





# Veterinary Research

Veterinary Research (2019) 15:425

L'intervention diététique réduit l'élargissement de l'oreillette gauche chez les chiens atteints d'une maladie mitrale myxomateuse préclinique précoce : une étude randomisée, en aveugle et contrôlée menée chez 36 chiens



Qinghong Li, Allison Heaney, Natalie Langenfeld-McCoy, Brittany Vester Boler et Dorothy P. Laflamme



Part of Springer Nature

# **ARTICLE DE RECHERCHE**

Accès libre



Qinghong Li<sup>1\*</sup>, Allison Heaney<sup>2</sup>, Natalie Langenfeld-McCoy<sup>1</sup>, Brittany Vester Boler<sup>1</sup> et Dorothy P. Laflamme<sup>3</sup>

# Résumé

**Contexte :** la valvulopathie mitrale myxomateuse (MMVD), la maladie cardiaque naturelle la plus fréquente chez les chiens, est associée à des altérations du métabolisme énergétique, au stress oxydatif et à l'inflammation. La privation d'énergie joue un rôle causal dans le développement de l'insuffisance cardiaque. Cette étude a été conçue pour déterminer si un mélange cardioprotecteur (CPB) de nutriments contenant des triglycérides à chaîne moyenne comme source d'énergie alternative, de l'huile de poisson pour réduire l'inflammation, des antioxydants et d'autres nutriments importants essentiels pour la santé et la fonction cardiaques peut ralentir ou prévenir la progression de la MMVD. Dix-neuf chiens atteints de MMVD de stade précoce et 17 chiens en bonne santé appariés selon la race, l'âge et le sexe ont été inclus dans une étude en aveugle de 6 mois, contrôlée contre placebo. Les chiens de chaque groupe de santé cardiaque ont été répartis aléatoirement entre un régime témoin (CON) et un régime complété par un CPB. Une échocardiographie a été effectuée au début de l'étude, au bout de 3 et 6 mois.

**Résultats :** aucun changement n'a été observé chez les chiens en bonne santé. Alors que les chiens MMVD-CON présentaient une augmentation moyenne de 10 % du diamètre de l'oreillette gauche (LAD) et du rapport oreillette gauche/racine aortique (LA/Ao) à 6 mois par rapport à la valeur de référence, les chiens MMVD-CPB ont présenté une diminution de 3 %, ce qui implique des interactions significatives du régime au fil du-temps (P = 0,037, P = 0,005, respectivement). Plus de chiens MMVD-CON sont passés du stade B1 au stade B2 au cours de l'étude. Une corrélation positive a été observée entre les modifications à 6 mois du LAD et de la tension artérielle chez les chiens MMVD-CPB (pression systolique : P = 0,050, pression diastolique : P = 0,035) mais pas les chiens MMVD-CON.

**Conclusions :** nos résultats ont démontré l'efficacité de l'intervention diététique à base de CPB pour réduire la taille de l'oreillette gauche (LA) et la régurgitation mitrale, ainsi que pour ralentir ou prévenir la progression des MMVD précoces chez les chiens.

**Mots clés :** Dietary intervention, Mitral valve disease, Dogs, Medium chain triglycerides, Congestive heart failure, Randomized controlled trial

\* Correspondance : Qinghong.Li@rd.nestle.com

<sup>1</sup> Nestlé Purina Research, St. Louis, MO, États-Unis

La liste complète des informations de l'auteur est disponible en fin d'article



© Le(s) auteur(s). 2019 Accès libre Cet article est distribué sous la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). Cette licence autorise son utilisation, sa distribution et sa reproduction sans restriction sur tout support, à condition que l'utilisateur mentionne de manière adéquate l'l'auteur ou les auteurs et la source, fournisse un lien vers la licence Creative Commons.org/publicdomain/zero/1.0/) s'applique aux données mises à disposition dans le présent article, sauf indication contraire.

# Contexte

La valvulopathie mitrale myxomateuse (MMVD) canine est une affection courante survenant naturellement chez les chiens, caractérisée par une dégénérescence valvulaire d'évolution lente provoquant une régurgitation mitrale. Selon les déclarations consensuelles de l'American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) [1], les chiens au stade préclinique présentant un souffle cardiaque dû à une régurgitation mitrale mais sans signes cliniques d'insuffisance cardiaque congestive (CHF) sont classés au stade B, qui est ensuite classé en stade B1 ou B2 comme en témoigne l'absence ou la présence de remodelage cardiaque. Les chiens présentant des signes cliniques manifestes d'insuffisance cardiaque sont classés au stade C. La MMVD progresse généralement lentement avec une longue période préclinique. Cependant, une fois le stade C atteint de CHF, la maladie progresse plus rapidement avec une durée de survie moyenne inférieure à 12 mois [2]. Il est donc très intéressant de ralentir ou de prévenir la progression de la MMVD aux stades précliniques précoces afin de prolonger la longévité et d'améliorer la qualité de vie des chiens atteints.

Dans des conditions normales, environ 70 à 90 de l'ATP générée dans le cœur des mammifères adultes provient de l'oxydation des acides gras, l'équilibre provenant de l'oxydation du glucose, du lactate et d'autres substrats énergétiques [3–5]. Des preuves significatives indiquent que le dysfonctionnement mitochondrial entraînant une privation d'énergie pour le myocarde joue un rôle causal dans le développement de l'insuffisance cardiaque [6-10]. Dans les modèles de rongeurs présentant une insuffisance fonctionnelle du cœur, on a signalé un passage à une dépendance accrue à la glycolyse comme principale source d'énergie dans le contexte d'une capacité réduite à oxyder les acides gras [11]. En outre, le stress oxydatif secondaire à un dysfonctionnement mitochondrial, ou dû à d'autres causes, est fortement associé aux cardiopathies et à l'insuffisance cardiaque [10,12,13].

La MMVD canine est associée à de nombreuses modifications métaboliques pouvant être une cause ou une conséquence de cette maladie. Des recherches métabolomiques et transcriptomiques antérieures évaluant à la fois les tissus cardiaques et les échantillons sériques ont documenté un certain nombre de modifications cellulaires et métaboliques chez les chiens atteints de MMVD [14]. La plupart de ces modifications pourraient être classées dans leur ensemble comme des altérations du métabolisme énergétique, du stress oxydatif, de l'inflammation et des voies d'homéostasie de la matrice extracellulaire [14–16]. Les marqueurs du métabolisme énergétique chez les chiens atteints de MMVD ont montré une altération de l'oxydation des acides gras et de la cétose, ainsi qu'une dépendance accrue au métabolisme anaérobie du glucose. Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'impact clinique d'un régime alimentaire contenant un mélange de nutriments conçu pour remédier à ces changements métaboliques chez les chiens atteints de MMVD d'origine naturelle à un stade précoce.

Les acides gras à 8 et 10 atomes de carbone (respectivement, l'acide caprylique et l'acide caprique) des triglycérides à chaîne moyenne (MCT) constituent une autre source potentielle d'énergie. Les MCT sont facilement digérés et absorbés, et leles acides gras résultants peuvent traverser la barrière mitochondriale sans besoin de carnitine et sont rapidement oxydés. Il a été démontré qu'un régime alimentaire complété par des MCT prévenait le remodelage cardiaque progressif chez des rats spontanément hypertendus, peut-être du fait qu'il maintient l'énergie myocardique et réduit le stress oxydatif [17]. Des MCT ont été proposés pour une éventuelle application clinique dans la prise en charge des maladies cardiaques chez l'être humain [18].

