

TRASFORMARE LA SALUTE CARDIACA:

Un approccio dietetico innovativo per i cani con valvulopatia mitralica mixomatosa in stadio iniziale



La malattia cardiaca è uno dei disturbi più comuni dei cani, e affligge un paziente su dieci, tra quelli visitati presso le strutture di base.¹ Nei cani, la causa più comune di malattia cardiaca acquisita è la valvulopatia mitralica mixomatosa (MMVD).

In questa condizione cardiaca, la valvola mitrale degenera progressivamente, determinando la dilatazione dell'atrio e del ventricolo sinistri, riducendo l'efficienza del cuore, e aumentando il rischio di insufficienza cardiaca congestizia.

Sebbene la maggior parte dei cani con MMVD non abbia e non sviluppi mai un'insufficienza cardiaca, circa il 30% sviluppa una malattia cardiaca avanzata.²⁻⁴ La progressione verso l'insufficienza cardiaca comporta una prognosi molto più sfavorevole e riduce la qualità della vita del cane. Un approccio in grado di rallentare effettivamente la progressione della MMVD quando i cani sono nello stadio iniziale della malattia cardiaca potrebbe aiutarli ad avere una vita migliore e più lunga.



INDICE

- 2** **I cuori sani hanno bisogno di un apporto continuo di energia**
- 2** Il cuore malfunzionante: una crisi energetica
- 3** Approfondimenti da studi che utilizzano tecnologie omiche

- 4** **Degenerazione mixomatosa della valvola mitrale (MMVD)**
- 4** Descrizione della MMVD
- 6** Progressione della MMVD

- 8** **Studi nutrizionali innovativi per i cani con MMVD in stadio iniziale**
- 8** Identificazione di specifici nutrienti a vantaggio del sostegno della funzione cardiaca
- 9** Uno studio nutrizionale mostra che l'alimentazione dei cani con una miscela di nutrienti attivi (CPB) rallenta la progressione della MMVD in stadio iniziale
- 11** Metabolomica: collegamento tra i vantaggi clinici della miscela di nutrienti della CPB ed cambiamenti a livello cellulare

I CUORI SANI HANNO BISOGNO DI UN APPORTO CONTINUO DI ENERGIA

Il cuore di un cane può battere fino a un miliardo di volte nel corso della sua vita.⁵ Mantenere il cuore che batte in condizioni costantemente mutevoli, a riposo, durante la corsa, durante una malattia e con l'animale in salute, richiede un continuo apporto di energia, sotto forma di adenosina trifosfato (ATP).

Il cuore non può immagazzinare energia per impieghi futuri. Se la produzione di ATP si fermasse improvvisamente, il cuore potrebbe contrarsi solo per circa 12 battiti in più.⁶

Per soddisfare questo bisogno energetico elevato, ogni miocardiocita contiene migliaia di mitocondri, le fabbriche cellulari per la produzione dell'energia.^{7,8}

Il cuore sano di un mammifero adulto ricava tipicamente fino al 90% dell'ATP dall'ossidazione degli acidi grassi a catena lunga.^{6,9}

Tuttavia, i mitocondri hanno la flessibilità metabolica per usare substrati energetici diversi e soddisfare le richieste di ATP a seconda del carico di lavoro cardiaco, della disponibilità delle fonti di energia, o dello stato nutrizionale dell'animale.

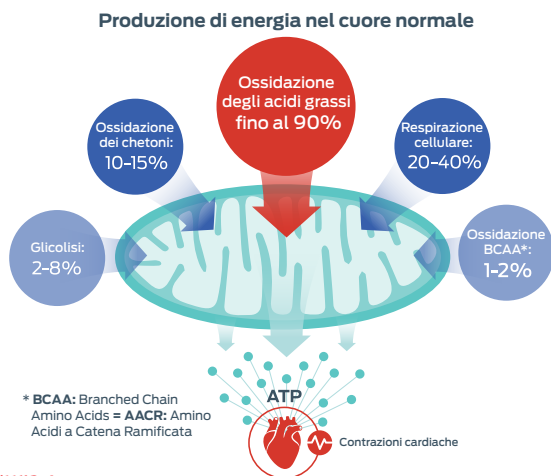


Figura 1: Gli acidi grassi a catena lunga sono il substrato energetico primario in un mammifero adulto sano. L'energia rimanente proviene dall'ossidazione o dalla glicolisi del glucosio, e da altre fonti di energia.^{6,9,10}

Il cuore malfunzionante: una crisi energetica

Per malattia cardiaca s'intende un qualsiasi disturbo, a prescindere che colpisca il muscolo, le valvole o il metabolismo del cuore. Tuttavia, per insufficienza cardiaca s'intende l'insieme di segni clinici, come l'accumulo di fluidi nei polmoni o addome, che incorre quando il cuore non è in grado di compensare le alterazioni associate alla malattia cardiaca.

Le malattie cardiache non causano sempre insufficienza cardiaca. La prognosi dipende dalla malattia, dal suo stadio evolutivo e dalla salute generale del cane.¹ In uno studio retrospettivo su oltre 500 cani, ad esempio, il 70% degli animali con malattia della valvola mitrale non ha mostrato progressione dei disturbi fino all'insufficienza cardiaca. Tuttavia, circa il 30% è passato a uno stadio più grave della malattia cardiaca nel corso di diversi anni: il 18% dei cani con MMVD ha sviluppato un'insufficienza cardiaca sintomatica entro un anno e circa l'11% dei cani asintomatici è morto di insufficienza cardiaca entro 5 anni.²

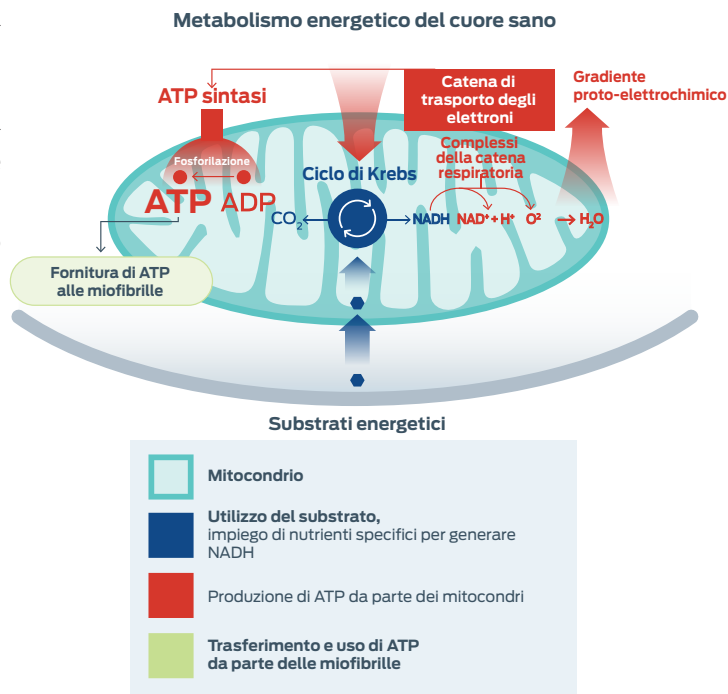


Figura 2: I mitocondri convertono l'energia chimica immagazzinata negli acidi grassi, nel glucosio e in altri substrati, in ATP che alimenta le contrazioni cardiache. La mancata produzione di un'adeguata quantità di energia provoca l'insufficienza meccanica del cuore. [Adattato da Neubauer 2007]

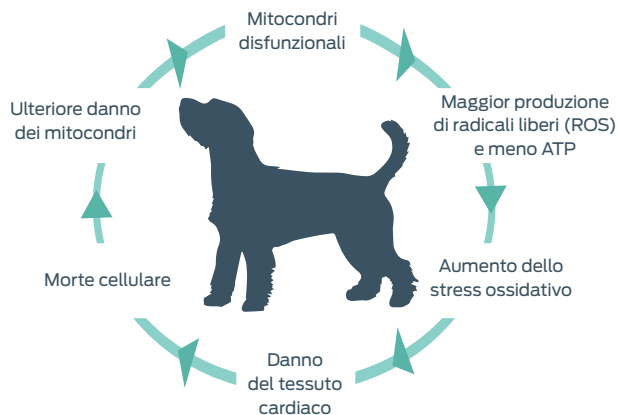
Nel cuore malfunzionante, la compromissione del metabolismo energetico è un fattore critico.^{6,10,11} Una breve analisi dei modi con cui il cuore soddisfa il proprio fabbisogno energetico rivela come la nutrizione potrebbe svolgere un ruolo fondamentale nella gestione della malattia cardiaca.

In generale, il metabolismo energetico cardiaco ha tre componenti¹⁰:

- l'uso di substrati specifici per generare energia
- la produzione di ATP mediante fosforilazione ossidativa mitocondriale
- il trasferimento di ATP all'interno delle cellule del muscolo cardiaco (miofibrille)

Gli studi sugli animali e sull'uomo mostrano che possono verificarsi alterazioni in una qualsiasi, o in tutte e tre le componenti del metabolismo energetico cardiaco: uso del substrato, fosforilazione ossidativa, o metabolismo dell'ATP.¹²

Se condizioni di salute compromesse causano una disfunzione mitocondriale, la produzione di ATP diventa meno efficiente. Con meno energia per alimentare la contrazione muscolare, la funzione cardiaca è meno efficace.



