

## SÍNDROME METABÓLICA: RELAÇÃO ENTRE OBESIDADE, RESISTÊNCIA INSULÍNICA E HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA NOS PEQUENOS ANIMAIS

Paula Nassar de Marchi<sup>1</sup>  
Priscylla Tatiana Chalfun Guimarães-Okamoto<sup>2</sup>  
Alessandra Melchert<sup>2</sup>  
José Francisco Antunes Ribeiro<sup>3</sup>  
Thiago Hideky Yamauti dos Santos<sup>4</sup>  
Luiz Henrique de Araújo Machado<sup>2</sup>

### RESUMO

A presente revisão objetiva definir a síndrome metabólica e a ação do tecido adiposo sobre a resistência insulínica e hipertensão arterial sistêmica em pequenos animais (cães e gatos). A síndrome metabólica, típica de indivíduos obesos, é considerada um conjunto de fatores de risco que predispõe ao desenvolvimento de resistência à insulina e hipertensão arterial, podendo levar a quadros endócrinos, como diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares. É caracterizada por obesidade central, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipertensão arterial sistêmica e aumento discreto ou no limite superior da glicemia sérica em jejum. O tecido adiposo funciona como um importante órgão endócrino, secretando fatores que contribuem para o aumento da glicemia, diminuição da ação da insulina e aumento da pressão arterial no organismo. O tratamento da síndrome baseia-se principalmente na prática de atividade física e dieta. Apesar de ser frequentemente diagnosticada na medicina, ainda há dúvidas sobre sua existência e mecanismos fisiopatológicos na Medicina Veterinária, portanto mais estudos na área devem ser realizados.

**Palavras-chave:** cães, colesterol, endocrinopatia, gatos, triglicérides.

### METABOLIC SYNDROME: RELATIONSHIP BETWEEN OBESITY, INSULIN RESISTANCE AND SYSTEMIC HYPERTENSION IN SMALL ANIMALS

### ABSTRACT

The present review aims to define the metabolic syndrome and the action of fat on insulin resistance and hypertension in small animals (dogs and cats). Metabolic syndrome is considered a set of risk factors that predispose individuals to the development of insulin resistance and hypertension, which can lead to endocrine disease, as diabetes mellitus type 2 and cardiovascular disease. It consists of obesity, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, hypertension and slight increase or in the upper limit of fasting serum glucose. The adipose tissue functions as an important endocrine organ, secreting factors that contribute to increased blood glucose levels, decreased insulin action and increased blood pressure in the body. Treatment of the syndrome is mainly based on physical activity and dieting. Although it is often diagnosed in Medicine, there are still doubts about its existence and pathophysiological mechanisms in Veterinary Medicine, so further studies should be conducted in the area.

**Keywords:** cats, cholesterol, dogs, endocrinopathy, triglycerides.

<sup>1</sup> Mestranda em Clínica Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - FMVZ-UNESP/Botucatu-SP

<sup>2</sup> Docente da Clínica Médica de Pequenos Animais - FMVZ-UNESP/Botucatu-SP. Contato principal para correspondência

<sup>3</sup> Médico Veterinário - FMVZ - UNESP/Botucatu-SP

<sup>4</sup> Médico Veterinário Residente Clínica Médica de Pequenos Animais - FMVZ-UNESP/Botucatu- SP

