

METABÓLITOS SÉRICOS DA VITAMINA D EM CÃES DIABÉTICOS

ERIKA F. PEREIRA¹, SOLANGIE T. D. A. VILLAR¹; TATIANE P. NEVES¹; JULIANA TOLOI JEREMIAS²;
CRISTIANA F. F. PONTIERI²; ROBERT BACKUS³; MÁRCIO A. BRUNETTO¹; FÁBIO A. TEIXEIRA¹

¹Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo ²Centro de Desenvolvimento Nutricional, PremieR pet®, Dourado, SP ³University of Missouri, Columbia, Missouri, USA
Contato: erikafp@usp.br / Apresentador: ERIKA F. PEREIRA

Resumo: A vitamina D pode reduzir marcadores inflamatórios, sendo a inflamação um dos principais mecanismos desencadeadores da resistência insulínica. Baixos níveis de vitamina D têm sido relacionados ao aumento da resistência à insulina e maior risco de diabetes tipo 2 em humanos. Considerando o papel da vitamina D na inflamação e resistência insulínica em humanos, entender sua relação com o diabetes mellitus canino é de suma importância. Porém, não há dados quanto o status de vitamina D em cães diabéticos. Este estudo teve como objetivo avaliar se cães diabéticos estáveis possuem alteração no status sérico de vitamina D, preenchendo essa lacuna na literatura. Foram incluídos 27 cães com diabetes mellitus e 19 cães saudáveis. Após estabilização da doença nos cães diabéticos com insulina NPH, as concentrações séricas dos metabolitos da vitamina D foram analisadas por HPLC. Cães diabéticos apresentaram concentrações maiores de calcidiol e 24,25-OH-vitD em comparação a cães saudáveis. Esses achados contrariam a literatura existente e sugerem que mais pesquisas são necessárias para elucidar completamente o papel da vitamina D na fisiopatologia da diabetes mellitus canina.

PalavrasChaves: Calcidiol; 24,25-OH-vitamina D; Diabetes mellitus; Canino

VITAMIN D SERUM METABOLITES IN DIABETIC DOGS

Abstract: Vitamin D can reduce inflammatory markers, being systemic inflammation one of the main triggers of insulin resistance. Low levels of vitamin D have been linked to increased insulin resistance and increased risk of type 2 diabetes in humans. Considering the role of vitamin D in inflammation and insulin resistance in humans, understanding its relationship with canine diabetes mellitus is of paramount importance. However, there is no data on the status of vitamin D in diabetic dogs. This study aimed to evaluate whether stable diabetic dogs have altered serum vitamin D status, filling this gap in the literature. We included 27 dogs with diabetes mellitus and 19 healthy dogs. After disease stabilization in diabetic dogs with NPH insulin, serum concentrations of vitamin D metabolites were analyzed by HPLC. Diabetic dogs presented higher concentrations of calcidiol and 24,25-OH-vitD compared to healthy dogs. These findings contradict existing literature and suggest that more research is needed to fully elucidate the role of vitamin D in the pathophysiology of canine diabetes mellitus.

Keywords: Calcidiol; 24,25-OH-vitaminD; Diabetes mellitus; Canine.

Introdução: Estudos epidemiológicos em humanos associam baixa vitamina D com susceptibilidade a diabetes mellitus (DM) tipo 2 e resistência insulínica (RI) (SONG et al., 2013; LIPS et al., 2017). Sendo, a RI inversamente proporcional à hipovitaminose D (RAFIQ; JEPPESEN, 2021). Além disso, a ocorrência de DM tipo 1 é menor entre crianças suplementadas com vitamina D (HYPPONEN et al., 2001; RAK; BRONKOWSKA, 2019), que é a forma similar a dos cães. Cães apresentam menores concentrações dessa vitamina em doenças autoimunes (MICK; PENG; LOFTUS, 2019; O'BRIEN; JACKSON, 2012), sepse (JAFFEY et al., 2018), câncer (SELTING et al., 2016), pancreatite aguda (KIM et al., 2017), enteropatia crônica (TITMARSH et al., 2015; GOW et al., 2011) e doenças cardíacas (KRAUS et al., 2014). Indicando relação entre inflamação e hipovitaminose D. Porém, não há dados quanto o status de vitamina D em cães diabéticos. Este estudo visa avaliar se cães diabéticos estáveis possuem alteração no status sérico de vitamina D.