I mitocondri disfunzionali producono inoltre più radicali liberi (ROS), aumentando così lo stress ossidativo e causando danni cellulari. Questo può rendere progressivamente inefficiente il ciclo di produzione dell'energia.^{9,10,12-15}

Approfondimenti da studi che utilizzano tecnologie omiche

Studi sull'uomo e gli animali hanno mostrato che l'espressione genica e i profili dei metaboliti associati al metabolismo energetico differiscono significativamente tra cuori sani e cuori malati.¹⁶⁻²⁰

I ricercatori di Purina hanno applicato tecnologie di metabolomica e trascrittomica per comprendere meglio le alterazioni a livello molecolare che si verificano nei cani con MMVD in stadio iniziale.¹⁸

Tra le alterazioni chiave identificate in questo studio multi-omico, i ricercatori hanno scoperto:

- 54 metaboliti sierici erano significativamente diversi tra cani sani e con MMVD
- Più di 1.000 trascritti genici nella valvola mitrale e nel tessuto ventricolare sinistro erano stati espressi in modo differente.

Queste alterazioni rappresentavano vie metaboliche alterate associate a:

- metabolismo energetico e bioenergetica
- stress ossidativo
- mediatori infiammatori
- omeostasi della matrice extracellulare

Inoltre, l'espressione genica e i livelli di metaboliti derivati dal metabolismo del glucosio e la glicolisi anaerobica erano aumentati, indicando che i cuori dei cani con MMVD utilizzavano vie metaboliche per la produzione di ATP, meno efficienti di quelle normalmente impiegate dal cuore in salute.

Analogamente ai risultati degli studi sull'insufficienza cardiaca umana^{6,9,10} queste alterazioni suggeriscono che nei cani con MMVD il metabolismo cardiaco si discosta dall'uso degli acidi grassi a catena lunga come substrato primario per l'energia. Il processo di produzione dell'energia diventa quindi complessivamente meno efficiente.

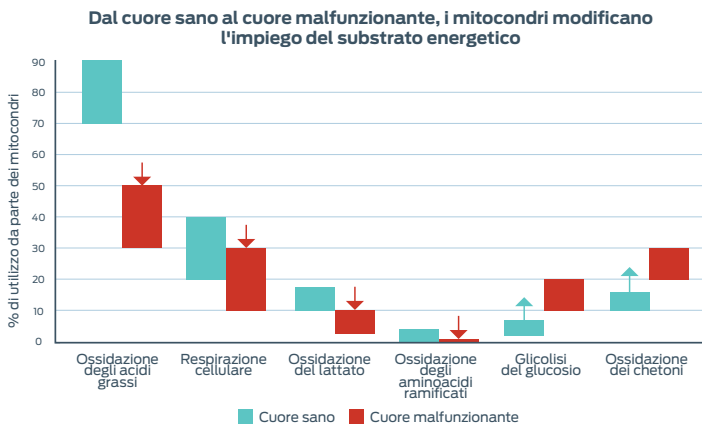


Figura 3:

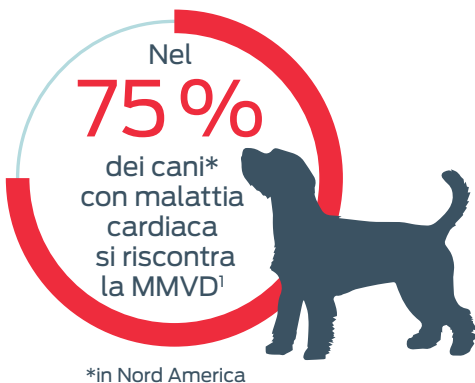
Il grafico mostra come i mitocondri del cuore malfunzionante modificano l'impiego delle fonti di energia.

Questa alterazione bioenergetica offre spunti di riflessione sulle possibilità di interventi nutrizionali. La ricerca suggerisce che nutrienti in grado di fornire fonti alternative di energia e che interessano altre alterazioni metaboliche osservate in caso di MMVD, potrebbero trasformare la gestione della salute cardiaca.

DEGENERAZIONE MIXOMATOSA DELLA VALVOLA MITRALE (MMVD)

Descrizione della MMVD

La valvulopatia mitralica da degenerazione mixomatosa è la malattia cardiaca canina più comune, rappresentando circa il 75% delle malattie cardiache acquisite nei cani.^{1,21-23} La massima incidenza riguarda i cani anziani, di piccola e media taglia, che pesano meno di 20 kg.^{1,24}



Le razze canine di piccola taglia come Barboncino, Bassotto, Yorkshire terrier e Whippet sono predisposte alla MMVD, e quasi il 100% dei Cavalier King Charles Spaniel sviluppa questa condizione cardiaca.^{25,26} Anche alcuni cani di taglia grande, come il cane da Pastore Tedesco ed il Dobermann, possono soffrire di questa valvulopatia.²

La valvola mitrale consente il flusso unidirezionale del sangue dall'atrio sinistro al ventricolo sinistro.

La degenerazione mixomatosa determina la formazione di noduli lungo i bordi valvolare, normalmente sottili e traslucidi. Con il progredire della MMVD, il tessuto valvolare si ispessisce determinando una incompleta chiusura dei lembi quando il cuore si contrae. Questa "perdita" di tenuta consente al sangue di rigurgitare nell'atrio sinistro.

Con il tempo, la degenerazione valvolare e l'aumento del rigurgito mitralico causano dilatazione dell'atrio sinistro, rimodellamento compensatorio del ventricolo sinistro e insufficienza cardiaca. Circa il 30% dei cani con MMVD mostra anche un'insufficienza della valvola tricuspide.²⁷

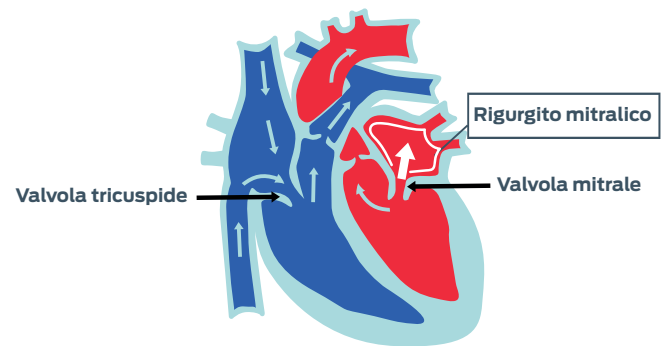


Figura 4:

Con la MMVD, la valvola mitrale si ispessisce progressivamente rendendo meno efficace il mantenimento del flusso unidirezionale di sangue dall'atrio sinistro al ventricolo sinistro. Questo rigurgito mitralico provoca il rimodellamento del cuore e, alla fine, il rischio di insufficienza cardiaca.

A livello istologico, un passo fondamentale nello sviluppo della MMVD è la trasformazione di specifiche cellule nella matrice extracellulare della valvola. Gli studi mostrano che le cellule interstiziali valvolari (VIC) si trasformano in miofibroblasti attivi, alterando la struttura flessibile (e la funzione) della valvola.²⁸ Il meccanismo sottostante tali alterazioni non è ancora noto, ma la serotonina (5-idrossitriptamina o 5HT) sembra avere un ruolo

importante nella patogenesi della malattia. Comprendere meglio come la serotonina contribuisca a innescare l'attivazione delle VIC può migliorare la gestione futura della MMVD.^{29,30}

L'elenco dei sinonimi del termine MMVD riflette la serie di alterazioni che si osservano in questa malattia.^{2,27}

- Malattia della valvola mitrale (MVD)
- Malattia degenerativa della valvola mitrale (DMVD)
- Insufficienza valvolare mitralica cronica (CMVI)
- Malattia valvolare atrioventricolare (AVD)
- Malattia valvolare cronica (CVD)
- Insufficienza valvolare atrioventricolare (AVVI)
- Endocardiosi
- Endocardite valvolare cronica
- Fibrosi valvolare
- Degenerazione mucoide

La diagnosi di MMVD subclinica si basa sull'auscultazione e sul segnalamento. Nella maggior parte dei cani la malattia cardiaca viene riscontrata, durante un esame di routine, percependo all'auscultazione un soffio sistolico apicale sinistro.^{1,31} Ulteriori esami diagnostici possono includere la radiografia toracica per valutare il VHS (Vertebral Heart Scale), determinare le dimensioni cardiache e valutare eventuali alterazioni polmonari.

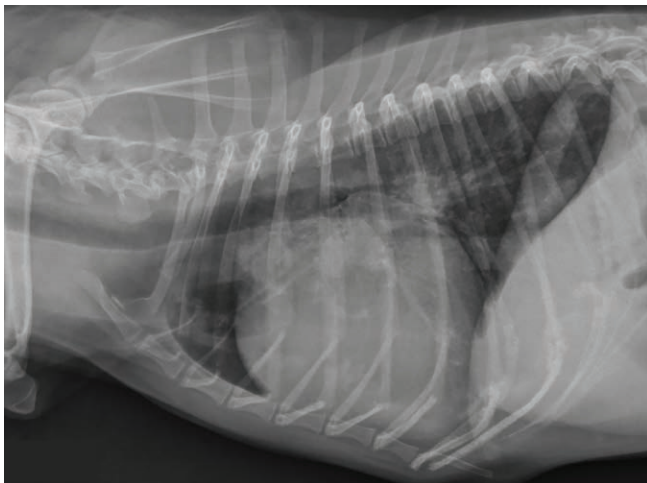


Figura 5: Radiografia toracica laterale destra di un cane con MMVD nello stadio ACVIM B2. Immagine per gentile concessione di: Rebecca Stepien, DVM, MS, DACVIM (Cardiologia) University of Wisconsin, USA

Sebbene studi recenti mostrino che le radiografie possono confermare una diagnosi di MMVD³², l'ecocardiogramma è ancora considerato il gold standard per valutare la struttura e la funzione cardiaca.