Une fonction énergétique mitochondriale inefficace peut contribuer au stress oxydatif par une production accrue de radicaux libres [19]. D'autres sources d'énergie, telles que les MCT, les cofacteurs mitochondriaux comme la carnitine ou les précurseurs de la carnitine, ainsi que les antioxydants peuvent contribuer à corriger ce phénomène en réduisant la production de radicaux libres et en neutralisant ceux qui sont produits [12,13,20–22]. La taurine, nutriment nécessaire à une fonction cardiaque normale, sert également d'antioxydant [20,23]. La vitamine E, longtemps connue comme antioxydant cellulaire, a également des propriétés antiinflammatoires [24-26]. De nombreuses études ont montré une association inverse entre l'apport en vitamine E et le risque de maladies cardiovasculaires chez l'être humain [26]. Les acides gras oméga 3 à chaîne longue, en particulier l'acide éicosapentaénoïque, aident à réduire les médiateurs inflammatoires et le stress oxydatif, à réduire les arythmies cardiaques, à réduire les remodelages et dysfonctionnements cardiaques et à réduire la tension artérielle [27,28].

Le magnésium (Mg) est un minéral essentiel à la fonction cardiaque normale et exerce une action antiarythmique [29,30]. Il réduit également l'hypertension et a des effets antioxydants et anti-hyperlipidémiques [31,32]. Chez l'être humain, une dose inadéquate de Mg est corrélée à une insuffisance cardiaque et à un risque accru de divers troubles cardiovasculaires [30,33–35]. Une carence en Mg contribue au prolapsus valvulaire mitral et a été associée à une calcification accrue des valves mitrales et à l'épaisseur intima- média chez des patients humains diabétiques [36,37].

Au lieu d'essayer de modifier un nutriment à la fois, le régime alimentaire testé dans cette étude contenait un *cocktail* de plusieurs nutriments complémentaires (tableau 1). Des études antérieures ont montré que les associations de nutriments peuvent être plus efficaces que les compléments alimentaires composés d'un seul nutriment [38,39]. Une étude d'intervention en aveugle, randomisée et contrôlée contre placebo a été menée en utilisant comme critère d'évaluation principal l'évaluation par échocardiographie, afin d'évaluer l'effet du régime alimentaire sur la progression de la MMVD de stade précoce chez les chiens. Les mesures cliniques les mieux associées à la progression de la MMVD légère comprennent le degré de régurgitation mitrale (MR) et les variables échocardiographiques, à savoir le diamètre de l'oreillette gauche (LAD) et la taille de l'oreillette gauche, mesurées par le rapport entre le diamètre de l'oreillette gauche et le diamètre de la racine aortique (LA/Ao) [40,41]. Cette étude a été réalisée chez des chiens atteints de MMVD d'origine naturelle. Un groupe de chiens appariés selon l'âge, le sexe et la race a été inclus pour évaluer les changements associés à ce mélange de nutriments chez des chiens en bonne santé.

# Résultats

Dix-neuf chiens atteints de MMVD (17 Beagles et 2 Schnauzers miniatures) et 17 chiens en bonne santé appariés selon l'âge, le sexe, l'état corporel et la race (15 Beagles et 2 Schnauzers miniatures) ont été inclus dans l'étude de 6 mois. Un chien atteint de MMVD du groupe de régime CON a été retiré de l'étude après l'évaluation de 3 mois en raison d'un lymphome. Tous les autres chiens sont restés en bonne santé tout au long de l'étude. Cinq chiens atteints de MMVD ont reçu de l'énalapril et 2 d'entre eux ont également reçu du pimobendan pendant au moins 3 mois avant l'inclusion. Ces chiens étaient répartis de manière a peu près égale entre les 2 groupes de régime : le groupe CPB comprenait un chien ne prenant que de l'énalapril et un chien prenant les deux médicaments, tandis que les 3 autres étaient inclus dans le groupe CON. La prise des médicaments est restée inchangée tout au long de l'étude.

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de régime concernant les variables échocardiographiques ou physiques à l'inclusion (tableau 2). À l'inclusion, tous les chiens atteints de MMVD se trouvaient soit au stade B1 (N = 15), soit au stade B2 (N = 4) de l'ACVIM. La moyenne de référence pour le rapport LA/Ao était de 1,19 pour les chiens atteints de MMVD et de 1,04 pour les chiens sains (P = 0,008), tandis que les valeurs pour le LAD étaient, respectivement, de 2,01 cm et 1,90 cm (P = 0,38). Toutes les valeurs initiales de la biochimie sérique et de l'hémogramme complet se situaient dans les plages de référence normales (données non présentées). Une valeur p de 0,05 est considérée comme statistiquement significative. **Tableau 1.** Composition du régime témoin (CON) et du régime de mélange cardioprotecteur (CPB).

| Ingrédients                              | CON             |       | CPB              | СРВ    |  |
|--|-----------------|-------|------------------|--------|--|
| 5  | % Régii         | me    |                  |        |  |
| Mélange pour régime de base <sup>1</sup> | 90,70           |       | 86,00            |        |  |
| Protéine d'œuf                           | 1,99            |       | 0                |        |  |
| Graisse de bœuf                          | 9,30            |       | 0                |        |  |
| Huile de MCT                             | 0               |       | 5,00             |        |  |
| Huile de poisson                         | 0               |       | 2,85             |        |  |
| Farine de poisson                        | 0               |       | 3,39             |        |  |
| L-lysine                                 | 0               |       | 1,26             |        |  |
| DL-méthionine                            | 0               |       | 1,02             |        |  |
| Taurine                                  | 0               |       | 0,13             |        |  |
| Sulfate de magnésium                     | 0               |       | 0,20             |        |  |
| DL-alpha-tocophérol,<br>complémentaire   | 0               |       | 0,15             |        |  |
|  | % matière sèche |       | Pour 100 kcal EM |        |  |
| Teneur en nutriments <sup>2</sup>        | CON             | СРВ   | CON              | CPB    |  |
|  |                 |       | g/100 kcal       |        |  |
| Protéines brutes                         | 28,70           | 29,92 | 7,16             | 7,67   |  |
| Matières grasses<br>(hydrolyse acide)    | 16,65           | 14,88 | 4,16             | 3,82   |  |
| Fibres brutes                            | 3,82            | 3,92  | 0,95             | 1,01   |  |
| Cendres                                  | 5,49            | 5,92  | 1,37             | 1,52   |  |
| Glucides (par différence)                | 45,33           | 45,35 | 11,31            | 11,63  |  |
| Lysine                                   | 1,16            | 2,12  | 0,29             | 0,54   |  |
| Méthionine                               | 0,61            | 1,49  | 0,15             | 0,38   |  |
| EPA et DHA                               | 0,06            | 0,72  | 13,88            | 183,57 |  |
|  |                 |       | mg/100           | ) kcal |  |
| Na                                       | 0,23            | 0,24  | 58,55            | 61,46  |  |
| Mg                                       | 0,11            | 0,14  | 28,02            | 35,20  |  |
| Taurine                                  | 0,07            | 0,20  | 17,30            | 52,21  |  |
| Vitamine E (a-tocophérol) <sup>3</sup>   | 0,15            | 0,84  | 3,80             | 21,46  |  |
| ME (calc.), kcal/g                       | 4,00            | 3,89  |                  |        |  |

ME, énergie métabolisable ; EPA, acide eicosapentaénoïque, et DHA, acide décosahexaénoïque, sont des acides gras oméga 3 issus de l'huile de poisson. <sup>1</sup> Régime de base composé de céréales (maïs, riz, blé), de protéines (volaille, gluten de maïs et farine de germe de maïs), de fibres alimentaires (pulpe de betterave, cellulose), de vitamines et de minéraux, et d'additifs aromatiques. <sup>2</sup> L'analyse moyenne des nutriments est fondée sur la moyenne de 3 cycles distincts de fabrication du régime alimentaire.