## SÍNDROME METABÓLICO: RELACIÓN ENTRE OBESIDAD, RESISTENCIA A LA INSULINA E HIPERTENSIÓN SISTÉMICA EN PEQUEÑOS ANIMALES

### RESUMEN

La presente revisión objetiva definir el síndrome metabólico y la acción del tejido adiposo sobre la resistencia a la insulina e hipertensión arterial sistémica en pequeños animales (Perros y gatos). El síndrome metabólico, típico en individuos obesos, es considerado un conjunto de factores de riesgo, que los predispone al desarrollo de resistencia a la insulina e hipertensión arterial, que puede llevar a cuadros endocrinos, como diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. Este se caracteriza por obesidad, hipertrigliceridemia, hipercolesteronemia, hipertensión arterial sistémica y un ligero aumento de la glicemia sérica en ayuno. Se sabe que el tejido adiposo funciona como un importante órgano endocrino, secretando factores que ayudan al aumento de la glicemia, disminución de la acción de la insulina y aumento de la presión arterial en el organismo. El tratamiento del síndrome principalmente es basado en actividad física y la dieta. A pesar de ser diagnosticada frecuentemente en medicina, todavía hay dudas en medicina veterinaria sobre su existencia y mecanismos fisiopatológicos, de este modo se deben realizar más estudios en el área.

**Palabras clave:** perros, colesterol, endocrinopatía, gatos, triglicéridos.

### INTRODUÇÃO

Atualmente, a síndrome metabólica é um termo bastante empregado na medicina e busca definir uma condição metabólica na qual se agrupa uma série de fatores de riscos, que predispoem os indivíduos à resistência insulínica e ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Embora não haja um consenso entre os autores, a maioria considera como fatores de risco a obesidade, hipertensão arterial sistêmica, aumento do colesterol e triglicérides (dislipidemia) e da glicemia (1-3). Sabe-se que o principal fator desencadeador da síndrome é o sobrepeso, isso porque o tecido adiposo funciona como um órgão endócrino ativo, secretando uma série de substâncias que agem diretamente sobre a ação da insulina e no aumento da pressão arterial, evoluindo para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares graves (4, 5). Estudos demonstraram que, tanto em humanos quanto em cães, a obesidade intra-abdominal, ou seja, a obesidade visceral é considerada a mais prejudicial à saúde.

Na Medicina Veterinária, esse termo ainda não é amplamente empregado e bem definido. Embora se saiba que essa síndrome ocorra com bastante frequência em equinos, nos pequenos animais (cães e gatos) ainda existem poucos estudos a respeito (5).

O objetivo da presente revisão é abranger os principais aspectos envolvidos na fisiopatologia e, principalmente, o papel do tecido adiposo na síndrome metabólica em pequenos animais.

### Definição da síndrome metabólica

A definição exata da síndrome metabólica ainda é muito discutida. Alguns autores consideram cinco parâmetros para defini-la: hipertensão arterial sistêmica (HAS), aumento de triglicérides séricos, colesterol, incluindo baixa lipoproteína de alta densidade (HDL) e alta lipoproteína de baixa densidade (LDL), aumento discreto ou no limite superior da glicemia

em jejum e sobrepeso do paciente. Entretanto, alguns autores acreditam que apenas a obesidade associada à HAS já são suficientes para caracterizar a síndrome (1-3).

Apesar das discordâncias entre as definições da síndrome, acredita-se que as mesmas não afetem sua verdadeira implicância prognóstica (6). Na verdade, trata-se de uma ampla gama de fatores de riscos, que predis põem o paciente a doenças cardiovasculares e ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (7).

A resistência à insulina caracteriza-se pela persistente hiperglicemia em detrimento a elevadas concentrações séricas de insulina, ou seja, apesar da produção de insulina, o tecido não é capaz de utilizá-la corretamente (1). Isso ocorre devido a diversos fatores genéticos e adquiridos, que diminuem a resposta biológica à insulina, pois impedem a ligação da insulina aos receptores de tecidos-alvo ou aos pós-receptores (dessensibilização) ou provocam alteração desses receptores (8-10). Em indivíduos obesos, os receptores celulares para insulina não se encontram disponíveis ou sofrem uma internacionalização intracelular, processo este determinado de *down regulation* (11).