In accordo con le linee guida dell'American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM), i cani con MMVD sono classificati in uno dei quattro stadi in base ai risultati clinici e alla valutazione ecocardiografica.

Questo schema di stadiazione è stato sviluppato, e aggiornato, da un gruppo di cardiologi veterinari per collegare la gravità delle alterazioni cardiache morfologiche e dei segni clinici con i trattamenti appropriati per ogni stadio.^{1,24}

SCHEMA DI CLASSIFICAZIONE ACVIM PER LA MMVD

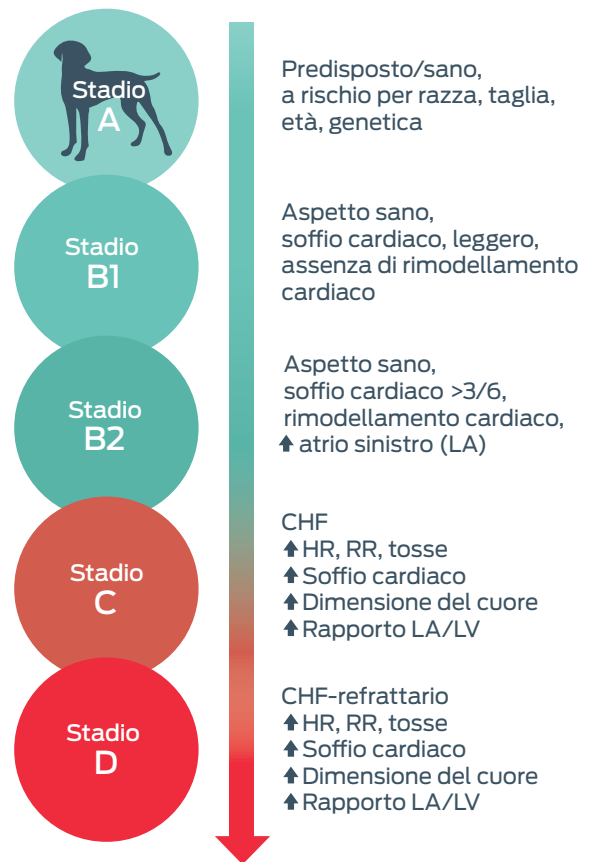


Figura 6: Le linee guida ACVIM per la stadiazione dei cani con MMVD sono state adattate dai sistemi di classificazione funzionale per la malattia cardiaca nell'uomo e nei cani, compresi i sistemi sviluppati dalla New York Heart Association (NYHA) e dall'International Small Animal Cardiac Health Council (ISACHC).

Rispetto ai cani con MMVD in stadio iniziale, quelli con segni di insufficienza cardiaca congestizia (CHF) hanno un tempo di sopravvivenza molto più breve.³²⁻³⁷

L'insufficienza cardiaca è la terza tra le cause più comuni di morte nei cani.³⁸

Una volta che i cani soffrono di insufficienza cardiaca clinica, gli obiettivi sono gestire i segni clinici, ritardare l'ulteriore progressione, e mantenere una buona qualità della vita. La maggior parte dei cani riceve diverse combinazioni farmaceutiche tra diuretici, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), bloccanti del recettore dell'aldosterone e/o inotropi positivi.^{1,24,39}

Le raccomandazioni per la gestione nutrizionale dei cani con MMVD considerano attualmente gli stadi avanzati della malattia, dopo l'insorgenza dell'insufficienza cardiaca, e si concentrano sul controllo dei segni clinici.

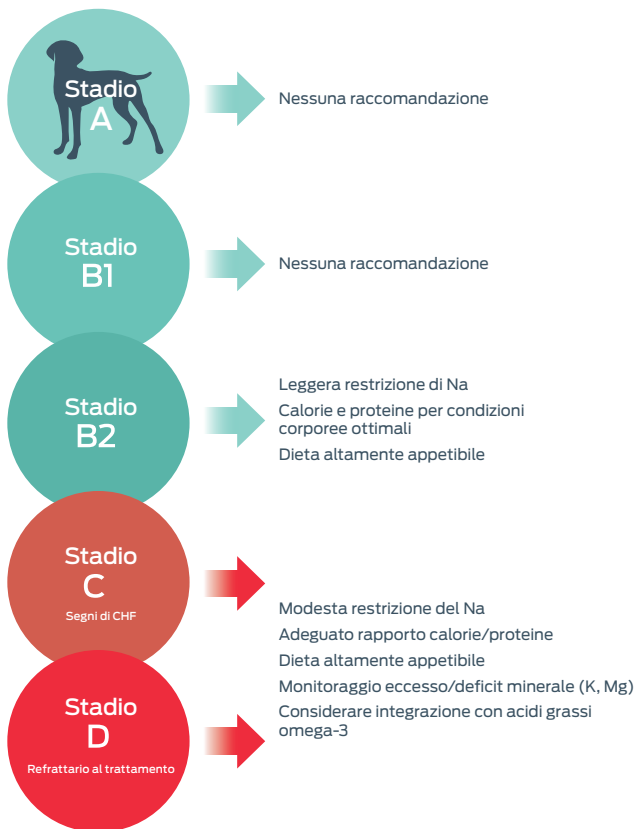


Figura 7: Schema delle attuali raccomandazioni ACVIM per la gestione nutrizionale dei cani con MMVD.¹

Queste raccomandazioni includono:

- mantenere l'apporto di proteine e calorie
- monitorare i livelli di potassio dovuti alle perdite determinate dai farmaci diuretici
- limitare moderatamente l'assunzione di sodio per mitigare l'accumulo di fluidi

Anche se gli studi sull'uomo hanno collegato l'assunzione elevata di sale con l'ipertensione arteriosa e, a sua volta, impatti negativi sulla salute del cuore, gli studi non hanno mostrato il ruolo del sodio nel causare la malattia cardiaca nei cani. Si dovrebbe evitare un'eccessiva restrizione del sodio perché stimola l'attivazione dell'aldosterone, cosa che può avere effetti negativi.⁴⁰ Una moderata restrizione del sodio, tuttavia, può contribuire a gestire i sintomi del sovraccarico di fluidi nell'insufficienza cardiaca. (La riduzione della gittata cardiaca nell'insufficienza cardiaca stimola il sistema renina-angiotensina e causa una maggiore ritenzione di fluidi).⁴¹⁻⁴⁴

Anche l'appetibilità della dieta è un importante fattore nutrizionale. La cachessia cardiaca è comune nei cani con CHF, ed è associata a tempi di sopravvivenza significativamente più brevi.⁴⁵⁻⁴⁷ Gli acidi grassi omega-3 sono anche raccomandati per contribuire a ridurre l'infiammazione, cosa che può essere importante nella cachessia.^{45,48-51}

Tutte queste raccomandazioni hanno lo scopo di ridurre il carico di lavoro del cuore disfunzionale e gestire i segni clinici.

Progressione della MMVD

Il tasso di progressione da uno stadio all'altro della MMVD è variabile nonché difficile da prevedere. Tuttavia, la prognosi è più favorevole nei cani con MMVD in stadio iniziale e senza segni di insufficienza cardiaca congestizia (CHF).^{1,34,52}

Numerosi studi descrivono l'esistenza di potenziali biomarcatori per prevedere la progressione della MMVD. L'identificazione dei fattori prognostici facilmente ottenibili attraverso l'analisi di un campione di sangue potrebbe aiutare i Medici Veterinari a gestire i cani con MMVD, contribuendo ad informare i proprietari di cani sui probabili sviluppi della malattia dei loro pet.⁵³

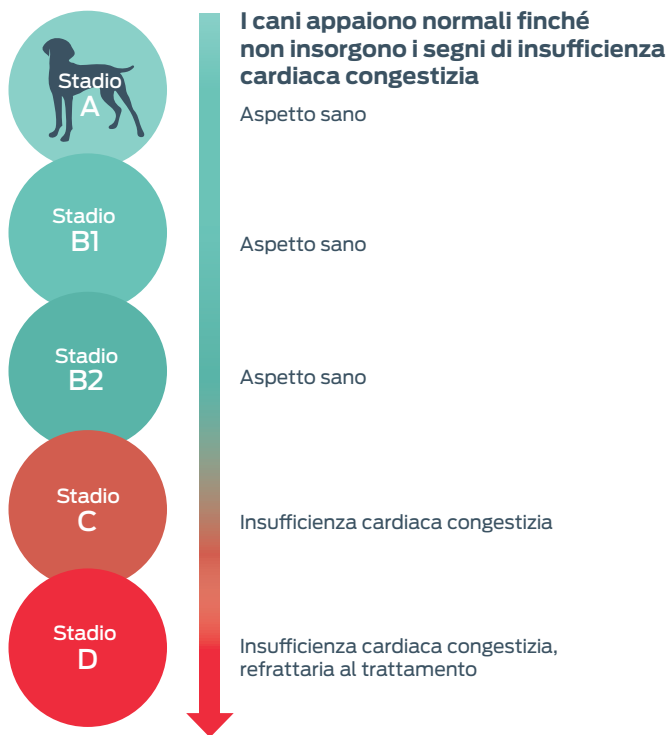


Figura 8: Secondo lo schema di classificazione ACVIM per i cani con MMVD, questi animali non mostrano alcun segno clinico finché non si verifica un'insufficienza cardiaca congestizia.

I due biomarcatori che hanno dimostrato un certo valore nei cani con MMVD sono: pro-peptide natriuretico di tipo B N-terminale (NT-proBNP) e troponina cardiaca I (cTnI).