<sup>3</sup> Le taux de vitamine E est exprimé soit en UI/g (pour les matières sèches) soit en UI/100 kcal.

## Résultats chez les chiens en bonne santé

Aucun changement significatif des paramètres mesurés n'a été observé chez les chiens en bonne santé nourris avec l'un ou l'autre régime alimentaire au cours de l'étude de 6 mois, sauf pour la note d'état corporel (BCS) et la pression artérielle systolique (SAP) (dossier complémentaire 1 : tableau S1). La BCS moyenne a commencé

|  | MMVD              |                  | Valeur p | Chiens sains      |                   | Valeur p |
|--|-------------------|------------------|----------|-------------------|-------------------|----------|
|  | CON               | СРВ              |          | CON               | СРВ               |          |
| Nombre total                                       | 9                 | 10               | ND       | 8                 | 9                 | ND       |
| Sexe (M/F)   | 5/4               | 6/4              | ND       | 4/4               | 5/4               | ND       |
| Âge, ans   | 11,2 (7,9-13,7)   | 10,5 (8,1-12,5)  | 0,45     | 9,9 (1,6-12,9)    | 10,3 (8,1-13,0)   | 0,79     |
| Race (Beagle/Schnauzer miniature)                  | 8/1               | 9/1              | ND       | 7/1               | 8/1               | ND       |
| Variables de l'examen clinique                     |                   |                  |          |                   |                   |          |
| Poids corporel, kg                                 | 10,4 (7,43-12,94) | 9,8 (6,52-12,69) | 0,55     | 11,0 (7,84-13,58) | 12,0 (7,53-15,94) | 0,35     |
| BCS  | 5,2 (4-6)         | 5,0 (4-6)        | 0,48     | 5,8 (5-7)         | 5,6 (5-6)         | 0,55     |
| Fréquence cardiaque                                | 118 (95-140)      | 112 (95-153)     | 0,57     | 120 (93-152)      | 120 (87-156)      | 0,99     |
| SAP (mmHg)   | 190,8 (150-219)   | 171,0 (133-218)  | 0,10     | 171,2 (146-211)   | 191,9 (164-217)   | 0,04     |
| DAP (mmHg)   | 104,9 (91-131)    | 106,2 (77-133)   | 0,84     | 99,5 (77-131)     | 114,3 (73-139)    | 0,11     |
| Souffle cardiaque de grade<br>(1/2/3/4)            | 0/4/4/1           | 1/3/5/1          | 0,46     | 0/0/0/0           | 0/0/0/0           | ND       |
| Stades ACVIM (B1/B2)                               | 7/2               | 8/2              | ND       | 0/0               | 0/0               | ND       |
| Variables échocardiographiques                     |                   |                  |          |                   |                   |          |
| LAD (cm)   | 1,97 (1,47-2,58)  | 2,04 (1,39-2,67) | 0,70     | 1,87 (1,46-2,3)   | 1,93 (1,37-2,26)  | 0,70     |
| LA/Ao  | 1,16 (0,91-1,56)  | 1,22 (1,1-165)   | 0,54     | 1,00 (0,77-1,16)  | 1,07 (0,93-1,24)  | 0,28     |
| LVD (cm)   | 3,11 (2,57-3,57)  | 3,17 (2,62-3,59) | 0,69     | 2,92 (2,54-3,38)  | 3,00 (2,39-3,49)  | 0,64     |
| MVR (m/s)  | 5,50 (5,03-6,28)  | 5,75 (5,40-6,32) | 0,14     | ND                | ND                | ND       |
| EF (%)   | 74 (67-86)        | 70 (60-81)       | 0,14     | 70 (63-83)        | 68 (59-74)        | 0,50     |
| MR (absente ou minimale/légère/<br>modérée/sévère) | 0/2/5/2           | 0/0/5/5          | ND       | 7/1/0/0           | 8/1/0/0           | ND       |

## Tableau 2. Valeurs de référence et caractéristiques des chiens

MMVD, valvulopathie mitrale myxomateuse ; CON, régime témoin ; CPB, mélange cardioprotecteur ; BCS, note d'état corporel ; LAD, diamètre de l'oreillette gauche ; LA/Ao, rapport oreillette gauche/racine aortique ; LVD, diamètre du ventricule gauche ; MVR, vitesse de régurgitation mitrale ; EF, fraction d'éjection ; MR, régurgitation mitrale ; SAP, pression artérielle systolique ; DAP, pression artérielle diastolique ; ACVIM, *American College of Veterinary Internal Medicine* ; ND, non détectable ou déterminé. Un chien atteint de MMVD dans le groupe de régime témoin a développé un lymphome au bout de trois mois et a ensuite été retiré de l'étude. Les variables continues sont indiquées sous forme de moyenne (plage). Les valeurs *P* ont été calculées à l'aide du *test t*.

à augmenter légèrement, mais pas significativement (P = 0,14), était plus basse à l'inclusion dans le groupe CPB et a légèrement diminué au cours de l'étude, entraînant une BCS moyenne inférieure de 0,7 unité chez les chiens du groupe CPB à 6 mois par rapport au groupe CON (P = 0,03). Aucune différence de la BCS entre 6 mois et l'inclusion n'a été observée dans chaque groupe. La SAP moyenne a augmenté de 12,9 mmHg (P < 0,05) dans le groupe CON par rapport à la valeur de référence alors qu'elle a diminué de 13,3 mmHg (P < 0,01) dans le groupe CPB. Il n'y a pas eu de corrélation entre la BCS et la SAP (P = 0,40), ni entre la modification de la BCS et la modification de la SAP (P = 0,65).

