

COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA EM CÃES OBESOS: REVISÃO DE LITERATURA E ESTUDO DE 10 CASOS

METABOLIC SYNDROME COMPONENTS IN OBESE DOGS: LITERATURE REVIEW AND STUDY OF 10 CASES

RESUMO

A obesidade é o acúmulo excessivo de tecido adiposo no organismo. Os componentes associados à obesidade humana como dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão arterial têm sido correlacionadas com o desenvolvimento futuro de diabetes mellitus (DM) tipo 2, que é provocado por resistência insulínica, e de doenças cardiovasculares. Essa correlação é denominada síndrome metabólica (SM). Os cães obesos desenvolvem esses componentes. Há controvérsias sobre a coexistência dos mesmos e o desenvolvimento das consequências clínicas da SM em cães, mas recentemente o termo SM foi atribuído à espécie canina. O objetivo desse estudo foi demonstrar os componentes da SM num grupo de cães obesos (n=10). Os valores médios para os parâmetros avaliados foram: índice de gordura corpórea (IGC)=47,6% (desvio padrão=DP=11,57), pressão arterial sistólica (PAS)=153,24 mmHg (DP=20,41), dosagem sérica de colesterol=277,6 mg/dL (DP= 27,0), dosagem sérica de triglicérides=211,3 mg/dL (DP= 128,92), glicose sérica=105,5 mg/dL (DP=10,86), insulina sérica=56,84 µU/dL (DP=57,8). Os cães avaliados neste trabalho apresentaram incidências importantes de alterações metabólicas em conjunto com a obesidade e com o excesso de IGC. Essas alterações podem ser consideradas componentes de desenvolvimento de SM nesta espécie.

Palavras-chave: Obesidade. Metabolismo. Síndrome metabólica. Cães.

ABSTRACT

Obesity is the excessive accumulation of fat in the body. The components associated with human obesity like dyslipidemia, hyperglycemia and hypertension have been correlated with the future development of diabetes mellitus (DM) type 2, which is caused by insulin resistance and cardiovascular disease. This correlation is called metabolic syndrome (MS). Obese dogs develop these components. There is controversy about the coexistence of them and the development of the clinical consequences of MS in dogs, but recently the term MS was assigned to dogs. The aim of this study was to demonstrate the MS components in a group of obese dogs (n = 10). The mean values for the parameters evaluated were: body fat index (BFI)=47.6% (standard deviation=SD=11.57), systolic blood pressure (SBP)=153.24 mmHg (SD=20.41), serum cholesterol=277.6 mg/dL (SD=27.0), serum triglycerides=211.3 mg/dL (SD=128.92), serum glucose=105,5 mg/dL (SD = 10,86), serum insulin = 56,84 µU/dL (SD=57.8). The dogs evaluated in this study had important implications of metabolic changes with obesity and excess IGC. These changes can be considered as SM development components in this species.

Key words: Obesity. Metabolism. Metabolic syndrome. Dogs.

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é definida como o acúmulo excessivo de tecido adiposo no organismo, resultado de um desequilíbrio entre consumo e gasto de energia (1,2). Em cães é uma doença de etiologia multifatorial, com fatores nutricionais, genéticos, raciais, etários, gonadais, sexuais, hormonais e ambientais envolvidos (2). Muitos efeitos adversos, metabólicos ou não, são relatados sobre a qualidade de vida e na saúde dos cães obesos (3, 4).

A prevalência da obesidade em cães varia de 10% a 59% (4, 5).

O presente estudo tem como objetivo revisar as alterações cardiometabólicas que constituem os componentes da síndrome metabólica em um grupo de cães obesos, bem como avaliar os efeitos da presença destes componentes na saúde destes animais.