### Hipertensão arterial sistêmica

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) também exerce um importante papel na regulação metabólica do organismo relacionando-se à homeostase vascular, equilíbrio hidroeletrólítico e funcionamento renal, sendo ativado em situações como insuficiência cardíaca, hipotensão arterial e hipovolemia causada por desidratação, hemorragia ou diarreia. A renina, liberada pelos rins nas condições descritas acima, promove a clivagem do angiotensinogênio hepático em angiotensina I, que é convertida em angiotensina II, pela ação da enzima conversora de angiotensina. A angiotensina II tem ação vasoconstritora e age sobre a adrenal, estimulando a produção de aldosterona, que promove retenção renal de sódio e, conseqüentemente de água, pelos rins (12).

O tecido adiposo é uma importante fonte de angiotensinogênio em humanos e roedores, além disso, a renina e enzima conversora de angiotensina também estão presentes em grandes quantidades no tecido adiposo. Por essa razão, humanos obesos apresentam altas concentrações de angiotensinogênio, proveniente dos adipócitos, os quais resultam em altas concentrações de angiotensina II, que por sua vez promovem aumento da atividade vasoconstritora e aumento das concentrações de aldosterona, que geram retenção renal de sódio e por conseqüência de líquido, podendo levar a hipertensão (13).

A obesidade gera resistência insulínica, levando à hiperinsulinemia e contribuindo para o aumento da pressão arterial sistêmica. A hipertensão é explicada pelas elevadas concentrações de insulina circulantes, que causam retenção de sódio e outros efeitos vasculares, como potencialização da ação de fatores como angiotensina II, endotelina e vasopressina, que agem na proliferação de células do músculo liso vascular e endotelial. Ocorre também, a hipertrofia do músculo liso vascular, devido à ação mitogênica da insulina e a modificação do transporte iônico, pela membrana celular, aumentando os níveis de cálcio citosólico dos tecidos renal e vascular sensíveis à insulina (14).

Além disso, a obesidade está associada a altos níveis de aldosterona, uma vez que ácidos graxos localizados na região da zona glomerular das adrenais e nos hepatócitos, aumentam sua biossíntese (15). Esta teoria levanta a hipótese de que o acúmulo de gordura intra-abdominal promova um aumento do aporte de ácidos graxos ao fígado, pela circulação portal, de maneira que o mesmo os converta a estímulos para produção de aldosterona pelas adrenais (16).

Embora, o papel do SRAA na obesidade de cães e gatos ainda não seja algo bem estudado, essa relevante relação encontrada em humanos e roedores, leva a indícios de que talvez haja importante relação também nessas duas espécies (5).

A obesidade abdominal também está relacionada a crescentes concentrações de ácidos graxos não esterificados (AGNEs), resistentes à supressão pela insulina. Altas concentrações séricas de AGNEs contribuem como fatores de risco para a resistência à insulina, pois reduzem a absorção de insulina hepática e aumentam a produção hepática de glicose e síntese de LDL. Além disso, AGNEs ativam as vias apoptóticas nas células beta do pâncreas, levando a diabetes mellitus tipo 2 em humanos geneticamente predispostos (16). Estudos demonstraram que o aumento de AGNEs em mini porcos elevou a resistência vascular aumentando a pressão arterial sistêmica. O mesmo ocorreu em menor intensidade em humanos (17). Acredita-se que um dos principais mecanismos pelos quais os ácidos graxos promovam a elevação da pressão seja a indução de estresse oxidativo (16).

### **Resistência insulínica**

Atualmente, considera-se a obesidade o principal fator de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2. A relação entre obesidade, doenças cardiovasculares e resistência à insulina já é algo bem estabelecido, entretanto, os mecanismos envolvidos ainda são pouco compreendidos (18).