# Données échocardiographiques chez les chiens MMVD

Au fil du temps, on a constaté une interaction significative du régime sur le rapport LA/Ao et le LAD (P = 0,005et P = 0,037, respectivement) (Fig. 1, dossier complémentaire 1 : tableau S1). Les chiens du groupe CON ont montré une augmentation significative du rapport LA/Ao par rapport à la valeur de référence à 3 et 6 mois (P = 0,012 et P = 0,010, respectivement) tandis que les chiens du groupe CPB présentaient une tendance à la diminution (P > 0,05). Pour le LAD, les chiens du groupe CON ont montré des augmentations par rapport à la valeur de référence à 3 et 6 mois (P = 0,06, P = 0,022, respectivement). Aucune modification par rapport à la valeur de référence n'a été observée chez les chiens du groupe CPB (P > 0,05). En outre, nous avons calculé les variations en pourcentage à 3 ou 6 mois par rapport à la valeur de référence pour chaque chien. Bien qu'aucune différence concernant le LAD ou le rapport LA/Ao n'ait été observée à l'inclusion entre les groupes de régime, l'effet du régime alimentaire est devenu évident au bout de 3 mois et s'est poursuivi tout au long de l'étude de 6 mois (LAD: *P* = 0,054 et *P* = 0,025 ; LA/Ao : *P* = 0,006, P = 0,049 respectivement) (Fig. 2, dossier supplémentaire 1 : tableau S1). Chez les chiens du groupe CON, les augmentations moyennes à 3 et 6 mois étaient respectivement de 6,6 et 10,8 % pour le LAD et de 9,0 et 9,5 % pour le rapport LA/Ao. Les chiens du groupe CPB ont montré des réductions de 3,7 et 2,9 % pour le LAD et de 7,1 et 2,9 % pour le rapport LA/Ao, pour les mêmes périodes de 3 et 6 mois respectivement. Six des chiens



du groupe CPB ont montré des diminutions du LAD et du rapport LA/Ao après 6 mois, contre seulement 1 (LAD) ou 2 (LA/Ao) des chiens du groupe CON. Aucun changement significatif n'a été constaté au niveau du ventricule gauche (LV).

# Progression de la MR et de la MMVD

Alors que la majorité des chiens du groupe CON n'a montré aucun changement du niveau de sévérité de la MR (aucun/minime, léger, modéré ou sévère), 2 chiens (2/8) ont vu leur état s'aggraver à la fin de l'étude et





aucun chien du groupe CON ne s'est amélioré (Fig. 3, dossier complémentaire 1 : tableau S4) : En revanche, un seul chien du groupe CPB (1/10) a connu une progression modérée à sévère, tandis que 3 (3/10) ont vu leur état s'améliorer : 2 chiens sont passés de modéré à léger et 1 chien de sévère à léger ( $P_{régime x 6 mois} = 0,041$ ). En conséquence, les chiens du groupe CON ont présenté une progression de la MMVD de stade B1 à B2 selon l'ACVIM à 6 mois, mais aucun des chiens du groupe CPB n'a progressé (Fig. 4, P<sub>régime x 6 mois</sub> = 0,001, dossier complémentaire 1 : tableau S4). Sur la base des rapports de cotes, la probabilité qu'un chien du groupe CON soit au stade B2 était 2 fois plus élevée que celle d'un chien du groupe CPB à 3 mois, et elle est encore 4 fois plus élevée que celle d'un chien du groupe CPB à 6 mois.

# Corrélation entre le LAD et la TA chez les chiens atteints de MMVD

Bien que la tension artérielle ait légèrement augmenté au bout de 6 mois par rapport aux valeurs de référence dans les deux groupes de régime, ces changements n'atteignaient pas une valeur statistique significative. Chez les chiens, les modifications du LAD étaient corrélées positivement avec les modifications de la SAP et de la DAP chez les chiens du groupe CPB (r = 0,63 et 0,67 ; P = 0,050 et 0,035 respectivement), mais aucune corrélation n'a été observée chez les chiens du groupe CON (Fig. 5). Il est intéressant de noter que les 6 mêmes chiens du groupe CPB qui ont montré une réduction de l'élargissement de l'oreillette gauche présentaient également une diminution de la tension artérielle.

# Discussion

À notre connaissance, il s'agit de la première intervention diététique qui a réussi à retarder la progression de la MMVD chez les chiens. Le CPB a été formulé pour fournir des nutriments reconnus comme bénéfiques pour les affections cardiaques, notamment des antioxydants, des précurseurs de la carnitine, de la taurine, du magnésium et des acides gras oméga 3 à chaîne longue. Il incluait de manière exclusive des MCT comme autre source d'énergie. Les données métabolomiques et transcriptomiques antérieures de notre laboratoire suggéraient que le métabolisme énergétique des lipides et du glucose des chiens atteints de MMVD était compromis [14]. L'huile de MCT utilisée fournit une source d'acides gras à chaîne moyenne de 8 et 10 atomes de carbone-. Contrairement aux acides gras à chaîne longue, les acides gras à chaîne moyenne ne nécessitent pas de voie de transport médiée par la carnitine pour traverser les membranes cellulaires et mitochondriales ; ils peuvent donc être facilement absorbés et oxydés préférentiellement pour l'ATP sans augmenter le stress oxydatif [18,21,42,43]. Malgré les bénéfices potentiels, seul un nombre limité d'études ont été menées pour explorer les MCT dans les maladies cardiaques, principalement dans des modèles de rats spontanément hypertendus. À notre connaissance, aucune étude antérieure n'a étudié les MCT dans les maladies cardiagues chez le chien.

Le groupe de régime MMVD CPB a montré une amélioration de l'élargissement de l'oreillette gauche déterminée par échocardiographie. L'échocardiographie fournit la méthode non invasive la plus couramment utilisée pour évaluer la fonction cardiaque chez le chien. L'élargissement de l'oreillette gauche constitue l'indicateur





indépendant le plus fiable de la progression de la cardiopathie chez les chiens atteints de MMVD [41]. Le risque de développer une insuffisance cardiaque congestive augmente avec l'augmentation de la taille de l'oreillette gauche [44]. Le rapport LA/Ao, normalisé par le diamètre de la racine aortique, fournit une mesure plus cohérente du LAD chez les chiens adultes et est indépendant du poids corporel [44,45]. Bien que la MMVD soit considérée comme une maladie d'évolution lente, le rapport LA/Ao et le LAD ont augmenté chez les chiens MMVD-CON de 10 % en moyenne par rapport aux valeurs de référence au cours de cette étude de 6 mois. Il est important de noter que les chiens MMVD-CPB ont montré le contraire, avec des diminutions du rapport LA/Ao et du LAD. Six (6/10) chiens MMVD-CPB ont présenté une réduction des valeurs du rapport LA/Ao et du LAD, ainsi qu'une diminution de la tension artérielle. Les changements au niveau du LA/Ao et du LAD ont été évidents dans les 3 mois et sont restés significatifs pendant 6 mois. Comme prévu, la valeur de référence de LA/Ao était significativement plus élevée chez les chiens atteints de MMVD que chez les chiens en bonne santé.

La régurgitation mitrale progressive, qui augmente le travail cardiaque, peut entraîner un remodelage et un élargissement aussi bien de l'oreillette que du ventricule [1]. Bien qu'une tendance similaire ait été observée en ce qui concerne les réductions du LV tant pour le mode M (3 et 6 mois) que pour le mode 2D (3 mois), les différences n'étaient pas statistiquement significatives. Dans cette étude, la plupart des chiens atteints de MMVD se trouvaient au stade précoce B1. Il est donc possible que les chiens au stade B1 aient eu un LV normal ou un élargissement ventriculaire trop faible pour être détecté. Cependant, le changement au niveau du LA ou du LA/Ao était clair et cohérent dans notre étude. Nos données suggèrent que les chiens à risque ont peut-être déjà présenté une privation d'énergie myocardique avant la MMVD et que la régurgitation mitrale peut entraîner un élargissement de l'oreillette gauche dès le stade B1. Il serait très intéressant de vérifier l'hypothèse selon laquelle le CPB peut retarder l'apparition de la MMVD.