NT-proBNP è un marcatore dello stress, subito dalla parete miocardica, secondario al sovraccarico volumetrico o pressorio. Questo peptide natriuretico ha mostrato di contribuire a differenziare la CHF dalle malattie respiratorie primarie.⁵⁴⁻⁵⁷ Alcuni studi mostrano che il NT-proBNP può avere un valore prognostico anche nella MMVD in stadio iniziale.^{53,58,59}

Le troponine cardiache vengono rilasciate nel flusso sanguigno dopo una lesione delle cellule del muscolo cardiaco. Sono marcatori sensibili e specifici di lesioni cardiache dovute a qualsiasi causa sottostante. Gli studi mostrano che i livelli plasmatici di cTnI sono aumentati in modo anomalo nei cani con MMVD moderata e grave, e la concentrazione di cTnI è associata negativamente alla prognosi. Tuttavia, questo marcatore è fortemente associato a tutte le cause di mortalità e non a cause cardiache specifiche.^{53,60-64}

Molti fattori sono associati alla progressione della MMVD, tra cui: età, sesso, intensità del soffio cardiaco, grado di prollasso valvolare, gravità delle lesioni valvolari, grado di rigurgito della valvola mitrale, grado di dilatazione dell'atrio sinistro, gravità dell'ipertrofia eccentrica, e rottura della corda tendinea.^{3,21,25,34,57,65}

Tra questi fattori, il grado di dilatazione dell'atrio sinistro (LAE) sembra essere l'indicatore più coerente di progressione.^{39,66,67}

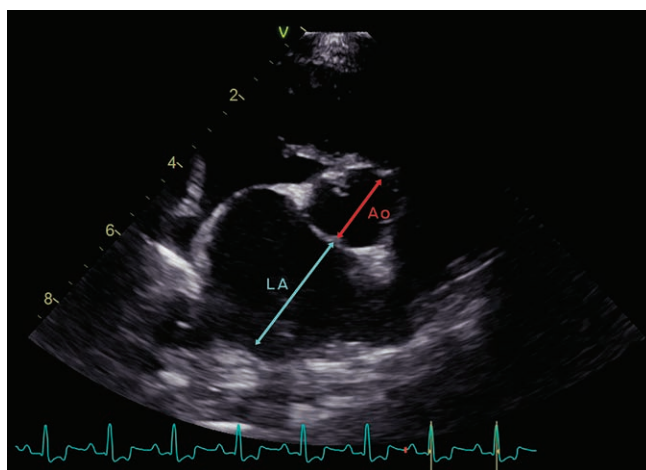


Figura 9: Misurazione ecocardiografica del diametro atriale sinistro (LA) e della radice aortica (Ao) Immagine per gentile concessione di: Rebecca L. Stepien, DVM, MS, ACVIM (Cardiologia) University of Wisconsin, USA

La LAE è valutata in base al rapporto tra il diametro atriale sinistro e il diametro della radice aortica (LA/Ao), misurato mediante ecocardiografia.

Al progredire della malattia, la durata e la qualità della vita di un cane diminuiscono. L'obiettivo, quindi, è rallentare o impedire la progressione della MMVD.

Secondo i proprietari, la qualità della vita è più importante della durata nel caso dei cani con insufficienza cardiaca.⁶⁸

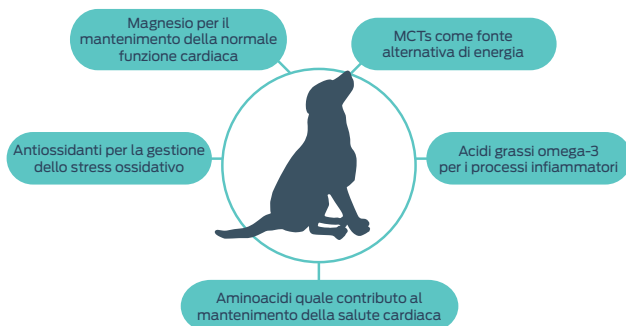
STUDI NUTRIZIONALI INNOVATIVI PER I CANI CON MMVD IN STADIO INIZIALE

Mentre gli studi hanno mostrato un ruolo vantaggioso di molti nutrienti sulla salute del cuore, la nutrizione è spesso trascurata nella gestione della malattia cardiaca. Con l'obiettivo di rallentare la progressione della malattia nei cani con MMVD in stadio iniziale, prima che i cani mostrino segni di CFH, i ricercatori di Purina hanno sviluppato una miscela di nutrienti che potrebbe contribuire alla gestione delle alterazioni metaboliche precedentemente identificate nei cani con MMVD.

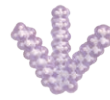
Identificazione di specifici nutrienti a vantaggio del sostegno della funzione cardiaca

Basandosi sui risultati delle precedenti ricerche omiche, i ricercatori di Purina hanno formulato **una miscela di nutrienti cardioprotettivi (CPB) costituita da trigliceridi a catena media (MCT) come fonte energetica alternativa, omega-3 per contribuire a ridurre l'infiammazione, vitamina E e altri antiossidanti, insieme ad aminoacidi e sali minerali chiave, importanti per la salute e la funzione cardiaca.**

Ruolo di alcuni nutrienti per la salute del cuore



Gli acidi grassi a catena lunga sono il substrato primario utilizzato dai mitocondri cardiaci sani per generare energia. Nella malattia cardiaca, il metabolismo energetico diventa meno efficiente, in particolare per quanto riguarda gli acidi grassi a catena lunga.^{9,10,69}



Gli MCT sono facilmente idrolizzati ad acidi grassi a catena media (MCFA), che forniscono un substrato più disponibile per l'energia cellulare.

Con una catena di carbonio più corta, gli MCFA forniscono una fonte di energia più disponibile perché non richiedono trasportatori di membrana per entrare nelle cellule e nei mitocondri.^{70,71} Al contrario, gli acidi grassi a catena lunga richiedono cofattori della carnitina per il trasporto nei mitocondri.⁷²

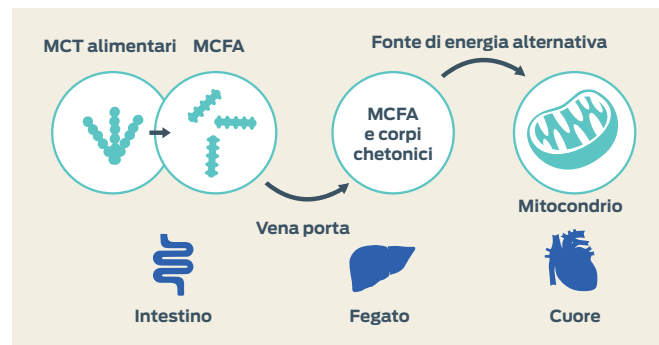


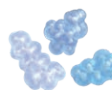
Figura 10:

I trigliceridi a catena media (MCT) alimentari possono fornire una fonte di energia alternativa per i mitocondri cardiaci. Gli MCT vengono metabolizzati in MCFA, che non hanno bisogno di trasportatori per entrare nei mitocondri e contribuire alla produzione di ATP.

Gli studi mostrano inoltre che gli MCT riducono i radicali liberi (ROS) mitocondriali e citoplasmatici, con un potenziale impatto favorevole sulla progressione della malattia cardiaca.^{70,73,74}



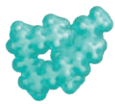
Gli acidi grassi omega-3 a catena lunga, in particolare l'acido eicosapentaenoico (EPA), hanno dimostrato numerosi vantaggi per il cuore. Gli studi mostrano che gli omega-3 dell'olio di pesce contribuiscono a ridurre i mediatori infiammatori e lo stress ossidativo, a stabilizzare le aritmie cardiache nei cani, a ridurre la pressione arteriosa e il rimodellamento cardiaco.^{49, 75-80}



La taurina è l'aminoacido più abbondante nel tessuto cardiaco. Anche se non è un nutriente essenziale per i cani, gli studi hanno mostrato che la taurina ricopre un ruolo chiave nel mantenere la contrattilità e l'omeostasi del muscolo cardiaco.⁸¹⁻⁸³ La ricerca ha inoltre collegato la sua carenza con lo sviluppo della malattia cardiaca.⁸¹

Bassi livelli di taurina sono stati associati a ridotta sensibilità del muscolo cardiaco al calcio e perdita di miofibrille.⁸³⁻⁸⁵ Mentre non è ancora noto il meccanismo esatto per la cardiomiopatia da carenza di taurina, la malattia cardiaca responsiva alla taurina è stata segnalata in alcune razze tra cui American Cocker Spaniel, Golden Retriever, Dobermann e Terranova.⁸¹

La lisina e la metionina sono precursori degli aminoacidi per la biosintesi della carnitina, un peptide che contribuisce al trasporto degli acidi grassi a lunga catena (LCFA) nei mitocondri.^{86, 87}



La vitamina E è un antiossidante ben conosciuto, ha proprietà antinfiammatorie, e può anche influenzare l'espressione genica in modi che contribuiscono a prevenire la malattia cardiaca.^{86,88,89}

Come antiossidante, la vitamina E contrasta l'azione dei radicali liberi, prevenendone la formazione o rimuovendoli prima che possano causare danni.

I radicali liberi sono conseguenza del normale metabolismo cellulare, ma se non vengono adeguatamente contrastati si genera uno stress ossidativo. L'aumento dello stress ossidativo danneggia le membrane cellulari, il DNA e denatura le proteine.