O tecido adiposo é responsável por armazenar os lipídeos, entretanto, em pacientes obesos, os adipócitos apresentam-se sobrecarregados de triacilglicerol e, por isso, perdem a capacidade de estocar mais lipídios. Nesses pacientes, acredita-se que ocorra o acúmulo de triacilglicerol em tecidos não adiposos, como o músculo esquelético, fígado e pâncreas, e isso representa um importante papel no desenvolvimento de resistência à insulina e/ou diminuição da secreção de insulina. Além disso, o aumento de ácidos graxos no fígado leva a um aumento na produção de glicose reduzindo o *clearance* hepático da insulina, o que resulta em condições associadas à resistência insulínica, como intolerância à glicose, hiperlipidemia e hiperinsulinemia. Partindo do princípio funcional do tecido adiposo explicado acima, o mesmo processo ocorre em animais sem tecido adiposo, como na lipodistrofia, que também está associada à resistência insulínica e diabetes tipo 2 (18).

Em humanos, esse processo de deposição de tecido adiposo visceral, contribui para a chamada síndrome metabólica, que, já é bem definida na espécie. Entretanto, acredita-se que o mesmo ocorra em cães e gatos e que, bem como em humanos, ocorre uma diferença da secreção de adipocinas dependendo da região do tecido adiposo acumulado (5).

Atualmente, sabe-se que o tecido adiposo funciona como um importante órgão endócrino, responsável pela secreção de hormônios esteroidais, fatores de crescimento, citocinas, fatores vasoativos e substâncias envolvidas no controle do apetite. De maneira geral, essas substâncias são chamadas de adipocinas (como por exemplo, a leptina, adiponectina, resistina, interleucinas, fator de necrose tumoral -TNF alfa, interferon gama, entre outros), e são responsáveis pela regulação de diversos processos biológicos, como balanço energético, metabolismo de lipídios e glicose, função do sistema imune e processos inflamatórios, homeostase e angiogênese (4, 5).

A leptina é uma das principais e mais bem caracterizadas adipocinas em pequenos animais. Sabe-se que é uma proteína secretada pelo tecido adiposo e, portanto, quanto maior a quantidade de tecido adiposo, maior a quantidade de leptina circulante encontrada em cães e gatos, as quais estão diretamente ligadas à resistência insulínica em ambas as espécies. Ela é importante na regulação do peso corpóreo e balanço energético, pois regula o apetite e o gasto de energia via sistema nervoso central (SNC) e atua nos seus receptores (chamados receptores para leptina), localizados no hipotálamo, monócitos, células “natural killer”, linfócitos, células beta do pâncreas, enterócitos e células endoteliais. Isso demonstra que, além de sua ação sobre o apetite e ingestão de alimentos, a leptina também apresenta funções sobre a

regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, metabolismo de insulina e glicose, lipólise, atividade do sistema nervoso simpático, resposta imune, hematopoiese e angiogênese (14).

Estudos demonstraram que, independentemente do escore corporal, felinos com resistência à insulina, apresentaram altos níveis de leptina circulantes (5, 19). Embora não haja evidências em relação à predisposição racial em felinos, estudo realizado por Ishioka et al. (20), comprovou que algumas raças de cães apresentam maior concentração sérica de leptina, e portanto maior predisposição à resistência insulínica, como nos casos dos cães da raça Shetland e Sheepdog.

Outra adipocina bastante relevante na fisiopatologia é a adiponectina, que está intimamente ligada ao metabolismo da glicose, melhorando a sensibilidade à insulina e a captação de glicose, além de aumentar a glicólise pela fosforilação da fosfofrutoquinase e oxidação de ácidos graxos, o que também melhora a captação e metabolismo da glicose. Ao contrário da leptina, o aumento da quantidade de tecido adiposo resulta na diminuição da concentração circulante de adiponectina. Tanto em humanos, quanto em cães e gatos, baixos níveis de adiponectina circulantes estão relacionados ao desenvolvimento de resistência insulínica e diabetes mellitus tipo 2 (5).