1.1 Consequências da obesidade e a síndrome metabólica

A obesidade humana e os componentes associados a ela como dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão arterial têm sido correlacionadas com o desenvolvimento futuro de diabetes mellitus (DM) tipo 2, que é provocado por resistência insulínica, e de doenças cardiovasculares como aterosclerose, doença cardíaca coronariana, acidente vascular cerebral (AVC) e enfarto (6, 7). Esta união de fatores e consequências caracteriza a síndrome metabólica (SM) (7), cuja definição postula que devem coexistir ao menos três dos cinco componentes: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipertensão arterial sistólica, tendência à hiperglicemia (>100 mg/dL) e aumento da circunferência abdominal (6).

O tecido adiposo libera uma variedade de fatores proteicos, denominados adipocinas, que regulam o metabolismo de energia, a função cardiovascular, o estado reprodutivo e a função imunológica. As adipocinas têm efeitos locais e sistêmicos e são importantes para a fisiopatogenia da obesidade e suas complicações, incluindo a SM, o DM tipo 2 e doenças cardiovasculares (1). Na obesidade estas substâncias provocam um estado pró-inflamatório e pró-aterogênico, disfunção endotelial e resistência insulínica no homem. A obesidade visceral tem relação com estas alterações, especialmente pela resistência insulínica hepática (8, 9). Sabe-se que indivíduos obesos expressam citocinas inflamatórias em demasia (1), assim como ocorre em cães, o que pode explicar, em parte, a diminuição da sensibilidade à insulina na espécie canina (10).

A SM e o DM promovem aterosclerose por provocar dislipidemia aterogênica, que primeiramente envolve a concentração de colesterol. O colesterol circula em complexos de lipoproteína, incluindo lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e lipoproteína de alta densidade (HDL). A LDL e a VLDL contribuem para o desenvolvimento de aterosclerose, enquanto HDL protege contra aterosclerose (11). Os triglicérides não são por si só aterogênicos, mas podem ser ricos em lipoproteínas aterogênicas (12).

Duas alterações metabólicas acontecem para o desenvolvimento de DM tipo 2. A primeira é a resistência insulínica, que pode ser provocada por genética, obesidade, drogas, entre outros. A segunda é a deficiência da produção de insulina compensatória à resistência inicial, levando à elevação dos níveis séricos de glicose e ocorrência de DM (13).

1.2 Alterações metabólicas em cães obesos

Os cães sabidamente desenvolvem os componentes da SM: obesidade, resistência insulínica, hiperglicemia, hiperlipidemia e hipertensão arterial. Há controvérsias sobre a coexistência desses componentes e o desenvolvimento das consequências clínicas da SM nesta espécie (14), mas recentemente o termo SM foi também atribuído aos cães (15, 16).

A gordura visceral contribui para a resistência insulínica e consequente hiperinsulinemia em cães obesos (9).

Um grupo de nove cães obesos apresentou tendência à hiperglicemia em um estudo, mas em outros estudos, este evento não foi bem demonstrado (17). Outra avaliação demonstrou que 10 de 35 cães obesos apresentaram valores de glicose sanguínea com três dígitos (glicemia > 100 mg/dL), sugerindo a resistência insulínica (16).

O DM canino pode ser classificado em tipo 1, quando há destruição de células B do pâncreas, e tipo 2, quando há falhas para compensar a resistência insulínica, associada à obesidade, gestação e outros tipos específicos (18). Em cães há evidências bem elucidadas da existência de DM tipo 1, associada à insulite imunomediada, e das DM gestacional ou progestacional, e DM de outros tipos específicos, como a secundária à acromegalia ou hiperadrenocorticismos, e estas podem ser consideradas como formas do DM do tipo 2 (18). Estudos demonstraram o aumento de incidência de DM em cães obesos (14, 19), mas não descartaram outras causas de diabetes, como pancreatite crônica (14). Em cães obesos, numa primeira fase, não acontece a insuficiência de produção insulínica, mas uma hiperinsulinemia em resposta à resistência insulínica (20).