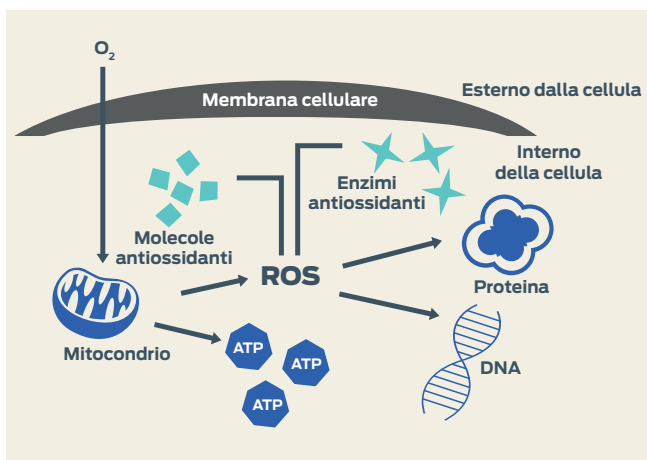


Figura 11: Gli antiossidanti possono ridurre l'impattodei radicali liberi (ROS) e prevenire danni alle proteine e membrane cellulari, oltre che al DNA.

Gli studi mostrano che gli antiossidanti possono essere ancora più importanti nella malattia cardiaca perché i livelli di radicali liberi (ROS) aumentano in condizioni di disfunzione mitocondriale, una caratteristica chiave dell'insufficienza cardiaca.⁹⁰⁻⁹³

Uno studio recente ha mostrato che l'attività della superossido dismutasi, un comune spazzino dei radicali liberi, è gradualmente diminuita nei cani con stadi avanzati di malattia della valvola mitrale.⁹⁴



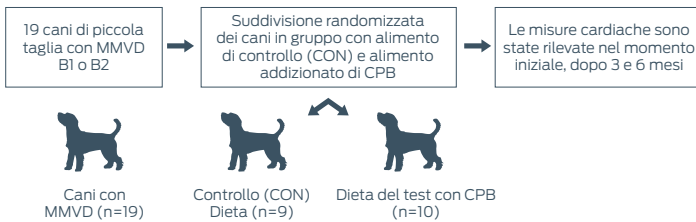
Il magnesio è un minerale che ha mostrato di svolgere molteplici ruoli nel mantenimento della corretta funzione cardiaca.

Nelle cellule cardiache, forma complessi con l'ATP per fornire questa energia molecolare al di fuori dei mitocondri. Tra i suoi ruoli, il magnesio svolge un'azione antiaritmica e agisce come antiossidante. Nell'uomo, livelli inadeguati di magnesio sono correlati all'insufficienza cardiaca e ad un maggior rischio di disturbi cardiovascolari.⁹⁵⁻⁹⁸

Uno studio nutrizionale mostra che l'alimentazione dei cani con una miscela di nutrienti attivi (CPB) rallenta la progressione della MMVD in stadio iniziale

Uno studio nutrizionale di sei mesi, controllato con placebo, ha dimostrato l'efficacia di una miscela di nutrienti attivi (CPB) nel rallentare la progressione della malattia e contribuire al miglioramento della funzione cardiaca nei cani con MMVD in stadio iniziale (stadio B1 o B2).⁹⁹

Sono stati arruolati 19 cani con malattia cardiaca in stadio B1 o B2 in uno studio cieco randomizzato. I cani sono stati divisi in due gruppi randomizzati per età, sesso, razza, peso corporeo e grado del soffio, quindi hanno ricevuto un regime alimentare completo ed equilibrato costituito da un alimento di controllo (CON) o un alimento addizionato con CPB. I cani che ricevevano farmaci per la funzione cardiaca prima dell'arruolamento hanno mantenuto la medesima terapia per l'intera durata dello studio. Tutti i cani sono stati valutati mediante ecocardiografia in tre momenti: iniziale, a tre mesi e sei mesi.



Sebbene la MMVD sia una malattia che evolve in modo variabile, entro sei mesi i risultati dello studio hanno mostrato che la progressione della malattia nei cani con MMVD era rallentata nei cani che ricevevano l'alimento addizionato con CPB.

Risultati dello studio nutrizionale

Progressione della MMVD dallo stadio ACVIM B1 a B2

Durante lo studio di 6 mesi, nessuno dei cani nutriti con l'alimento addizionato con CPB ha mostrato progressione della malattia cardiaca MMVD. Tuttavia, più di un terzo dei cani che ricevevano l'alimento di controllo è passato dallo stadio B1 a B2.

Si tratta di risultati statisticamente significativi, $P < 0,001$.

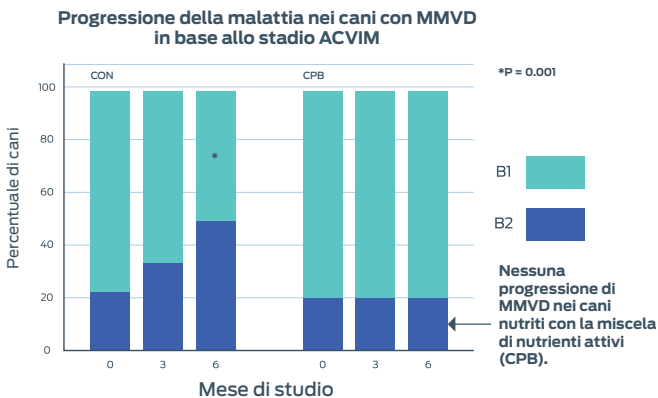


Figura 12:

Durante lo studio d'intervento nutrizionale di 6 mesi, più di un terzo dei cani con dieta CON è passato dallo stadio ACVIM B1 allo stadio B2. Nessuno dei cani alimentati con CPB ha avuto la progressione. (* $P < 0,001$)

Dimensioni dell'atrio sinistro

L'indicatore indipendente più affidabile per la progressione della MMVD è la dilatazione atriale sinistra, misurata ecograficamente misurando il rapporto tra il diametro atriale sinistro e la radice aortica (LA/Ao).^{66,100}

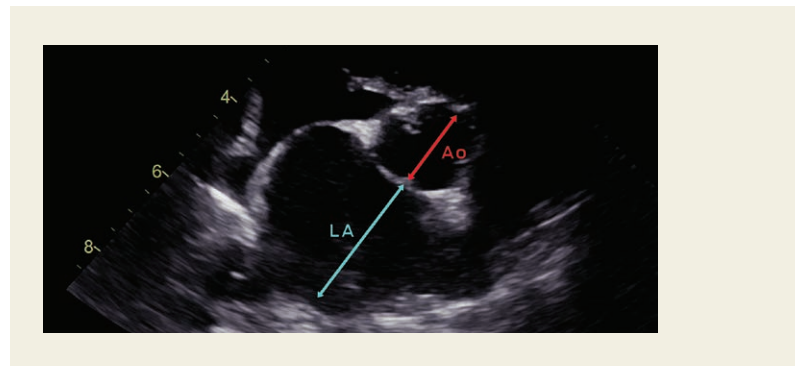


Figura 13:

Misurazione ecocardiografica dell'atrio sinistro (LA) e della radice aortica (Ao) in un cane con MMVD in stadio B2. Immagine per gentile concessione di: Rebecca L. Stepien, DVM, MS, ACVIM (Cardiologia) University of Wisconsin, USA

I risultati dello studio hanno mostrato che i cani alimentati con dieta CON hanno avuto una dilatazione significativa dell'atrio sinistro con un aumento medio del 10% del LAD e del rapporto LA/Ao.

Al contrario, la dimensione atriale sinistra nei cani alimentati con CPB ha mostrato una diminuzione media del 3% circa. Questi risultati sono stati significativi, $P < 0,05$.

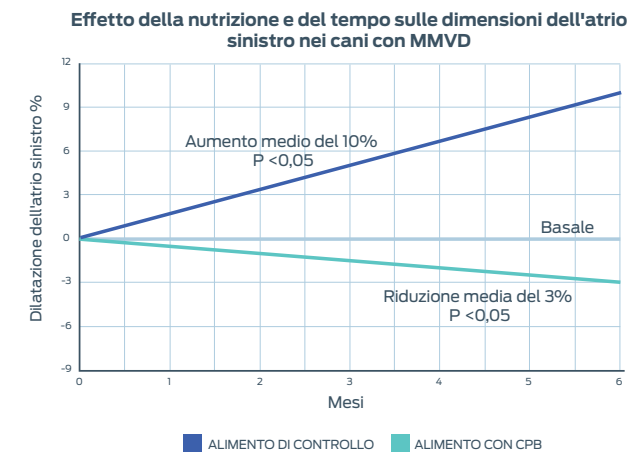


Figura 14:

Variatione delle dimensioni dell'atrio sinistro dei cani nutriti con alimento di controllo (CON) e di quelli con alimento addizionato con CPB, nell'arco dei 6 mesi di osservazione.

Queste alterazioni significative nelle dimensioni dell'atrio sinistro sono state osservate già dopo 3 mesi dall'inizio dello studio.

Rigurgito mitralico

Anche la gravità del rigurgito mitralico (MR), basata sull'esame ecocardiografico, è un indicatore chiave della progressione della MMVD.

In questo studio, il 30% dei cani alimentati con CPB ha avuto un rigurgito mitralico meno grave, e solo il 10% è peggiorato. Tuttavia, i cani alimentati con dieta CON non hanno mostrato alcun miglioramento e il 25% è peggiorato.

