já a leptina, é uma adipocina comumente denominada "hormônio da saciedade" e nos cães obesos há o aumento da sua resistência tecidual; dessa forma, seus níveis séricos são aumentados, causando polifagia e, conseqüentemente, ainda maior ganho de peso, podendo também estar associada à fisiopatologia da pancreatite (SÁINZ et al., 2015; CORTESE; TERRAZZANO; PELAGALLI, 2019). Em relação à adiponectina, alguns estudos sugerem que ela não tem um papel claro no contexto da obesidade (STREETER et al., 2015), enquanto outros autores apontam que seus níveis são diminuídos em animais com grande quantidade de massa gorda (PARK et al., 2014; PARK; AHIMA, 2015; PIANTEDOSI et al., 2016; MUÑOZ-PRIETO et al., 2020). Acredita-se que essa divergência deve-se à influência de outros fatores que interferem na mensuração da adiponectina, como idade, diferentes populações caninas, raças, ambientes e distintos métodos analíticos usados nos delineamentos experimentais (MUÑOZ-PRIETO et al., 2020). Além disso, os níveis de colesterol, triglicérides e frutamina encontram-se aumentados em animais obesos, enquanto a produção de proteína C reativa é inibida pela obesidade e pela resistência à insulina em cães (VEIGA et al., 2008).

O DM descontrolado pode gerar disfunção nos leucócitos polimorfonucleares, causando defeitos na resposta imunológica e interferindo em processos de quimiotaxia, fagocitose, liberação de leucotrienos, secreção de enzimas lisossomais e morte bacteriana. Com isso, o paciente diabético torna-se susceptível a infecções secundárias causadas por microrganismos que, muitas vezes, não possuiriam um alto grau de patogenicidade num indivíduo hígido. Então, a hiperglicemia persistente faz com que infecções (como as do trato urinário, por exemplo) se tornem mais perigosas, prolongadas e de difícil controle por meio da administração de antibacterianos (MNIF et al., 2013).

Os cães diabéticos sem tratamento adequado podem comumente desenvolver certas complicações a longo prazo devido à hiperglicemia persistente, por isso o DM apresenta um prognóstico reservado. As oftalmopatias estão entre as complicações mais comuns do DM, pois a hiperglicemia permanente pode causar interferências nos vasos sanguíneos da retina (arteríolas pré-capilares e vênulas pós-capilares), que tendem a se romper com facilidade, podendo ocorrer também descolamento de retina e perda de visão, condição esta denominada retinopatia diabética (MILLER; BRINES, 2018). A opacificação da lente, popularmente chamada de catarata diabética, acaba se desenvolvendo em condições hiperglicêmicas, devido à atração osmótica de água para a lente do bulbo ocular, a qual se torna opaca (WILLIAMS, 2017; FOOTE et al., 2019; YANG; ZHAO; TIAN, 2020).

Conjuntamente, é comum em cães a ocorrência de nefropatia diabética, que leva a um quadro de proteinúria, redução da taxa de filtração glomerular e fibrose renal, determinando a perda da capacidade funcional dos rins (BHATTACHARJEE et al., 2016). Já o fígado fica comprometido uma vez que os hepatócitos possuem papel crucial no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, podendo desenvolver complicações clínicas por conta da hiperinsulinemia e da insulinoresistência, causando hipertrigliceridemia (GIESTAS; GIESTAS; AGOSTINHO, 2015). Além disso, neuropatia periférica também pode ocorrer em cães com DM, que acabam apresentando distúrbios em movimentos tanto somáticos como autônomos e perda de sensibilidade dolorosa nas extremidades distais dos membros torácicos e pélvicos (SINGH; KISHORE; KAUR, 2014).

Levando-se em consideração as consequências metabólicas surgidas em decorrência do processo inflamatório crônico que ocorre em cães diabéticos, uma nutrição adequada associada à prática de atividade física individual é importante para favorecer o controle da obesidade e a conservação do índice de massa muscular corpóreo. Atualmente, indica-se ao cão com DM uma dieta com alta quantidade de fibras e de proteínas (para evitar a sarcopenia diabética), quantidade moderada à baixa de gorduras e quantidade moderada de amido dando preferência sempre aos carboidratos de baixo índice glicêmico (CLIFTON; CONDO; KEOGH, 2014; TEIXEIRA; BRUNETTO, 2017).