Cães obesos apresentam hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (21, 22). A principal diferença com a SM humana é que os limites superiores de concentrações de colesterol descritos em cães obesos não estão no limite considerado favorável ao desenvolvimento de aterosclerose (>750 mg/dL), ao menos até o momento, tornando-a rara na espécie (16, 21, 23).

Os cães têm mais de 80% do seu colesterol circulante como HDL (11), porém ainda não se demonstrou que a proporção de concentração deste tipo de colesterol não se altera com a obesidade em estudos nesta espécie (21). Os níveis de colesterol LDL não aumentam proporcionalmente com a obesidade em cães (11, 21). Finalmente, os triglicérides séricos são aumentados em cães com obesidade (14, 21), mas as concentrações de lipoproteína aterogênico remanescentes dos triglicerídeos não foram estudados em caninos (14). Estas evidências colocam em dúvida se cães obesos podem desenvolver aterosclerose como ocorre no homem (14).

A hipertensão arterial em cães pode causar danos renais, retinianos e cerebrais (24). O aumento da pressão arterial tem sido documentado em cães obesos (25, 26), mas outros estudos não demonstraram resultados semelhantes (27). Em um estudo 19 cães obesos apresentaram pressão arterial 20 mmHg superiores a 19 cães magros pareados (26). Outra análise demonstrou aumento da expressão de adrenorreceptores alfa-1 e alfa-2 em cães alimentados em dieta rica em gordura, o que pode limitar o fluxo sanguíneo coronário durante ativação do sistema nervoso simpático (28).

O AVC é raro na espécie canina e a hipertensão relacionada com a obesidade e aterosclerose não foram observadas em cães (29).

Embora os cães obesos possam ser modelos para estudos sobre a SM humana, as consequências da SM podem ser diferentes ou ausentes e mais estudos tornam-se necessários.

1.3 Tratamento da obesidade e da SM

Sabe-se que em seres humanos a dieta tem importante papel na correção da SM (30).

O tratamento dietético da obesidade em cães inclui alimentos de baixo nível de gorduras, alto nível de fibras, de umidade e de proteínas (3, 4, 31). O conteúdo calórico ingerido por dia deve ser adequadamente reduzido através do cálculo do requerimento energético basal e restrições de cerca de 20% deste valor (4). No entanto restrição calórica sem a adequação da redução dos nutrientes essenciais pode ser prejudicial à saúde dos cães (3). A velocidade de perda ideal varia de 0,5% a 2% por semana do peso corpóreo em cães (3). O exercício físico deve ser adicionado ao programa de perda de peso, de acordo com a capacidade física do paciente canino (4).

Os veterinários devem educar os tutores dos cães sobre a seleção de um alimento adequado, fazer recomendações específicas para a quantidade alimentar ingerida, orientar sobre a avaliação da condição corporal e instruir sobre as graves condições de saúde que podem resultar ou ser exacerbadas pela obesidade (32).

2 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma campanha sobre obesidade e alterações metabólicas no Hospital Veterinário Pet Care® unidade Morumbi, direcionada à população de cães com histórico de obesidade entre junho e julho de 2012. Os animais foram submetidos à pesagem, exame físico completo e realização de medidas morfométricas para cálculo de índice de gordura corpórea (IGC). Foi realizada aferição de pressão arterial sistólica (PAS) e dosagens séricas de triglicérides, colesterol total, glicose e insulina em jejum alimentar de 12 horas. Após exatos dois anos a esta avaliação, foi realizado estudo retrospectivo do histórico clínico desses animais à procura de quais deles desenvolveram DM.

Os animais foram pesados nas balanças de marca Filizola® e Shor-Line®.

As medidas morfométricas foram realizadas com fita métrica com mensuração da cintura pélvica e da distância da patela ao calcâneo. O índice de gordura corpórea foi calculado pela fórmula: $IGC (\%) = [-0,0034 \times (CL)^2 + 0,0027 \times (CP)^2 - 1,9] / PC$ onde CL: comprimento calcâneo à patela (cm), CP: circunferência pélvica (cm), PC: peso corpóreo (kg) (31).