A obesidade é considerada uma doença inflamatória crônica, pois ocorre um aumento na produção de citocinas inflamatórias, como o TNF alfa e interleucina 6, e aumento do número de macrófagos, que também produzem citocinas inflamatórias. Nos humanos, sabe-se que a liberação dessas substâncias inflamatórias pelo tecido adiposo está relacionada à resistência insulínica, dislipidemia, doenças cardiovasculares e hipertensão. Estudos recentes demonstraram que o TNF alfa está ligado ao desenvolvimento de resistência insulínica (21), e, que a interleucina 6 apresenta-se elevada em casos de síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2 e na obesidade, considerando-se alguns de seus efeitos, a secreção de triglicérides hepáticos e inibição de sinalizador de insulina nos hepatócitos (22). Um estudo realizado em cães demonstrou que, assim como em humanos, a quantidade de TNF alfa circulante é elevada em animais com maior quantidade de tecido adiposo, e por isso, sugere-se uma semelhança da fisiopatologia da obesidade entre essas espécies (23).

Bem como nos humanos, a obesidade em cães e gatos é considerada extremamente deletéria, sendo responsável pela diminuição da longevidade, além de estar associada a uma série de anormalidades endócrinas, sendo considerada um fator de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (pois leva a resistência à insulina e à intolerância à glicose) e dislipidemia (alta concentração sérica de triglicérides e LDL e baixa concentração sérica de HDL) (5).

### **Riscos cardiovasculares em cães**

Os cães apresentam algumas vantagens em relação aos humanos quanto ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Isso porque são mais resistentes às dietas ricas em lipídios e ao desenvolvimento de ateroscleroses, além de diferenças fisiológicas importantes do sistema cardiovascular, como contração esplênica compensatória à perda volêmica e hipotensão e uma extensa reserva do sistema circulatório do miocárdio, superior àquela encontrada em primatas, roedores e suínos. Isso confere ao cão uma maior proteção em relação à ocorrência de infartos do miocárdio (24). Além disso, a resposta contra isquemia crônica, resultando em angiogênese, é bem mais eficiente em cães do que nos humanos (25).

### **Tratamento e profilaxia da síndrome metabólica**

O tratamento e prevenção da síndrome são relativamente simples, e baseiam-se principalmente na mudança de estilo de vida. A atividade física e dieta são as principais

ferramentas para combater e/ou evitar a síndrome metabólica. Em humanos, a prática regular de atividade física auxilia o aumento do metabolismo da glicose pelo músculo e auxilia na perda de peso (3). Não existe nenhuma medicação segura que auxilie na perda de peso para felinos. Já no caso dos cães, as medicações utilizadas para perda de peso, limitam-se aos fármacos que diminuem a absorção intestinal de gordura (5).

Segundo Zoran (5), a dirlotapide é o mais novo fármaco utilizado para o tratamento da obesidade em cães. Trata-se de um fármaco que reduz a absorção de gordura no intestino delgado, retardando o armazenamento de ácidos graxos e proteínas nos quilomícrons, além disso, age ativando o peptídeo YY, um supressor de apetite e hormônio da saciedade, considerado um dos hormônios periféricos que agem sinalizando o hipotálamo para diminuição da ingestão de alimentos, reduzindo assim o apetite. Como a gordura é absorvida no interior dos enterócitos, efeitos colaterais como a esteatorreia são mínimos.

Em relação à hipertensão arterial sistêmica, acredita-se que o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina possa ser benéfico, pois, além de reduzirem a pressão arterial sistólica, também melhoram a ação da insulina sobre os ácidos graxos, diminuindo a glicemia (16).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A síndrome metabólica é considerada uma condição metabólica importante, na qual uma série de fatores predispõe o indivíduo ao desenvolvimento de afecções endócrinas e cardiovasculares. Considera-se como componentes da síndrome metabólica, a obesidade central, hipertensão arterial, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e aumento discreto ou no limite superior da glicemia em jejum. O mecanismo de ação da síndrome metabólica, bem como da obesidade, é semelhante ao descrito em humanos. O tratamento em pequenos animais baseia-se principalmente na realização de atividade física regular, dieta e uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina.