Questi risultati sono stati significativi: $P = 0,041$

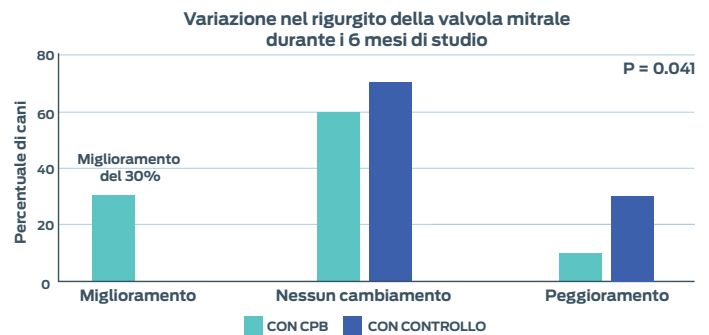


Figura 15:

Questo grafico illustra i cambiamenti nella gravità del rigurgito mitralico per i cani alimentati con dieta CON rispetto a cani alimentati con CPB durante lo studio d'intervento nutrizionale di 6 mesi.

Metabolomica: collegamento tra i vantaggi clinici della miscela di nutrienti CPB ed i cambiamenti a livello cellulare

A caccia di riscontri, i ricercatori di Purina hanno analizzato i metaboliti sierici dei cani nel corso di uno studio nutrizionale.¹⁰¹

Tra più di 100 metaboliti differenti, i risultati hanno mostrato che i vantaggi clinici mostrati durante lo studio

nutrizionale erano anche associati a cambiamenti positivi a livello metabolico:

- migliore impiego degli acidi grassi e della bioenergetica in generale;
- riduzione dei marcatori dell'infiammazione;
- riduzione dello stress ossidativo.

Cambiamenti significativi dei metaboliti nel gruppo nutrito con alimento e CPB	Impatto sulla salute cardiaca
↑ Aumento di 2,7 volte dell'acido alfa-aminobutirrico	Modula l'equilibrio del glutatone; il glutatone protegge dallo stress ossidativo, soprattutto a livello cardiaco.
↑ Aumento di 2 volte dell'arginina e della citrullina	Questi aminoacidi sono precursori della biosintesi dell'ossido nitrico. L'ossido nitrico agisce principalmente contro lo stress ossidativo e contribuisce a ottimizzare la funzione della pompa cardiaca.
↑ Aumento di 3 volte dell'acido caprico	Si tratta di un acido grasso a catena media (MCFA) a 10 atomi di carbonio. Gli MCFA da MCT sono fonti di energia che entrano direttamente nei mitocondri. Non hanno bisogno di trasportatori speciali o di vie metaboliche che utilizzano la carnitina.
↑ Aumento di 2,5 volte della deossicarnitina	Un aminoacido che è il precursore immediato della biosintesi della carnitina. La funzione principale della carnitina è trasportare gli acidi grassi a lunga catena (LCFA) nei mitocondri per la produzione di energia.
↑ ceramidi e sfingomieline con acidi grassi a catena molto lunga	La ricerca sull'uomo ha mostrato una diminuzione del rischio di insufficienza cardiaca quando le ceramidi, le sfingomieline ed i VLCFA (Acidi Grassi a Catena Molto Lunga) erano aumentati.
↓ margarato e metilpalmitato	Questi acidi grassi sono correlati a variazioni nel diametro atriale sinistro, una misura chiave della progressione della MMVD. I cani con livelli inferiori di margarato e metilpalmitato hanno mostrato un'espansione più limitata del diametro atriale sinistro, quindi una minore progressione della MMVD.
↓ notevole diminuzione del rapporto acidi grassi omega-6 e omega-3	L'infiammazione svolge un ruolo importante nella malattia cardiovascolare. Gli acidi grassi omega-3, come l'acido eicosapentaenoico, hanno un ruolo antinfiammatorio/antiaggregante, mentre gli acidi grassi omega-6, come l'acido arachidonico, sono generalmente pro-infiammatori.
↓ Acetilcarnitine: oleoilcarnitina, adipoilcarnitina e margaroilcarnitina	Suggerisce un miglioramento nell'utilizzo dei grassi da parte del cuore.

Questa sequenza di studi dimostra che l'approccio nutrizionale con una miscela di nutrienti specifici formulati per gestire le principali alterazioni metaboliche identificate nei cani con MMVD è stato in grado di migliorare le misure cardiache chiave e rallentare la progressione della malattia cardiaca subclinica. È importante notare che gli effetti combinati di questi nutrienti hanno raggiunto l'efficacia documentata.

L'alimentazione equilibrata ha sempre svolto un ruolo chiave nel mantenimento della salute cardiaca. Ora, un nuovo approccio nutrizionale offre vantaggi clinici per i cani con MMVD in stadio iniziale. Gli studi mostrano che gli effetti sinergici di una miscela unica di nutrienti possono contribuire, nei cani affetti da degenerazione mixomatosa della valvola mitrale in fase iniziale, al miglioramento della funzione cardiaca ed al rallentamento della evoluzione della malattia.

RIFERIMENTI

1. Keene, B. W., Atkins, C. E., Bonagura, J. D., Fox, P. R., Häggström, J., Fuentes, V. L., Oyama, M. A., Rush, J. E., Stepien, R., & Uechi, M. (2019). ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), 1127-1140.
2. Borgarelli, M., & Buchanan, J. W. (2012). Historical review, epidemiology and natural history of degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 93-101.
3. Boswood, A., Gordon, S. G., Häggström, J., Wess, G., Stepien, R. L., Oyama, M. A., ... Watson, P. (2018). Longitudinal analysis of quality of life, clinical, radiographic, echocardiographic, and laboratory variables in dogs with early stage myxomatous mitral valve disease receiving pimobendan or placebo: the EPIC Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(1), 72-85.
4. Reynolds, C. A., Brown, D. C., Rush, J. E., Fox, P. R., Nguyenba, T. P., Lehmkuhl, L. B., Gordon, S. G., Kellihan, H. B., Stepien, R. L., Lefbom, B. K., Meier, C. K., & Oyama, M. A. (2012). Prediction of first onset of congestive heart failure in dogs with degenerative mitral valve disease: the PREDICT cohort study. *Journal of Veterinary Cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 14(1), 193-202.
5. Haskins, S., Pascoe, P. J., Ilkiw, J. E., Fudge, J., Hopper, K., & Aldrich, J. (2005). Reference cardiopulmonary values in normal dogs. *Comparative Medicine*, 55(2), 156-161.
6. Lopaschuk, G. (2017). Metabolic Modulators in Heart Disease: Past, Present, and Future. *Canadian Journal of Cardiology*, 33, 838-849.
7. Fernández-Vizcarra, E., Enríquez, J. A., Pérez-Martos, A., Montoya, J., & Fernández-Silva, P. (2011). Tissue-specific differences in mitochondrial activity and biogenesis. *Mitochondrion*, 11(1), 207-213.
8. Veltri, K. L., Espiritu, M., & Singh, G. (1990). Distinct genomic copy number in mitochondria of different mammalian organs. *Journal of Cell Physiology*, 143(1), 160-164.
9. Doenst, T., Nguyen, T. D., & Abel, E. D. (2013). Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circulation Research*, 113(6), 709-724.
10. Neubauer, S. (2007). The failing heart—an engine out of fuel. *The New England Journal of Medicine*, 356(11), 1140-1151.
11. Taegtmeier, H. (2004). Cardiac metabolism as a target for the treatment of heart failure. *Circulation*, 110(8), 894-896.
12. Stanley, W. C., Recchia, F. A., & Lopaschuk, G. D. (2005). Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiological Reviews*, 85, 1093-1129.
13. Kiyuna, L. A., Albuquerque, R., Chen, C. H., Mochly-Rosen, D., & Ferreira, J. (2018). Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart failure: Challenges and opportunities. *Free Radical Biology & Medicine*, 129, 155-168.
14. Martín-Fernández, B., & Gredilla, R. (2016). Mitochondria and oxidative stress in heart aging. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, 38(4), 225-238.
15. Pashkow, F. J. (2011). Oxidative Stress and Inflammation in Heart Disease: Do Antioxidants Have a Role in Treatment and/or Prevention? *International Journal of Inflammation*, 2011, 514623.
16. Janus, I., Kandefer-Gola, M., Ciaputa, R., Noszczyk-Nowak, A., Paslawska, U., Tursi, M., & Nowak, M. (2017). Cardiomyocyte marker expression in dogs with left atrial enlargement due to dilated cardiomyopathy or myxomatous mitral valve disease. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 55(2), 52-61.
17. Jiang, L., Wang, J., Li, R., Fang, Z. M., Zhu, X. H., Yi, X., Lan, H., Wei, X., & Jiang, D. S. (2019). Disturbed energy and amino acid metabolism with their diagnostic potential in mitral valve disease revealed by untargeted plasma metabolic profiling. *Metabolomics*, 15(4), 57.
18. Li, Q., Freeman, L. M., Rush, J. E., Huggins, G. S., Kennedy, A. D., Labuda, J. A., Laflamme, D. P., & Hannah, S. S. (2015). Veterinary Medicine and Multi-Omics Research for Future Nutrition Targets: Metabolomics and Transcriptomics of the Common Degenerative Mitral Valve Disease in Dogs. *OMICS*, 19(8), 461-470.
19. Lanfear, D. E., Gibbs, J. J., Li, J., She, R., Petucci, C., Culver, J. A., ... Gardell, S. J. (2017). Targeted Metabolomic Profiling of Plasma and Survival in Heart Failure Patients. *Journal of the American College of Cardiology, Heart failure*, 5(11), 823-832.
20. Oyama, M. A., & Chittur, S. V. (2006). Genomic expression patterns of mitral valve tissues from dogs with degenerative mitral valve disease. *American Journal of Veterinary Research*, 67(8), 1307-1318.
21. Buchanan, J. W. (1977). Chronic valvular disease (endocardiosis) in dogs. *Advances in Veterinary Science*, 21, 57-106.
22. Detweiler, D. K., & Patterson, D. F. (1965). The prevalence and types of cardiovascular disease in dogs. *Annals of the New York Academies of Science*, 127, 481-516.
23. Häggström, J., Kwart, C., & Pedersen, H. D. (2005). Acquired valvular disease. In: Ettinger, S. J., Feldman, E. C., eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 6th ed. St Louis: Elsevier: 1022-1039.
24. Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, P., Gordon, S., Häggström, J., ... Stepien R. (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 1142-1150.
25. Häggström, J., Hansson, K., Kwart, C., & Swenson, L. (1992). Chronic valvular disease in the cavalier King Charles spaniel in Sweden. *Veterinary Record*, 131(24), 549-553.
26. Parker, H. G., & Kilroy-Glynn, P. (2012). Myxomatous mitral valve disease in dogs: does size matter? *Journal of Veterinary Cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 14(1), 19-29.
27. Fox, P. R. (2012). Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *Journal of veterinary cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 14(1), 103-126.
28. Oyama, M. A., Elliott, C., Loughran, K. A., Kossar, A. P., Castillero, E., Levy, R. J., & Ferrari, G. (2020). Comparative pathology of human and canine myxomatous mitral valve degeneration: 5HT and TGF- β mechanisms. *Cardiovascular Pathology*, 46, 107196.
29. Ayme-Dietrich, E., Lawson, R., Da-Silva, S., Mazzucotelli, J. P., & Monassier, L. (2019). Serotonin contribution to cardiac valve degeneration: new insights for novel therapies? *Pharmacological Research*, 140, 33-42.
30. Driesbaugh, K. H., Branchetti, E., Grau, J. B., Keeney, S. J., Glass, K., Oyama, M. A., Rioux, N., Ayoub, S., ... Ferrari, G. (2018). Serotonin receptor 2B signaling with interstitial cell activation and leaflet remodeling in degenerative mitral regurgitation. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 115, 94-103.
31. Côté, E., Edwards, N. J., Ettinger, S. J., Fuentes, V. L., MacDonald, K. A., Scansen, B. A., Sisson, D. D., & Abbott, J. A. (2015). Management of incidentally detected heart murmurs in dogs and cats. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17(4), 245-261.