A PAS foi aferida com o aparelho *Ultrasonic Doppler Flow Detector* modelo 811-B (*Parks Medical Eletronics*®).

As dosagens bioquímicas séricas foram realizadas com soro livre de anticoagulante separado através de centrifugação. A dosagem sérica de colesterol total foi realizada através do método colorimétrico de ponto final (aparelho LabMax®) no laboratório Pet Care®. As dosagens séricas de triglicérides e glicose foram realizadas através do método de ensaio de ponto final (aparelho LabMax®) no laboratório Pet Care®. A dosagem de insulina foi realizada no laboratório PROVET® através de método de radioimunoensaio (aparelho *Wizard2* - *Perkin Elmer*®) com o *kit* de Ensaio Enzimático de Imunoabsorção (*enzyme-*

linked immunoassay –ELISA) Millipore®.

3 RESULTADOS

Foram atendidos um total de 10 cães, entre os quais sete (70%) eram fêmeas e três (30%) eram machos. Dentre as fêmeas cinco (71,42%) eram castradas e duas (28,57%) eram inteiras. Dentre os machos, três (100%) eram castrados. Os animais tinham idade entre três a 12 anos (média = 6,9 anos).

A distribuição racial apresentou a seguinte distribuição: dois cães (20%) eram da raça poodle anão, um (10%) era sem raça definida e os demais padrões raciais apresentaram um (10%) representante de cada: scottish terrier, labrador, pastor de shetland, dachshund, shih tzu, cocker spaniel inglês, lhasa apso.

O peso corpóreo dos cães deste estudo variou de 5,3 kg a 36 kg com valor médio igual a 17,09 kg e desvio padrão (DP) igual a 13,8. O IGC variou de 30,22% a 66,25%. Os 10 cães avaliados (100%) apresentaram IGC superior a 20% e, portanto foram considerados obesos como sugere a literatura (31).

A insulina sérica variou entre 10,59 e 117,03 $\mu\text{U/dL}$. Dos valores individuais obtidos, cinco animais (50%) apresentavam hiperinsulinemia absoluta (insulina > 25 $\mu\text{U/dL}$).

Os cães apresentaram valores de glicose sérica entre 92 a 124 mg/dL. Dos 10 animais avaliados, sete (70%) apresentaram valores de glicose sérica superior a 100 mg/dL.

A dosagem sérica de colesterol encontrou valores entre 240 a 314 mg/dL. Três (30%) dos 10 cães apresentaram hipercolesterolemia (colesterol > 300 mg/dl). A dosagem sérica de triglicérides encontrou valores entre 71 a 417 mg/dL. Seis (60%) dos cães apresentaram hipertrigliceridemia (triglicérides > 150 mg/dL).

Os valores das médias de PAS dos cães no dia do exame clínico variou de 130 a 180 mmHg, sendo que cinco (50%) cães apresentaram valores iguais ou superiores a 150 mmHg.

Os resultados encontrados na pesagem, IGC, dosagens séricas de insulina, glicose, colesterol e triglicérides e da média de pressão arterial sistólica encontram-se na tabela 1.

Tabela 1: Resultados de peso, índice de gordura corpórea, pressão arterial sistólica, e resultados laboratoriais séricos de cães obesos (n=10) avaliados no Hospital Veterinário Pet Care® unidade Morumbi entre junho e julho de 2012. IGC=índice de gordura corpórea, COL= colesterol sérico, TRI=triglicérides sérico, PAS=pressão arterial sistólica, DP= desvio padrão.