## REFERÊNCIAS

1. Han TS, Lean ME. Metabolic Syndrome. *Medicine*. 2006; 34:12:536-542.
2. Abraham NG, Brunner EJ, Eriksson JW, Robertson RP. Metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1113:256-275.
3. Opie LH. Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2007; 115:e32-e35.
4. Radin MJ, Sharkey LC, Holycross BJ. Adipokines: a review of biological and analytical principles and an update in dogs, cats, and horses. *Vet Clin Path*. 2009; 38:136-156.
5. Zoran DL. Obesity in Dogs and Cats: A Metabolic and Endocrine Disorder. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2010; 40:221-239.
6. Hanley AJ, Karter AJ, Williams K, Festa A, D'Agostino Jr RB, Wagenknecht LE, et al. Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation*. 2005; 112:3713-3721.
7. Luna RL. Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88:5:e124-e126.

8. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 64:1169-1173.
9. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988; 37:1595-1607.
10. Güçlü F, Ozmen B, Hekimsoy Z, Kirmaz C. Effects of a statin group drug, pravastatin, on the insulin resistance in patients with metabolic syndrome. *Biomed Pharmacother.* 2004; 58:614-618.
11. Jager J, Grémeaux T, Cormont M, Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Interleukin-1 $\beta$ -Induced Insulin Resistance in Adipocytes through Down-Regulation of Insulin Receptor Substrate-1 Expression. *Endocrinology.* 2007; 148:1:241-251.
12. Giestas A, Palma I, Ramos MH. Sistema Renina Angiotensina e sua modulação farmacológica. *Acta Med Port.* 2010; 23:4:677-688.
13. Engeli, S, Schling P, Gorzelniak K, Boschmann M, Janke J, Ailhaud G, et al. The adipose tissue renin-angiotensinaldosterone system: role in the metabolic syndrome. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003; 35:807-825.
14. Carvalho MHC, Colaço AL, Fortes ZB. Citocinas, Disfunção Endotelial e Resistência à Insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006; 50:2:304-312.
15. Goodfriend TL, Egan BM, Kelley DE. Plasma aldosterone, plasma lipoproteins, obesity and insulin resistance in humans. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids.* 1999; 60:401-405.
16. Egan BM, Greene EL, Goodfriend TL. Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens.* 2001; 14:16:116S-125S.
17. Bülow J, Madsen J, Højgaard L. Reversibility of the effects on local circulation of high lipid concentrations in blood. *Scand J Clin Lab Invest.* 1990; 50:291-296.
18. Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity – related insulin resistance. *Physiol Behav.* 2008; 94:206-218.
19. Appleton DJ, Rand JS, Sunvold GD. Plasma leptin concentrations are independently associated with insulin sensitivity in lean and overweight cats. *J Feline Med Surg.* 2002; 4:83-93.
20. Ishioka K, Hosoya K, Kitagawa H, Shibata H, Honjoh T, Kimura K. Plasma leptin concentration in dogs: effects of body condition score, age, gender, and breeds. *Res Vet Sci.* 2007; 82:11-15.
21. Moller DE. Potential role of TNF alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2000; 11:212-217.
22. Juge-Aubry CE, Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005; 19:547-566.

23. Gayet C, Bailhache E, Dumon H, Martin L, Siliart B, Nguyen P. Insulin resistance and changes in plasma concentrations of TNF $\alpha$ , IGF1, and NEFA in dogs during weight gain and obesity. *J Anim Physiol Anim Nutr.* 2004; 88:157-165.
24. Helisch A. Arteriogenesis: the development and growth of collateral arteries. *Microcirculation.* 2003; 10:83-97.
25. Russel JC, Proctor SD. Small animal models of cardiovascular disease: tools for the study of the roles of metabolic syndrome, dyslipidemia, and atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol.* 2006; 15:318-330.

**Recebido em: 01/10/2014**

**Aceito em: 16/04/2016**