32. Stepien, R. L., Rak, M. B., & Blume, L. M. (2020). Use of radiographic measurements to diagnose stage B2 early stage myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 256(10), 1129-1136.
33. Beaumier, A., Rush, J. E., Yang, V. K., & Freeman, L. M. (2018). Clinical findings and survival time in dogs with advanced heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(3), 944-950.
34. Borgarelli, M., Savarino, P., Crosara, S., Santilli, R. A., Chiavegato, D., Poggi, M., ... Tarducci, A. (2008). Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 120-128.
35. BENCH study group. The effect of benazepril on survival times and clinical signs of dogs with congestive heart failure: Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, placebo controlled, long-term clinical trial. (1999). *Journal of Veterinary Cardiology*, 1, 7-18.
36. Ettinger, S. J., Benitz, A. M., Ericsson, G. F., Cifelli, S., Jernigan, A. D., Longhofer, S. L., Trimboli, W., & Hanson, P. D. (1998). Effects of enalapril maleate on survival of dogs with naturally acquired heart failure. The Long-Term Investigation of Veterinary Enalapril (LIVE) Study Group. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 213(11), 1573-1577.
37. Häggström, J., Boswood, A., O'Grady, M., Jöns, O., Smith, S., Swift, S., ... DiFruscia, R. (2008). Effect of pimobendan or benazepril hydrochloride on survival times in dogs with congestive heart failure caused by naturally occurring myxomatous mitral valve disease: the QUEST study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(5), 1124-1135.
38. Lewis, T. W., Wiles, B. M., Llewellyn-Zaidi, A. M., Evans, K. M. & O'Neill, D. G. (2018). Longevity and mortality in Kennel Club registered dog breeds in the UK in 2014. *Canine Genetics and Epidemiology*, 5, 10.
39. Gordon, S. G., Saunders, A. B., & Wesselowski, S. R. (2017). Asymptomatic Canine Degenerative Valve Disease: Current and Future Therapies. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 47(5), 955-975.
40. Miller, W. L., Borgeson, D. D., Grantham, J. A., Luchner, A., Redfield, M. M., & Burnett, J. C., Jr (2015). Dietary sodium modulation of aldosterone activation and renal function during the progression of experimental heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 17(2), 144-150.
41. DiNicolantonio, J. J., Chatterjee, S., & O'Keefe, J. H. (2016). Dietary Salt Restriction in Heart Failure: Where Is the Evidence? *Progress in Cardiovascular Diseases*, 58(4), 401-406.
42. Kong, Y. W., Baqar, S., Jerums, G., & Ekinci, E. I. (2016). Sodium and Its Role in Cardiovascular Disease - The Debate Continues. *Frontiers in Endocrinology*, 7, 164.
43. Pedersen, H. D. (1996). Effects of mild mitral valve insufficiency, sodium intake, and place of blood sampling on the renin-angiotensin system in dogs. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 37(1), 109-118.
44. Rush, J. E., Freeman, L. M., Brown, D. J., Brewer, B. P., Ross, J. N., Jr, & Markwell, P. J. (2000). Clinical, echocardiographic, and neurohormonal effects of a sodium-restricted diet in dogs with heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(5), 513-520.
45. Freeman, L. M. (2009). The pathophysiology of cardiac cachexia. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 3, 276-281.
46. Freeman, L. M. (2012). Cachexia and sarcopenia: emerging syndromes of importance in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(1), 3-17.
47. Ineson, D. L., Freeman, L. M., & Rush, J. E. (2019). Clinical and laboratory findings and survival time associated with cardiac cachexia in dogs with congestive heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(5), 1902-1908.
48. Dupont, J., Dedeysne, L., Dalle, S., Koppo, K., & Gielen, E. (2019). The role of omega-3 in the prevention and treatment of sarcopenia. *Aging Clinical and Experimental Research*, 31(6), 825-836.
49. Freeman, L. M., Rush, J. E., Kehayias, J. J., Ross, J. N. Jr, Meydani, S. N., Brown, D. J., ... Roubenoff, R. (1998). Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 12(6), 440-448.
50. Gorjao, R., Dos Santos, C., Serdan, T., Diniz, V., Alba-Loureiro, T. C., Cury-Boaventura, M. F., Hatanaka, E., Levada-Pires, A. C., Sato, F. T., Pithon-Curi, T. C., Fernandes, L. C., Curi, R., & Hirabara, S. M. (2019). New insights on the regulation of cancer cachexia by N-3 polyunsaturated fatty acids. *Pharmacology & Therapeutics*, 196, 117-134.
51. Robinson, S. M., Reginster, J. Y., Rizzoli, R., Shaw, S. C., Kanis, J. A., Bautmans, I., ... Cooper, C., & ESCEO working group (2018). Does nutrition play a role in the prevention and management of sarcopenia? *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 37(4), 1121-1132.
52. Moonarmart, W., Boswood, A., Luis Fuentes, V., Brodbelt, D., Souttar, K., & Elliott, J. (2010). N-terminal pro B-type natriuretic peptide and left ventricular diameter independently predict mortality in dogs with mitral valve disease. *The Journal of Small Animal Practice*, 51(2), 84-96.
53. Mattin, M. J., Brodbelt, D. C., Church, D. B., & Boswood, A. (2019). Factors associated with disease progression in dogs with presumed early stage degenerative mitral valve disease attending primary care veterinary practices in the United Kingdom. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 445-454.
54. Boswood, A., Dukes-McEwan, J., Loureiro, J., James, R. A., Martin, M., Stafford-Johnson, M., Smith, P., Little, C., & Attree, S. (2008). The diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation of canine cardiac disease. *The Journal of Small Animal Practice*, 49(1), 26-32.
55. Fine, D. M., DeClue, A. E., & Reiner, C. R. (2008). Evaluation of circulating amino terminal-pro-B-type natriuretic peptide concentration in dogs with respiratory distress attributable to congestive heart failure or primary pulmonary disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(11), 1674-1679.
56. Oyama, M. A., Fox, P. R., Rush, J. E., Rozanski, E. A., & Lesser, M. (2008). Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(10), 1496-1503.
57. Tarnow, I., Olsen, L. H., Kvarn, C., Hoglund, K., Moesgaard, S. G., Kamstrup, T. S., Pedersen, H. D., & Häggström, J. (2009). Predictive value of natriuretic peptides in dogs with mitral valve disease. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 180(2), 195-201.
58. Chetboul, V., & Tissier, R. (2012). Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14(1), 127-148.