Cão	Peso	IGC	Insulina	Glicose	COL	TRI	PAS
	(kg)	(%)	(μU/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mmHg)
1	36	44,75	39,48	95	252	364	180
2	15,4	47,6	15,04	119	292	366	166,6
3	5,3	66,25	10,71	112	264	103	143,33
4	43,3	34,08	45,36	124	240	72	140
5	13,7	30,22	10,59	101	273	71	133,33
6	5,6	32,06	22,16	90	314	417	130
7	9,9	30,23	178,4	112	253	159	190
8	13,67	43,36	117,03	103	269	179	155
9	22,1	36,43	20,71	98	314	239	157,5
10	6	47,29	108,94	101	305	143	136,66
média	17,09	41,11	56,84	105,5	277,6	211,3	153,24
DP	13,80	11,15	57,8	10,86	27,00	128,92	20,41

OBS: os parâmetros acima da normalidade estão assinalados.

Cotejando-se os resultados obtidos em cada animal, constatou-se que no grupo ora estudado, seis cães obesos (60%) apresentavam ao menos três

alterações simultâneas nos parâmetros avaliados, caracterizando a existência dos componentes da SM neste tipo de morbidade.

Após dois anos dessa avaliação, dois (20%) desses animais obtiveram diagnóstico de DM.

4 DISCUSSÃO

Todos os cães estudados foram classificados como obesos, pois apresentaram IGC superior a 20% (31). Os resultados do presente estudo demonstraram alterações metabólicas importantes nos cães avaliados.

Quanto à dosagem sérica de insulina o valor médio (56,84 μ U/dL) encontrado foi superior ao normal para a espécie, bem como 50% dos casos exibiam hiperinsulinemia absoluta, o que pode indicar elevação em resposta compensatória à resistência tecidual, periférica e hepática, associada à obesidade canina, como em outras revisões, o que pode levar ao desenvolvimento do DM tipo 2 (9, 16, 20).

Os cães apresentaram valor médio de glicose sérica igual a 105,5 mg/dL e sete (70%) deles valores superiores a 100mg/dL, valor considerado como corte de componente da SM (6). Estes valores são compatíveis com outras avaliações (16, 17). Estes achados podem indicar a ocorrência de resistência insulínica numa alta porcentagem de cães obesos.

Um estudo retrospectivo desses animais, passados dois anos desta avaliação, revelou o diagnóstico de DM em dois (20%) deles. Um acompanhamento posterior em longo prazo se faz necessário em outros estudos para avaliar a inci-

dência desta endocrinopatia em cães obesos e se está relacionada com as alterações metabólicas encontradas.

Três (30%) dos cães apresentaram hipercolesterolemia (colesterol > 300mg/dl) e o valor médio (277,6 mg/dL) deste parâmetro laboratorial ficou dentro dos limites de normalidade para a espécie. Acreditamos que embora seja uma porcentagem relativamente baixa, não é de se desconsiderar que 30% de animais acumulam mais colesterol que o normal e levanta-se um questionamento se esses valores podem alterar de forma significativa a saúde desses pacientes, quando presentes por um período prolongado (16, 21, 41). Este trabalho não avaliou as frações de colesterol e, portanto outros estudos são necessários.

Seis (60%) dos pacientes apresentaram níveis de triglicérides elevados (>150mmHG) e o valor médio (211,3 mg/dL) ultrapassou o valor de normalidade para a espécie. Assim como em outros estudos a maioria dos cães obesos apresentaram hipertrigliceridemia (14, 21, 22). Embora não há consenso se este achado pode estar associado à aterosclerose (12, 14) a hipertrigliceridemia poderia intensificar a resistência insulínica (12).

Os valores médios de pressão arterial sistólica encontravam-se acima do limite superior para a espécie (150mmHG) em cinco (50%) dos cães, corroborando o que dizem alguns estudos sobre a elevação deste parâmetro em cães obesos (25, 26). Em dois (20%) cães a elevação dos valores médios de pressão arterial sistólica atingiram valores iguais ou superiores a 30 mmHG o limite superior normal da espécie (150 mmHg) (24). Embora tenha sido numa porcentagem baixa de animais (20%) estes valores são superiores à elevação de pressão arterial de outro estudo (26). Teria sido necessária uma avaliação que descartasse outras causas de hipertensão arterial nesses animais, como doença renal crônica, endo-

crinopatias e cardiopatias (27). São necessários mais estudos sobre o risco desses valores de pressão arterial provocar lesões em órgãos alvo como rins, retina e cérebro (24).