L'élargissement de l'oreillette gauche dans la MMVD reflète le degré de sévérité et de progression de la régurgitation de la valve mitrale [46]. Conformément à l'amélioration de l'élargissement de l'oreillette gauche chez les chiens du groupe CPB, la MR a été réduite : 3/10 des chiens du groupe CPB présentaient moins de MR contre aucune amélioration chez les chiens du groupe CON. En outre, 2/8 chiens du groupe CON présentaient une augmentation de la MR par rapport à la valeur de référence, contre 1/10 des chiens du groupe CPB. Ces changements se sont également reflétés dans le classement ACVIM, avec 3 chiens du groupe CON progressant de B1 à B2 contre aucun dans le groupe CPB. Dans leur ensemble, nos résultats ont démontré l'efficacité du CPB à réduire la taille de l'oreillette gauche chez les chiens atteints de MMVD précoce et à ralentir ou inverser la progression de la maladie au stade préclinique.



entre la modification du diamètre de l'oreillette gauche (LAD) et la modification de la pression artérielle systolique (PAS) ou de la pression artérielle diastolique (PAD), après 6 mois de régime ( $\mathbf{a}$  et B) témoin (CON) ou de régime (C et D) testé (CPB). Les corrélations étaient significatives pour la PAS (r = 0,63, P = 0,05) et la PAD (r = 0,67, P = 0,035) chez les chiens du groupe CPB, mais aucune corrélation n'a été observée chez les chiens du groupe CON (P > 0,75)

Bien qu'il soit recommandé de mesurer et de surveiller la tension artérielle (BP chez les chiens atteints de MMVD, y compris les patients asymptomatiques [1], toute association signalée de modification de la TA à la progression de la MMVD chez les chiens s'est avérée rare et incohérente [47,48]. Les SAP enregistrées dans notre étude étaient plus élevées que celles signalées précédemment [46-49], bien qu'aucune différence de SAP n'ait été constatée entre les chiens atteints de MMVD et les chiens en bonne santé au début de l'étude. Nous avons également remarqué des variations significatives de la BP chez les sujets, qui pourraient être dues au syndrome de la blouse blanche, aux mouvements du corps ou à l'excitation de l'animal pendant les mesures. Malgré cela, les changements de SAP et de DAP sur 6 mois étaient significativement corrélés aux changements de LAD chez les chiens MMVD-CPB. Il est a noter que les 6 chiens présentant une réduction de l'élargissement de la LA, on a également constaté une diminution de la tension artérielle. Une étude longitudinale récente portant sur 5,5 millions d'adultes du Royaume-Uni a suggéré une association entre l'augmentation de la SAP et le risque de régurgitation mitrale [50]. Bien qu'aucune corrélation n'ait été observée entre les modifications du LAD et de la MR dans notre étude, la corrélation entre le LAD et la SAP signalée dans notre étude a soulevé des questions intéressantes : une élévation de la SAP est-elle associée à un risque accru de MR chez les chiens ? La MRest-elle une conséquence inévitable du vieillissement des chiens ? Pour répondre à ces questions, des études supplémentaires sur de plus grandes cohortes de chiens sont nécessaires.

Nous avons observé peu de différences au fil du temps chez les chiens en bonne santé. Aucun effet indésirable n'a été observé. Il est intéressant de noter que la SAP a diminué chez les chiens en bonne santé nourris avec le CPB, un changement qui s'est également produit chez certains des chiens MMVD-CPB. Nous avons également remarqué une BCS significativement plus faible à la fin de l'étude chez les chiens du groupe CPB que chez les chiens du groupe CON. Toutefois, la BCS moyenne dans les deux groupes se situait dans la plage idéale. L'importance de ce résultat, le cas échéant, reste à déterminer.

L'étude actuelle présente certaines limites. L'une d'elles est le nombre relativement faible de chiens dans chaque groupe, la majorité d'entre eux étant des Beagles. Les études futures devraient inclure un plus grand nombre de petits chiens de différentes races. Chez les chiens, les différences de survie ou de temps pour passer au stade B2 ou développer une CHF constituent des critères d'évaluation précieux, mais cela nécessite une étude à très long terme. Dans cette étude, nous avons utilisé le LADet le rapport LA/Ao comme marqueurs de substitution pour la progression de la MMVD. Ensuite, cinq chiens atteints de MMVD dans les deux groupes de traitement prenaient des médicaments à long terme. Aucun de ces chiens n'a montré d'amélioration de la MR. Parmi les cinq chiens, trois chiens du groupe CON présentaient une augmentation du rapport LA/Ao à 6 mois (moyenne = 16,7 %), un chien du groupe CPB affichait une augmentation de 1,8 % et l'autre une diminution de 2,7 %. Bien que ces chiens aient pris ces médicaments avant l'étude et aient continué à les prendre tout au long de l'étude, et bien que la tendance des changements de taille de la LA chez ces chiens soit similaire à celle des grands groupes, nous ne sommes pas en mesure d'exclure des effets potentiellement confondants des médicaments. Enfin, des facteurs tels que la direction du jet et la pression de l'oreillette gauche peuvent influer sur l'aspect du jet régurgitant dans l'évaluation semiquantitative de la régurgitation mitrale à l'aide du Doppler à flux de couleur. Les mesures de la BP prises dans cette étude ont été faites en utilisant des évaluations oscillométriques indirectes. Bien qu'elle soit couramment utilisée dans la pratique clinique, cette méthode répond à l'amplitude des oscillations de la pression du brassard et est moins précise que les mesures directes invasives de la tension artérielle [51,52]. Tout mouvement d'un chien peut interférer avec la capacité de l'appareil à fournir une estimation précise. Une étude clinique avec davantage de chiens est justifiée pour mieux évaluer l'utilité clinique de ce régime alimentaire.

# Conclusions

Notre étude a démontré que l'intervention diététique avec un mélange de nutriments conçus pour taiter les changements métaboliques associées à la MMVD chez les chiens était capable de ralentir ou d'inverser les changements cardiaques chez les chiens atteints de MMVD précoce préclinique. Cette étude n'a pas permis d'extrapoler les effets d'un seul nutriment au sein du CPB. Nous pensons plutôt que les principaux nutriments ont agi en synergie pour atteindre une efficacité documentée.

## Méthodes

# Schéma expérimental

Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité de protection et d'utilisation des animaux (Animal Care and Use Committee) de la société Nestlé Purina PetCare et s'est conformé à toutes les réglementations édictées par la loi sur le bien-être des animaux du ministère de l'Agriculture des États-Unis. L'étude était un essai randomisé, contrôlé contre placebo, utilisant un plan factoriel 2 x 2 pour déterminer les effets du régime alimentaire, du temps et de leur interaction chez les chiens atteints de MMVD ou chez des chiens en bonne santé appariés selon l'âge, le sexe et la race. L'étude a été menée sur une période de 6 mois, avec des mesures cliniques recueillies à l'inclusion, à 3 et à 6 mois. Le critère d'efficacité principal était la variation des dimensions de l'oreillette gauche (LAD et LA/Ao) entre les groupes de l'inclusion à 6 mois. Le cardiologue n'avait pas connaissance de l'attribution des régimes alimentaires tout au long de l'étude.