59. Serres, F., Pouchelon, J. L., Poujol, L., Lefebvre, H. P., Trumel, C., Daste, T., ... Chetboul, V. (2009). Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration helps to predict survival in dogs with symptomatic degenerative mitral valve disease regardless of and in combination with the initial clinical status at admission. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11(2), 103-21.
60. Chan, I. P., Wu, S. Y., Chang, C. C., & Chen, W. Y. (2019). Serial measurements of cardiac troponin I in heart failure secondary to canine mitral valve disease. *The Veterinary Record*, 185(11), 343.
61. Hezzell, M. J., Falk, T., Olsen, L. H., Boswood, A., & Elliott, J. (2014). Associations between N-terminal procollagen type III, fibrosis and echocardiographic indices in dogs that died due to myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology: the official journal of the European Society of Veterinary Cardiology*, 16(4), 257-264.
62. Hori, Y., Iguchi, M., Hirakawa, A., Kamiya, Z., Yamano, S., Ibaragi, T., ... Yuki, M. (2020). Evaluation of atrial natriuretic peptide and cardiac troponin I concentrations for assessment of disease severity in dogs with naturally occurring mitral valve disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 256(3), 340-348.
63. Ljungvall, I., & Häggström, J. (2016). Adult-onset valvular heart disease. In: Ettinger, S. J., & Feldman, E. C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Disease of the Dog and Cat*. Philadelphia: WB Saunders, pp: 1249-1265.
64. Polizopoulou, Z. S., Koutinas, C. K., Dasopoulou, A., Patsikas, M., York, M., Roman, I., ... O'Brien, P. J. (2014). Serial analysis of serum cardiac troponin I changes and correlation with clinical findings in 46 dogs with mitral valve disease. *Veterinary Clinical Pathology*, 43(2), 218-225.
65. Toaldo, B., Romito, G., Guglielmini, C., Diana, A., Pelle, N. G., Contiero, B., & Cipone, M. (2018). Prognostic value of echocardiographic indices of left atrial morphology and function in dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(3), 914-921.
66. Borgarelli, M., & Haggstrom, J. (2010). Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: Natural history, clinical presentation and therapy. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 40, 651-663.
67. Häggström, J., Hoglund, K., & Borgarelli, M. (2009). An update on treatment and prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease. *Journal of Small Animal Practice*, 50(Suppl 1), 25-33.
68. Oyama, M. A., Rush, J. E., O'Sullivan, M. L., Williams, R. M., Rozanski, E. A., Petrie, J. P., Sleeper, M. M., & Brown, D. C. (2008). Perceptions and priorities of owners of dogs with heart disease regarding quality versus quantity of life for their pets. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 233(1), 104-108.
69. van der Vusse, G. J., van Bilsen, M., & Glatz, J. F. (2000). Cardiac fatty acid uptake and transport in health and disease. *Cardiovascular Research*, 45(2), 279-93.
70. Labarthe, F., Khairallah, M., Bouchard, B., Stanley, W.C., & Des Rosiers, C. (2005). Fatty acid oxidation and its impact on response of spontaneously hypertensive rat hearts to an adrenergic stress: benefits of a medium-chain fatty acid. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 288(3), H1425-36.
71. Labarthe, F., Gélinas, R., & Des Rosiers, C. (2008). Medium-chain fatty acids as metabolic therapy in cardiac disease. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 22(2), 97-106.
72. Montgomery, M. K., Osborne, B., Brown, S. H., Small, L., Mitchell, T. W., Cooney, G. J., & Turner, N. (2013). Contrasting metabolic effects of medium-versus long-chain fatty acids in skeletal muscle. *Journal of Lipid Research*, 54(12), 3322-3333.
73. Bach, A. C., & Babayan, V. K. (1982). Medium-chain triglycerides: an update. *American Journal of Clinical Nutrition*, 36(5), 950-962.
74. Saifudeen, I., Subhadra, L., Konnottil, R., & Nair, R. R. (2017). Metabolic Modulation by Medium-Chain Triglycerides Reduces Oxidative Stress and Ameliorates CD36-Mediated Cardiac Remodeling in Spontaneously Hypertensive Rat in the Initial and Established Stages of Hypertrophy. *Journal of Cardiac Failure*, 23(3), 240-251.
75. Bauer, J. E. (2006). Metabolic basis for the essential nature of fatty acids and the unique dietary fatty acid requirements of cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(11), 1729-1732.
76. Billman, G. E., Hallaq, H., & Leaf, A. (1994). Prevention of ischemia-induced ventricular fibrillation by omega 3 fatty acids. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(10), 4427-4430.
77. Billman, G. E., Kang, J. X., & Leaf, A. (1999). Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation*, 99(18), 2452-2457.
78. Freeman, L. M. (2010). Beneficial effects of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. *Journal of Small Animal Practice*, 51(9), 462-470.
79. London, B., Albert, C., Anderson, M. E., Giles, W. R., Van Wagoner, D. R., Balk, E., ..., Lathrop, D. A. (2007). Omega-3 fatty acids and cardiac arrhythmias: prior studies and recommendations for future research: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and Office Of Dietary Supplements Omega-3 Fatty Acids and their Role in Cardiac Arrhythmogenesis Workshop. *Circulation*, 116(10), e320-e335.
80. Smith, C. E., Freeman, L. M., Rush, J. E., Cunningham, S. M., & Biourge, V. (2007). Omega-3 fatty acids in Boxer dogs with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(2), 265-273.
81. Sanderson S. L. (2006). Taurine and carnitine in canine cardiomyopathy. *The Veterinary Clinics of North America; Small Animal Practice*, 36(6), 1325-viii.
82. Schaffer, S., Solodushko, V., & Azuma, J. (2000). Taurine-deficient cardiomyopathy: role of phospholipids, calcium and osmotic stress. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 483, 57-69.
83. Schaffer, S. W., Jong, C. J., Ramila, K. C., & Azuma, J. (2010). Physiological roles of taurine in heart and muscle. *Journal of Biomedical Science*, 17 Suppl 1(Suppl 1), S2.
84. Eley, D. W., Lake, N., & ter Keurs, H. E. D. J. (1994). Taurine depletion and excitation contraction coupling in rat myocardium. *Circulation Research*, 74(6), 11210-11219.
85. Lake, N. (1993). Loss of cardiac myofibrils: mechanism of contractile deficits induced by taurine deficiency. *American Journal of Physiology*, 264, H1323-H1326.
86. Kim, H. K., & Han, S. N. (2019). Vitamin E: Regulatory role on gene and protein expression and metabolomics profiles. *IUBMB life*, 71(4), 442-455.

87. Wang, Z., Liu, Y., Liu, G., Lu, H., & Mao, C. (2018). L-Carnitine and heart disease. *Life Sciences*, 184, 88-97.
88. Han, S. N., Adolffson, O., Lee, C. K., Prolla, T. A., Ordovas, J. & Meydani, S. N. (2004). Vitamin E and Gene Expression in Immune Cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1031, 96-101.
89. Saboori, S., Koohdani, F., Nematipour, E., Yousefi Rad, E., Saboor-Yaraghi, A. A., Javanbakht, M. H., Eshraghian, M. R., Ramezani, A., & Djalali, M. (2016). Beneficial effects of omega-3 and vitamin E coadministration on gene expression of SIRT1 and PGC1 α and serum antioxidant enzymes in patients with coronary artery disease. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*, 26(6), 489-494.
90. Birringer, M., & Lorkowski, S. (2019). Vitamin E: regulatory role of metabolites. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology, Life*, 71(4), 479-486.
91. Pryor, W. A. (2000). Vitamin E and heart disease: basic science to clinical intervention trials. *Free Radical Biology & Medicine*, 28(1), 141-164.
92. Sagols, E., & Priymenko, N. (2011). Oxidative stress in dog with heart failure: the role of dietary fatty acids and antioxidants. *Veterinary Medicine International*, 180206.
93. Sozen, E., Demirel, T., & Ozer, N. K. (2019). Vitamin E: regulatory role in the cardiovascular system. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life*, 71(4), 507-515.
94. Michałek, M., Tabiś, A., Cepiel, A., & Noszczyk-Nowak, A. (2020). Antioxidative enzyme activity and total antioxidant capacity in serum of dogs with degenerative mitral valve disease. *Canadian Journal of Veterinary Research = Revue canadienne de recherche veterinaire*, 84(1), 67-73.
95. Del Gobbo, L. C., Imamura, F., Wu, J. H., de Oliveira Otto, M. C., Chiuve, S. E., & Mozaffarian, D. (2013). Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *American Journal of Clinical Nutrition*, 98(1), 160-173.
96. Freeman, L. M., Rush, J. E., & Markwell, P. J. (2006). Effects of dietary modification in dogs with early chronic valvular disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 1116-1126.
97. Qu, X., Jin, F., Hao, Y., Li, H., Tang, T., Wang, H., Yan, W., & Dai, K. (2013). Magnesium and the risk of cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*, 8(3), e57720.
98. Tardy, A. L., Pouteau, E., Marquez, D., Yilmaz, C., & Scholey, A. (2020). Vitamins and Minerals for Energy, Fatigue and Cognition: A Narrative Review of the Biochemical and Clinical Evidence. *Nutrients*, 12(1), E228.
99. Li, Q., Heaney, A., Langenfeld-McCoy, N., Boler, B. V., & Laflamme, D. P. (2019). Dietary intervention reduces left atrial enlargement in dogs with early early stage myxomatous mitral valve disease: a blinded randomized controlled study in 36 dogs. *BMC Veterinary Research*, 15(1), 425.
100. Dickson, D., Caivano, D., Matos, J. N., Summerfield, N., & Rishniw, M. (2017). Two dimensional echocardiographic estimates of left atrial function in healthy dogs and dogs with myxomatous mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 19, 469-479.
101. Li, Q., Laflamme, D. P., & Bauer, J. E. (2020). Serum untargeted metabolomic changes in response to dietary intervention on dogs with early stage myxomatous mitral valve disease. *PLoS One*, 15(6), e0234404.



Sezione trasversale del mitocondrio



Advancing Science for Pet Health

Per maggiori informazioni consultare
PurinaInstitute.com

I MARCHI PURINA SONO DI PROPRIETÀ DELLA SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ S.A.
TUTTI GLI ALTRI MARCHI APPARTENGONO AI RISPETTIVI PROPRIETARI. RG/CRCR/IT