5 CONCLUSÃO

Os pacientes caninos avaliados neste trabalho apresentaram incidências importantes de alterações cardiometabólicas em conjunto com a obesidade e com excesso de IGC: resistência insulínica, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hipertensão arterial. Estas alterações não podem ser ignoradas, pois podem ser consideradas componentes de desenvolvimento de SM nesta espécie.

Embora existam controvérsias sobre a ocorrência da SM e seus efeitos clínicos na espécie canina, mais estudos são necessários, em especial de forma longitudinal e extensa, que possam comprovar a ocorrência de alterações circulatórias e de DM, dos tipo 1 ou 2, relacionados ou exacerbados pelas alterações cardiometabólicas encontradas em cães obesos e os efeitos de dietas de restrição calórica sobre a prevenção e o tratamento desta síndrome.

REFERÊNCIAS

- (1) 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**, p. 136-156, 2009.
- (2) ZORAN, D.L. Obesity in Dogs and Cats: A Metabolic and Endocrine Disorder. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 40, p. 221-239, 2010.
- (3) LAFLAMME, D.P. Understanding and Managing Obesity in Dogs and Cats. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 36, p.1283-1295, 2006.
- (4) LINDER, D.; MUELLER, M. Pet Obesity Management: Beyond Nutrition. **The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 44, p. 789 – 806, 2014.
- (5) PEÑA, C.; SUAREZ, L.; BAUTISTA-CASTAÑO, I.; JUSTE, M.C.; CARRETÓN, E.; MONTOYA-ALONSO, J.A. Effects of Low-Fat High-Fibre Diet and Mitratapide on Body Weight Reduction, Blood Pressure and Metabolic Parameters in Obese Dogs. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 76, n. 9, p. 1305-1308, 2014.
- (6) ALBERTI, K.; ECKEL, R.H.; GRUNDY, S.M.; ZIMMET, P.Z.; CLEEMAN, J.I.; DONATO, K.A.; FRUCHART, J.C.; JAMES, W.P.T.; LORIA, C.M.; SMITH JR., S.C. Harmonizing the metabolic syndrome. **Circulation**, v. 120, p. 1640–1645, 2009.
- (7) SIMMONS, R.; ALBERTI, K.G.M.M.; GALE, E.A.M.; COLAGIURI, S.; TUOMILEHTO, J.; QIAO, Q.; RAMACHANDRAN, A.; TAJIMA, N.; BRAJKOVICH MIRCHOV, I.; BEN-NAKHI, A. The metabolic syndrome: Useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. **Diabetologia**, v. 53, p. 600–605, 2010.
- (8) RITCHIE, S.A.; CONNELL, J.M.C. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, v. 17, p. 319-326, 2007.
- (9) BERGMAN, R.N; KIM, S.P.; KIM, S.P.; CATALANO, K.J.; CHIU, J.D.; KABIR, M.; RICHEY, J.M.; ADER, M. Abdominal Obesity: Role in the Pathophysiology of Metabolic Disease and Cardiovascular Risk. **The American Journal of Medicine**, v. 120, n. 2A, p. S3-S8, 2007.
- (10) GAYET, C.; BAILHACHE, E.; DUMON, H.; MARTIN, L.; SILIART, B.; NGUYEN, P. 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.
- (11) BAUER, J.E. Lipoprotein-mediated transport of dietary and synthesized lipids and lipid abnormalities of dogs and cats. **Journal of the American Veterinary**

Medical Association, v. 224, p. 668–675, 2004.

(12) ANON. Expert panel on detection evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. **Circulation**, v. 106, p. 3143–3421, 2002.