A partir de tudo isso, verificou-se que os objetivos da terapia para o cão com DM incluem a restauração das concentrações séricas de glicose normais em jejum, a normalização da frutossamina sérica e a reversão ou a atenuação das complicações inflamatórias crônicas. Em pacientes diabéticos, a suplementação de fibras é benéfica ao controle da doença, pois reduz a velocidade de absorção da glicose do intestino e minimiza as flutuações pós-prandiais da glicemia. Isso certamente permite um melhor controle glicêmico e o controle da obesidade canina (KLEIN, 2014).

Também se faz importante o oferecimento de lipídios que possuem um perfil anti-inflamatório, como o ácido eicosapentaenoico (EPA), o ácido docosapentaenoico (DPA) e o ácido docosahexaenoico (DHA) (GODOY; MCLEOD; HARMON, 2018). Tais ácidos graxos ômega-3 podem diminuir a ação de mediadores inflamatórios e de citocinas como o TNF- α e a IL-6, melhorando sobremaneira a qualidade de vida do paciente diabético (GUADARRAMA-LÓPEZ, A. L.; VALDÉS-RAMOS, R.; MARTÍNEZ-CARRILLO, 2014; STREETER et al., 2015)

Considerações finais

O presente trabalho conclui que o manejo nutricional é imprescindível na terapia do DM2 canino, uma vez que se controlando a hiperglicemia, pode-se mitigar as consequências do processo inflamatório desencadeado em pacientes obesos. Portanto, as dietas ricas em proteínas e em fibras são benéficas no aumento da massa magra corporal e na redução da hiperglicemia pós-prandial, gerando bem-estar animal e favorecendo a qualidade de vida em pacientes caninos.

Contudo, sugere-se continuidade e aprofundamento dos estudos sobre o papel das adipocinas em cães com DM2. Uma vez que estas podem atuar como citocinas, sendo proteínas de baixo peso molecular com diversas funções metabólicas e endócrinas, elas participam da inflamação e da resposta do sistema imune, igualmente atuando como sensoras do balanço energético.

Referências

ABBAS, A.; KUMAR, V; FAUSTO, N. **Robbins & Cotran Patologia – Bases Patológicas das Doenças**. 9ª. Ed. Elsevier Brasil, 2016.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**, n. 42, suppl. 1, 2019.

ANDRÉ, A. et al. Recovery of insulin sensitivity and optimal body composition after rapid weight loss in obese dogs fed a high-protein medium-carbohydrate diet. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 101, p. 21-30, 2017.

BAJPAI, A.; TILLEY, D. G. The role of leukocytes in diabetic cardiomyopathy. **Frontiers in Physiology**, v. 9, p. 1547, 2018.

BASTIEN, B. C.; PATIL, A.; SATYARAJ, E. The impact of weight loss on circulating cytokines in Beagle dogs. **Veterinary immunology and Immunopathology**, v. 163, n. 3-4, p. 174-182, 2015.

BHATTACHARJEE, N. et al. Mechanistic insight of diabetic nephropathy and its pharmacotherapeutic targets: an update. **European Journal of Pharmacology**, v. 791, p. 8-24, 2016.

BLEES, N. R. et al. Influence of macronutrient composition of commercial diets on circulating leptin and adiponectin concentrations in overweight dogs. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 104, n. 2, p. 698-706, 2020.

CHAPMAN, M. et al. An open-label randomised clinical trial to compare the efficacy of dietary caloric restriction and physical activity for weight loss in overweight pet dogs. **The Veterinary Journal**, v. 243, p. 65-73, 2019.

CLIFTON, P. M.; CONDO, D.; KEOGH, J. B. Long term weight maintenance after advice to consume low carbohydrate, higher protein diets – a systematic review and meta-analysis. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 24, n. 3, p. 224-235, 2014.

CORTESE, L.; TERRAZZANO, G.; PELAGALLI, A. Leptin and immunological profile in obesity and its associated diseases in dogs. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 10, p. 2392, 2019.

CUNHA, D. G. et al. Diabetes mellitus em cães e a sua importância na Medicina Veterinária. **Revista Saúde-UNG-Ser**, v. 13, n. 2, p. 76-77, 2020.

DENYER, A. L. et al. Genetics of canine diabetes mellitus part 1: Phenotypes of disease. **The Veterinary Journal**, p. 105611, 2021.

FOOTE, B. C. et al. Retrospective analysis of ocular neuropathies in diabetic dogs following cataract surgery. **Veterinary Ophthalmology**, v. 22, n. 3, p. 284-293, 2019.