# Animaux

Pour l'inclusion dans l'étude, deux groupes de chiens de petite et moyenne taille vivant dans un centre Nestlé Purina PetCare et pesant moins de 15 kg ont été pris en compte : ceux qui avaient un souffle cardiaque systolique apical gauche détectable à l'auscultation (groupe MMVD) et un groupe de chiens témoins sains appariés selon le sexe, l'âge et la race sans signes de maladie cardiaque (groupe sain). La randomisation a été effectuée à l'aide d'un générateur de nombres aléatoires dans le logiciel de calcul statistique. L'algorithme comprenait 4 étapes. 1. Deux Schnauzers ont été répartis au hasard soit dans un groupe CON, soit dans un groupe CPB. 2. Des Beagles mâles et femelles ont été répartis au hasard soit dans un groupe CON, soit dans un groupe CPB. 3. Le test de Student a été effectué sur l'âge, le poids corporel et le grade du souffle (pour le groupe MMVD). 4. Si aucune différence n'était constatée à l'étape 3, la randomisation était terminée. Sinon, les étapes 1 à 4 étaient répétées.

Tous les chiens ont ensuite été réévalués par une échocardiographie réalisée par un cardiologue vétérinaire certifié (AH). Tous les chiens atteints de MMVD ont été classés de stade B1 ou de stade B2, en utilisant les directives de l'ACVIM pour le diagnostic de la MMVD [1]. Les chiens prenant des médicaments cardiaques avant l'inclusion ont été maintenus sous traitement tout au long de l'étude. Les chiens en bonne santé ont été classés comme étant en bonne santé sur la base d'un examen objectif, de profils biochimiques sériques et d'un échocardiogramme normaux. Les chiens de chaque groupe de santé cardiaque ont par ailleurs été divisés en 2 groupes randomisés selon l'âge, le sexe, la race, le poids corporel et le grade de souffle (pour le groupe MMVD), puis randomisés pour recevoir l'un des deux régimes alimentaires de l'étude pendant 6 mois.

Les chiens ont été logés individuellement dans des enclos intérieurs et extérieurs adjacents avec un éclairage naturel et complémentaire sur un cycle de 12 heures. Un accès libre était assuré entre les enclos adjacents sauf pendant l'alimentation. En outre, tous les chiens ont pu faire régulièrement de l'exercice, tels que des promenades et du temps dans des cours de jeu, ainsi que d'une socialisation quotidienne avec d'autres chiens et soignants. Les chiens ont été nourris avec le régime alimentaire qui leur avait été attribué comme seule source d'alimentation pendant 6 mois : de l'eau était disponible ad libitum. Les mesures cliniques ont été prises à l'inclusion, à 3 et à 6 mois. Après l'étude, les chiens sont restés au centre Nestlé Purina PetCare où ils ont continué à recevoir des soins vétérinaires et l'aide dupersonnel soignant et des vétérinaires.

#### **Régimes alimentaires**

Les régimes alimentaires de l'étude ont été formulés de manière à être isocaloriques et isoazotés, et à fournir une alimentation complète et équilibrée aux chiens adultes (Nestlé Purina PetCare Company, St. Louis, MO). L'un des régimes contenait un mélange cardioprotecteur (CPB) de nutriments comprenant des MCT, des acides gras oméga 3 à chaîne longue, de la lysine et de la méthionine (précurseurs de la carnitine), de la vitamine E (un antioxydant), du magnésium et de la taurine (tableau 1). Les matières grasses du régime CPB, fournies par les MCT et l'huile de poisson ont remplacées la graisse bovine du régime témoin (CON). Les chiens ont été nourris individuellement une fois par jour pour maintenir un poids stable tout au long de l'étude [53]. Aucun traitement ou autre complément n'a été était autorisé au cours de l'étude.

# **Mesures cliniques**

Les principaux critères d'évaluation de cette étude ont été des mesures destinées à évaluer les changements concernant la progression de la MMVD, en particulier le degré de régurgitation mitrale (MR) et les variables échocardiographiques du diamètre de l'oreillette gauche (LAD) et de la taille de l'oreillette gauche mesurés par le rapport entre le diamètre de l'oreillette gauche et le diamètre de la racine aortique (LA/Ao).

Tous les examens cliniques, y compris les échocardiogrammes et la tension artérielle indirecte, ont été effectués sans sédation dans une salle d'examen calme à l'inclusion, à 3 et à 6 mois. Les chiens ont été présentés aux évaluations cliniques par ordre aléatoire. La BCS a été évaluée sur une échelle de 9 points où un score de 4 ou 5 est considéré comme idéal [54]. Toutes les évaluations cardiaques, y compris l'auscultation cardiaque, l'imagerie classique bidimensionnelle (2D), le mode M et l'échocardiographie Doppler à flux de couleur, ont été effectuées par le même cardiologue vétérinaire qui n'avait pas connaissance des répartitions des régimes alimentaires des chiens. Les évaluations ont été effectuées à l'aide d'un appareil d'échographie Mylab Alpha équipée d'un transducteur de 1 à 4 MHz et d'un moniteur ECG. Les LA/Ao et LAD ont été mesurés en 2D. Le rapport oreillette gauche/racine aortique (LA/Ao) a été mesuré comme le rapport entre la dimension maximale de l'oreillette gauche, qui a été mesuré en utilisant le diamètre de l'axe court de l'oreillette gauche, et le diamètre interne de l'aorte mesuré en prolongeant une ligne allant de la courbure convexe de la paroi du sinus aortique droit à la paroi opposée de l'aorte alignée avec la jonction des cuspides des valves aortiques non coronaires et coronaires gauches sur le premier cadre après fermeture de la valve aortique [55]. Le diamètre de l'oreillette gauche (LAD) a été mesuré en traçant la même ligne jusqu'au bord distant de l'oreillette gauche [44]. Les mesures 2D du ventricule gauche (LV) ont été réalisées selon le protocole classique [56]. Les échographies ont été réalisées en différé après les visites du patient par le même cardiologue (AH) qui était en aveugle au moment de la mesure. L'intensité du souffle systolique apical gauche a été notée sur une échelle de 1 à 6, où le grade 1 est le souffle le plus faible audible dans une salle d'examen calme avec un effort particulier et le grade 6 est le souffle le plus fort avec un frisson palpable audible avec le stéthoscope tout juste retiré du thorax du patient [57]. La sévérité de la régurgitation mitrale (MR) a été estimée à partir de l'analyse de la chambre réceptrice en calculant le rapport maximal entre la zone du jet régurgitant et la zone de l'oreillette gauche à l'aide du mode Doppler à flux de couleur, comme décrit précédemment [58,59] : La MR a été classée comme absente ou minimale si le rapport était de 0 à 5 %, légère si le rapport était inférieur à 20 %, modérée si le rapport se situait entre 20 et 50 % ou sévère si le rapport était supérieur à 50 %. La vitesse de régurgitation mitrale (MRV) a été mesurée à partir de la vue des quatre cavités apicales parasternales gauches à l'aide d'un doppler à onde continue. La tension artérielle (BP), y compris la pression artérielle systolique (SAP), la pression artérielle diastolique (DAP) et la pression artérielle moyenne (MAP), et la fréquence cardiaque (HR ont été mesurées à l'aide d'un dispositif oscillométrique automatisé, le graphique petMAP (Ramsey Medical, Inc., Tampa, FL). Les chiens ont été placés sur une table d'examen en position debout, brassard placé sur l'avantbras gauche. La médiane de trois mesures consécutives a été calculée.