Material e Métodos: Foram incluídos 27 cães com diagnóstico de DM e 19 cães saudáveis, cujos proprietários demonstraram disponibilidade e comprometimento em seguir o protocolo experimental. Os critérios de inclusão basearam-se em anamnese, exame físico e exames laboratoriais (hemograma, concentração sérica de creatinina, ureia, proteínas totais, albumina, atividade sérica das enzimas alaninoaminotransferase e fosfatase alcalina e urinálise). Os cães diabéticos eram fêmeas castradas ou machos, com mais de um ano de idade, sem comorbidades, e com escore de condição corporal entre 4 e 6, na escala 9 pontos (LAFLAMME, 1997). Os cães saudáveis foram pareados com os cães diabéticos quanto à idade e porte. Antes do início do protocolo experimental, os cães diabéticos passaram por período de estabilização do DM, sendo tratados com insulina NPH (0,25-1,0 UI/kg BID), sem qualquer outro medicamento, durante 3 meses. Após a estabilização, todos os animais (diabéticos e saudáveis) receberam alimento coadjuvante para cães diabéticos, por 2 meses, e foram submetidos a coleta de sangue, em jejum alimentar de 12 horas. As amostras foram centrifugadas e o soro congelado a -80°C. A análise de calcidiol (25-OH-vitD) e de 24,25-OH-vitD ocorreu por cromatografia líquida de alta eficiência na University of Missouri (EUA). As análises estatísticas foram realizadas no software R Core Team (2023), considerando significativo $p < 0,05$. Para comparar os dados utilizou-se teste de Wilcoxon para calcidiol e Teste T para 24,25-OH-vitD, de acordo com distribuição dos dados no teste Shapiro-Wilk.

Resultado e Discussão: Os cães diabéticos não apresentaram diferença na mediana de concentração sérica de calcidiol (32,0 ng/mL; variação de 17,2 a 64,2) do que os saudáveis (26,4 ng/mL; variação de 17,1 a 48,8; $p=0,09$). Já a média de 24,25-OH-vitD dos diabéticos ($24,5 \pm 8,8$ ng/mL) foi maior do que dos saudáveis ($18,2 \pm 6,3$ ng/mL; $p=0,007$) (Figura 1). Em cães, o DM ocorre pela perda de células beta pancreáticas, geralmente devido à destruição imunomediada (BEHREND, 2018; DAVISON et al., 2003). Em humanos, acredita-se que a vitamina D desempenha papel crucial na redução da inflamação, um

processo chave na indução da RI (BERRIDGE, 2017; DOS SANTOS et al., 2017; XU et al., 2022), por isso correlacionam a deficiência de vitamina D com o desenvolvimento de RI (BERRIDGE, 2017), e em ratas pré-diabéticas observaram a redução da resistência insulínica após a suplementação de vitamina D (KRISNAMURTI et al., 2023). Pode-se especular que a tendência ($p < 0,10$) a maior concentração de vitamina D nos cães diabéticos pode ser atribuída a diminuição da RI, uma vez que o tratamento com insulina NPH pode reduzir essa RI (SCARLETT et al., 1982). Porém, o DM canino não ocorre por RI, sendo de caráter autoimune (SHIELDS et al., 2015). Já o aumento de 24,25-OH-vitD, metabólito inativo, pode ocorrer pelos metabólitos do DM causarem redução da atividade da enzima 24-hidroxilase, algo que precisa ser estudado em cães. Como limitação do estudo, não foram mensurados outros metabólitos da vitamina D e os dados poderiam ser diferentes se fossem avaliados antes da estabilização dos cães, o que poderia elucidar os resultados.