FRAGUA, V. et al. Evaluation of the use of esterified fatty acid oils enriched in medium-chain fatty acids in weight loss diets for dogs. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 99, p. 48-59, 2015.

GANESH, G. V.; RAMKUMAR, K. M. Macrophage mediation in normal and diabetic wound healing responses. **Inflammation Research**, v. 69, n. 4, p. 347-363, 2020.

GIESTAS, S.; GIESTAS, A.; AGOSTINHO, C. Doença Hepática e Diabetes Mellitus – Uma Relação Bi-Direcional. **Revista Portuguesa de Diabetes**, v. 10, n. 4, p. 158-166, 2015.

GODOY, M. R. C.; MCLEOD, K. R.; HARMON, D. L. Influence of feeding a fish oil-containing diet to mature, overweight dogs: Effects on lipid metabolites, postprandial glycaemia and body weight. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 102, n. 1, p. e155-e165, 2018.

GUADARRAMA-LÓPEZ, A. L.; VALDÉS-RAMOS, R.; MARTÍNEZ-CARRILLO, B. E. Type 2 diabetes, PUFAs, and vitamin D: their relation to inflammation. **Journal of immunology Research**, v. 2014, 2014.

KLEIN, B. G. **Cunningham Tratado de Fisiologia Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2014. 624 p.

LAKIĆ, I. et al. Relationship of circulating tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and insulin secretion and resistance in euglycaemic dogs. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 48, n. 1, 2020.

LEE, B.; SHAO, J. Adiponectin and energy homeostasis. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 15, n. 2, p. 149-156, 2014.

MILLER, E. J.; BRINES, Courtenay M. Canine diabetes mellitus associated ocular disease. **Topics in Companion Animal Medicine**, v. 33, n. 1, p. 29-34, 2018.

MNIF, M. F. et al. Complicated urinary tract infections associated with diabetes mellitus: Pathogenesis, diagnosis and management. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 17, n. 3, p. 442, 2013.

MUÑOZ-PRIETO, A. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Serum Adiponectin Measurements in the Framework of Dog Obesity. **Animals**, v. 10, n. 9, p. 1650, 2020.

NELSON, R.; COUTO, C. G. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2015. 1512 p.

PARK, H. et al. Leptin, adiponectin and serotonin levels in lean and obese dogs. **BMC Veterinary Research**, v. 10, n. 1, p. 1-8, 2014.

PARK, H.; AHIMA, R. S. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. **Metabolism**, v. 64, n. 1, p. 24-34, 2015.

PENELL, J. C. et al. Body weight at 10 years of age and change in body composition between 8 and 10 years of age were related to survival in a longitudinal study of 39 Labrador retriever dogs. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 61, n. 1, p. 1-16, 2019.

PIANTEDOSI, D. et al. Serum biochemistry profile, inflammatory cytokines, adipokines and cardiovascular findings in obese dogs. **The Veterinary Journal**, v. 216, p. 72-78, 2016.

SÁINZ, N. et al. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. **Metabolism**, v. 64, n. 1, p. 35-46, 2015.

SINGH, R.; KISHORE, L.; KAUR, N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. **Pharmacological Research**, v. 80, p. 21-35, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. Clannad Editora Científica, 2019.

STREETER, R. M. et al. The associations between serum adiponectin, leptin, C-reactive protein, insulin, and serum long-chain omega-3 fatty acids in Labrador Retrievers. **Veterinary Medicine: Research and Reports**, v. 6, p. 103, 2015.

TEIXEIRA, F. A.; BRUNETTO, M. A. Nutritional factors related to glucose and lipid modulation in diabetic dogs: literature review. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 54, n. 4, p. 330-341, 2017.

VEIGA, A. P. M. et al. Association of canine obesity with reduced serum levels of C-reactive protein. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 20, n. 2, p. 224-228, 2008.

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

WILLIAMS, D. L. Effect of oral alpha lipoic acid in preventing the genesis of canine diabetic cataract: a preliminary study. **Veterinary Sciences**, v. 4, n. 1, p. 18, 2017.

YANG, J.; ZHAO, S.; TIAN, F. SP1-mediated lncRNA PVT1 modulates the proliferation and apoptosis of lens epithelial cells in diabetic cataract via miR-214-3p/MMP2 axis. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 24, n. 1, p. 554-561, 2020.