Des échantillons de sang veineux ont été prélevés à jeun à l'inclusion, à 3 et à 6 mois pour l'analyse du profil chimique sérique et les hémogrammes complets. Les hémogrammes complets ont été effectués à l'aide de l'analyseur d'hématologie Sysmex xs-1000i (Lincolnshire, IL, États-Unis). Les profils biochimiques sériques ont été analysés à l'aide de l'analyseur de chimie Roche Cobas c311 (Indianapolis, Inde).

#### Analyse des données statistiques

Cette étude étant la première du genre, aucune information préalable n'était disponible pour une analyse de puissance et les chiens ont été recrutés en fonction de la disponibilité de canidés atteints de MMVD. Les données ont été traitées comme des résultats continus, exception faite de la sévérité de la régurgitation mitrale, du stade ACVIM et du grade de souffle, qui ont été considérés comme des résultats ordinaux. Des mesures ont été prises pour chaque chien à trois moments, de sorte que des analyses de modèles mixtes ont été utilisées pour prendre en compte les mesures répétées. Des *tests t* indépendants ont été utilisés pour comparer les valeurs de référence entre les chiens en bonne santé et les chiens atteints de MMVD.

Les variables continues ont été analysées à l'aide d'un modèle mixte linéaire avec le package « lme4 » en R [60]. Le modèle comprenait le régime alimentaire, le temps et une interaction régime-temps comme effets fixes, ajustés en fonction du sexe, de la race et du poids corporel. Le chien a été considéré comme un effet aléatoire pour tenir compte des mesures répétées. Les résidus ont été utilisés pour vérifier les hypothèses du modèle. Les sommes des carrés de type III ont été utilisées pour tester l'importance globale d'une variable. Les paramètres estimés du modèle ont été utilisés pour évaluer les changements par rapport au début de l'étude pour chaque groupe à chaque moment de référence. Des tests t indépendants post hoc ont été utilisés pour comparer les groupes à chaque moment de référence avec un ajustement de Bonferroni pour des tests multiples à l'aide du package « Ismeans » en R [61]. Une valeur *p* inférieure à 0,05/3 = 0,017 a été considérée comme significative.

Les variables ordinales ont été analysées à l'aide d'un modèle mixte de lien cumulatif avec le package « ordinal » en R [62]. Le modèle comprenait le régime alimentaire, le temps et une interaction régime-temps comme effets fixes. Le chien a été considéré comme un effet aléatoire pour tenir compte des mesures répétées. Les résidus ont été utilisés pour vérifier les hypothèses du modèle. Les paramètres estimés du modèle ont été utilisés pour évaluer les changements par rapport au début de l'étude pour chaque groupe à chaque moment de référence. Des *tests post hoc* sur une variable latente avec un ensemble de valeurs seuil ont été utilisés pour comparer les différences entre les groupes à chaque moment de référence, avec un ajustement de Bonferroni pour des *tests* multiples [61]. Une valeur *p* inférieure à 0,05/3 = 0,017 a été considérée comme significative.

Les corrélations de Pearson ont été réalisées pour évaluer les associations linéaires entre les modifications sur 6 mois de la taille de l'oreillette gauche et celles de la tension artérielle dans chaque groupe de régime. Les rapports de cotes ont été calculés pour les changements par rapport à la valeur de référence du stade ACVIM à 3 et à 6 mois.

#### Informations complémentaires

Des informations complémentaires accompagnent cet article sur https://doi.org/10.1186/s12917-019-2169-1.

Dossier complémentaire 1 : Tableau S1. Pression artérielle systolique et note d'état corporel chez les chiens en bonne santé. Tableau S2. Taille de l'oreillette gauche à l'inclusion, à 3 mois et à 6 mois chez les chiens atteints de MMVD. Tableau S3. Variations en pourcentage de la taille de l'oreillette gauche par rapport à l'inclusion chez les chiens atteints de MMVD. Tableau S4. Grade du souffle, sévérité de la régurgitation mitrale et stade ACVIM.

#### Abréviations

ACVIM : American College of Veterinary Internal Medicine ; BP : tension artérielle ; CHF : insuffisance cardiaque congestive ; CON : régime alimentaire témoin ; CPB : mélange cardioprotecteur ; DAP : pression artérielle diastolique ; HR : fréquence cardiaque ; LDA : diamètre de l'oreillette gauche ; LA/Ao : rapport entre le diamètre de l'oreillette gauche et le diamètre de la racine aortique ; LV : ventricule gauche ; MAP : pression artérielle moyenne ; MCT: triglycérides à chaîne moyenne ; MMVD : valvulopathie mitrale myxomateuse ; MR : régurgitation mitrale ; SAP : pression artérielle systolique.

#### Remerciements

Les auteurs remercient Laura Hart et Kristin Lower pour leur aide dans l'étude sur l'alimentation, le Dr Melanie Barnes pour la mesure de la BP et de la HR. Nous sommes également reconnaissants envers les Dr. Hui Xu et Sandeep Bhatnagar pour la formulation et la fabrication des régimes.

#### Consentement à la publication

Sans objet.

#### Contributions des auteurs

QL a conçu et développé le projet. NLM et QL ont effectué l'analyse statistique ; DPL a conçu le régime alimentaire et l'expérience. QL et BVB ont effectué l'essai nutritionnel ; AH a effectué l'échocardiographie et les mesures ; QL et DPL ont écrit le manuscrit. Tous les auteurs ont lu et approuvé le manuscrit final.

#### Financement

L'étude a été financée par la société Nestlé Purina PetCare. Tous les auteurs sont des employés ou des consultants de la société et étaient seuls responsables du schéma expérimental, de l'analyse et de l'interprétation des données ainsi que de la préparation du manuscrit.

#### Disponibilité des données et du matériel

Les dossiers utilisés et/ou analysés pendant la présente étude sont disponibles auprès de l'auteur correspondant sur demande raisonnable.

#### Approbation éthique et consentement à participer

Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité institutionnel de protection et d'utilisation des animaux de la société Nestlé Purina PetCare.

#### Intérêts concurrents

QL, NLM et BVB sont des employés actuels, AH et DPL sont des consultants rémunérés de la société Nestlé Purina PetCare.

#### Détails de l'auteur

<sup>1</sup> Nestlé Purina Research, St. Louis, MO, États-Unis. <sup>2</sup> Petcardia Veterinary Cardiology, Boulder, CO, États-Unis. <sup>3</sup> Scientific Communications Consultant, Floyd, VA, États-Unis.