(13) BROUWERS, M.C.G.J.; VAN GREEVENBROEK, M.M.J.; STEHOUWER, C.D.A.; DE GRAAF, J.; STALENHOF, A.F.H. The genetics of familial combined hyperlipidaemia. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 8, p. 352–362, 2012.

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

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

(16) TVARIJONAVICIUTE¹, A.; CERON¹, J.J.; HOLDEN, S.L.; CUTHBERTSON, D.J.; BIOURGE, V.; MORRIS, P.J.; GERMAN, A.J. Obesity-related metabolic dysfunction in dogs: a comparison with human metabolic syndrome. **BMC Veterinary Research**, v. 8, n. 147, p. 1–8, 2012.

(17) VERKEST, K.R.; FLEEMAN, L.; MORTON, J.; RAND, J.S. Compensation for obesity induced insulin resistance in dogs: Assessment of the effects of leptin, adiponectin, and glucagon-like peptide-1 using path analysis. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 41, p. 24–34, 2011.

(18) RAND, J.S.; FLEEMAN, L.M.; FARROW, H.A.; APPLETON, D.J.; LEDERER, R. Canine and feline diabetes mellitus: Nature or nurture? **The Journal of Nutrition**, v. 134, p. 2072S–2080S, 2004.

(19) LUND, E.M.; ARMSTRONG, P.J.; KIRK, C.A.; KLAUSNER, J.S. Prevalence and risk factors for obesity in adult dogs from private US veterinary practices. **International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v. 4, p. 177–186, 2006.

(20) VERKEST, K.R.; FLEEMAN, L.M.; RAND, J.S.; MORTON, J.M. Evaluation of beta-cell sensitivity to glucose and first-phase insulin secretion in obese dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 72, p. 357–366, 2011.

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

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

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

(24) BROWN, S.; ATKINS, C.; BAGLEY, R.; CARR, A.; COWGILL, L.; DAVIDSON, M.; EGNER, B.; ELLIOTT, J.; HENIK, R.; LABATO, M. Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 21, p. 542–558, 2007.

(25) MONTOYA, J.A.; MORRIS, P.J.; BAUTISTA, I.; JUSTE, M.C.; SUAREZ, L.; PEÑA, C.; HACKETT, R.M.; RAWLINGS, J. Hypertension: A risk factor associated with weight status in dogs. **The Journal of Nutrition**, v. 136, p. 2011S–2013S, 2006.

(26) MEHLMAN, E.; BRIGHT, J.; JECKEL, K.; PORSCHE, C.; VEERAMACHANENI, D.; FRYE, M. Echocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy in obese dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, p. 62–68, 2012.

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

(28) DINCER, U.D.; ARAIZA, A.G.; KNUDSON, J.D.; MOLINA, P.E.; TUNE, J.D. Sensitization of Coronary α -Adrenoceptor Vasoconstriction in the Prediabetic Metabolic Syndrome. **Microcirculation**, v. 13, p. 587-59, 2006.

(29) GAROSI, L.; MCCONNELL, J.; PLATT, S.; BARONE, G.; BARON, J.; LAHUNTA, A.; SCHATZBERG, S. Results of diagnostic investigations and long-term outcome of 33 dogs with brain infarction (2000–2004). **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 19, p. 725–731, 2005.

(30) SOFER, S.; STARK, A.H.; MADAR, Z. Nutrition Targeting by Food Timing: Time-Related Dietary Approaches to Combat Obesity and Metabolic Syndrome. **Advances in Nutrition**, p. 214-223, 2015.

(31) BURKHOLDER, W.J.; TOLL, P.W. Obesity. IN: HAND, M.S; THATCHER, C.D., REMILLARD, R.L. **Small Animal Clinical Nutrition**, 4th ed. Topeka: Mark Morris Institute, p. 401-430, 2000.

(32) LINDER, D.E.; FREEMAN, L. M. Evaluation of calorie density and feeding directions for commercially available diets designed for weight loss in dogs and cats. **Journal of The American Veterinary Medical Association**, p. 74-77, 2010.