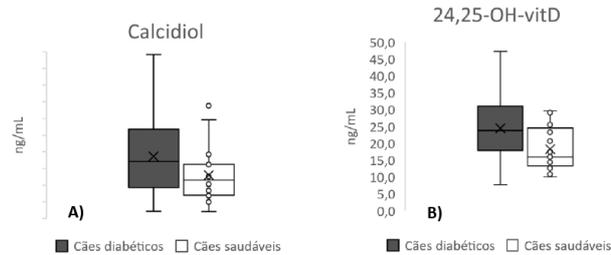


Figura 1. Comparação da concentração de metabólitos de vitamina D entre cães diabéticos e saudáveis. A) Concentração sérica de calcidiol (25-OH-vitD) nos cães diabéticos (n = 27) e saudáveis (n = 19); B) Concentração sérica de 24,25-OH-vitD nos cães diabéticos (n = 27) e saudáveis (n = 19). A barra aberta representa o grupo dos cães diabéticos, e a barra sólida, o grupo controle (saudáveis).

Conclusão: O delineamento presente permite concluir que cães diabéticos não apresentam redução na concentração sérica de calcidiol em comparação a animais saudáveis, mas apresentam alteração no metabolismo de vitamina marcada pela maior concentração de 24,25-OH-vitD nos cães com diabetes mellitus.

Referências Bibliográficas: BEHREND, E. et al. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 54, n. 1, p. 1-21, 2018. BERRIDGE, M. *Biochemical Journal*, v. 474, n. 8, p. 1321-1332, 2017. DAVISON, L. et al. *Veterinary immunology and immunopathology*, v. 91, n. 1, p. 53-60, 2003. DOS SANTOS, L. et al. *Nutrire*, v. 42, p. 1-6, 2017. GOW, A. et al. *Journal of Small Animal Practice*, v. 52, n. 8, p. 411-418, 2011. HYPÖNEN, E. et al. *The Lancet*, v. 358, n. 9292, p. 1500-1503, 2001. JAFFEY, J. et al. *PLoS One*, v. 13, n. 3, p. e0194062, 2018. KIM, D. et al. *Journal of Veterinary Medical Science*, v. 79, n. 8, p. 1366-1373, 2017. KRAUS, M. S. et al. *Journal of veterinary internal medicine*, v. 28, n. 1, p. 109-115, 2014. KRISNAMURTI, D. et al. *Frontiers in Endocrinology*, v. 14, p. 1089298, 2023. LAFLAMME, D. *Canine Practice*, v. 22, n. 4, p. 10-15, 1997. LIPS, P. et al. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, v. 173, p. 280-285, 2017. MICK, P. J. et al. *Frontiers in Veterinary Science*, v. 6, p. 247, 2019. O'BRIEN, M. A. et al. *The Veterinary Journal*, v. 194, n. 1, p. 27-33, 2012. RAFIQ, S. et al. *Nutrients*, v. 13, n. 6, p. 1742, 2021. RAK, K. et al. *Molecules*, v. 24, n. 1, p. 53, 2018.

SHIELDS, E. J. et al. PLoS One, v. 10, n. 6, p. e0129809, 2015. SONG, Y. et al. Diabetes care, v. 36, n. 5, p. 1422-1428, 2013. TITMARSH, H. et al. PloS one, v. 10, n. 9, p. e0137377, 2015. SCARLETT, J. A. et al. Diabetes Care, v. 5, n. 4, p. 353-363, 1982. SELTING, A. et al. Veterinary and comparative oncology, v. 14, n. 3, p. 295-305, 2016. XU, Z. et al. Scientific Reports, v. 12, n. 1, p. 119, 2022.