#### Reçu le : 22 juillet 2019 Accepté le : 7 novembre 2019 Publié en ligne le : 27 novembre 2019

#### Références

- Atkins C, Bonagura J, Ettinger S, Fox P, Gordon S, Haggstrom J, Hamlin R, Keene B, Luis-Fuentes V, Stepien R. Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. J Vet Intern Med. 2009; 23(6):1142–50.
- Haggstrom J, Boswood A, O'Grady M, Jons O, Smith S, Swift S, Borgarelli M, Gavaghan B, Kresken JG, Patteson M, et al. 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. J Vet Intern Med. 2008;22(5):1124–35.
- Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. Physiol Rev. 2010;90(1):207–58.
- Lopaschuk GD, Belke DD, Gamble J, Itoi T, Schonekess BO. Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease. Biochim Biophys Acta. 1994;1213(3):263–76.
- van der Vusse GJ, van Bilsen M, Glatz JF. Cardiac fatty acid uptake and transport in health and disease. Cardiovasc Res. 2000;45(2):279–93.
- Neubauer S. The failing heart--an engine out of fuel. N Engl J Med. 2007; 356(11):1140–51.
- Dorn GW 2nd, Vega RB, Kelly DP. Mitochondrial biogenesis and dynamics in the developing and diseased heart. Genes Dev. 2015;29(19):1981–91.
- Lai L, Leone TC, Keller MP, Martin OJ, Broman AT, Nigro J, Kapoor K, Koves TR, Stevens R, Ilkayeva OR, et al. Energy metabolic reprogramming in the hypertrophied and early stage failing heart: a multisystems approach. Circ Heart Fail. 2014;7(6):1022–31.
- Neubauer S, Horn M, Cramer M, Harre K, Newell JB, Peters W, Pabst T, Ertl G, Hahn D, Ingwall JS, et al. Myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy. Circulation. 1997;96(7):2190–6.
- Martin-Fernandez B, Gredilla R. Mitochondria and oxidative stress in heart aging. Age (Dordr). 2016;38(4):225–38.
- 11. Lionetti V, Stanley WC, Recchia FA. Modulating fatty acid oxidation in heart failure. Cardiovasc Res. 2011;90(2):202–9.
- 12. Kiyuna LA, Albuquerque RPE, Chen CH, Mochly-Rosen D, Ferreira JCB. Targeting mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart failure: challenges and opportunities. Free Radic Biol Med. 2018;129:155–68.
- Pashkow FJ. Oxidative stress and inflammation in heart disease: do antioxidants have a role in treatment and/or prevention? Int J Inflam. 2011; 2011:514623.
- Li Q, Freeman LM, Rush JE, Huggins GS, Kennedy AD, Labuda JA, Laflamme DP, Hannah SS. Veterinary medicine and multi-Omics research for future nutrition targets: metabolomics and Transcriptomics of the common degenerative mitral valve disease in dogs. OMICS. 2015;19(8):461–70.
- Mavropoulou A, Guazzetti S, Borghetti P, De Angelis E, Quintavalla C. Cytokine expression in peripheral blood mononuclear cells of dogs with mitral valve disease. Vet J. 2016;211:45–51.
- Oyama MA, Chittur SV. Genomic expression patterns of mitral valve tissues from dogs with degenerative mitral valve disease. Am J Vet Res. 2006;67(8): 1307–18.
- 17. Saifudeen I, Subhadra L, Konnottil R, Nair RR. 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. J Card Fail. 2016.

- Labarthe F, Gelinas R, Des Rosiers C. Medium-chain fatty acids as metabolic therapy in cardiac disease. Cardiovasc Drugs Ther. 2008;22(2):97–106.
- Cedikova M, Pitule P, Kripnerova M, Markova M, Kuncova J. Multiple roles of mitochondria in aging processes. Physiol Res. 2016;65(Supplementum 5): S519–31.
- 20. Sanderson SL. Taurine and carnitine in canine cardiomyopathy. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2006;36(6):1325–43 vii-viii.
- Montgomery MK, Osborne B, Brown SH, Small L, Mitchell TW, Cooney GJ, Turner N. Contrasting metabolic effects of medium- versus long-chain fatty acids in skeletal muscle. J Lipid Res. 2013;54(12):3322–33.
- 22. Wang ZY, Liu YY, Liu GH, Lu HB. Mao CY: I-Carnitine and heart disease. Life Sci. 2018;194:88–97.
- 23. Schaffer SW, Jong CJ, Ramila KC, Azuma J: Physiological roles of taurine in heart and muscle. J Biomed Sci 2010, 17 Suppl 1:S2.
- Pryor WA. Vitamin E and heart disease: basic science to clinical intervention trials. Free Radic Biol Med. 2000;28(1):141–64.
- Birringer M, Lorkowski S. Vitamin E: regulatory role of metabolites. IUBMB Life. 2019;71(4):479–86.
- Sozen E, Demirel T, Ozer NK. Vitamin E: regulatory role in the cardiovascular system. IUBMB Life. 2019;71(4):507–15.
- Freeman LM. Beneficial effects of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. J Small Anim Pract. 2010;51(9):462–70.
- Wall R, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C. Fatty acids from fish: the antiinflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. Nutr Rev. 2010; 68(5):280–9.
- 29. Schwinger RH, Erdmann E. Heart failure and electrolyte disturbances. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 1992;14(4):315–25.
- Del Gobbo LC, Imamura F, Wu JH, de Oliveira Otto MC, Chiuve SE, Mozaffarian D. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Am J Clin Nutr. 2013;98(1):160–73.
- Mak IT, Kramer JH, Chen X, Chmielinska JJ, Spurney CF, Weglicki WB. Mg supplementation attenuates ritonavir-induced hyperlipidemia, oxidative stress, and cardiac dysfunction in rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2013;305(10):R1102–11.
- Ozturk N, Olgar Y, Aslan M, Ozdemir S. Effects of magnesium supplementation on electrophysiological remodeling of cardiac myocytes in L-NAME induced hypertensive rats. J Bioenerg Biomembr. 2016;48(4):425–36.
- Joosten MM, Gansevoort RT, Mukamal KJ, van der Harst P, Geleijnse JM, Feskens EJ, Navis G, Bakker SJ, Group PS. Urinary and plasma magnesium and risk of ischemic heart disease. Am J Clin Nutr. 2013;97(6):1299–306.
- Qu X, Jin F, Hao Y, Li H, Tang T, Wang H, Yan W, Dai K. Magnesium and the risk of cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies. PLoS One. 2013;8(3):e57720.
- Silva AP, Gundlach K, Buchel J, Jeronimo T, Fragoso A, Silva C, Guilherme P, Santos N, Faisca M, Neves P. Low magnesium levels and FGF-23 Dysregulation predict mitral valve calcification as well as intima media thickness in Predialysis diabetic patients. Int J Endocrinol. 2015;2015:308190.
- Lichodziejewska B, Klos J, Rezler J, Grudzka K, Dluzniewska M, Budaj A, Ceremuzynski L. Clinical symptoms of mitral valve prolapse are related to hypomagnesemia and attenuated by magnesium supplementation. Am J Cardiol. 1997;79(6):768–72.
- Bobkowski W, Nowak A, Durlach J. The importance of magnesium status in the pathophysiology of mitral valve prolapse. Magnes Res. 2005;18(1):35–52.
- Huwait EA. Combination of vitamin E and L-carnitine is superior in protection against isoproterenol-induced cardiac affection: a histopathological evidence. Warsz: Folia Morphol; 2018.
- Kondreddy VK, Anikisetty M, Naidu KA. Medium-chain triglycerides and monounsaturated fatty acids potentiate the beneficial effects of fish oil on selected cardiovascular risk factors in rats. J Nutr Biochem. 2016;28:91–102.
- Haggstrom J, Hoglund K, Borgarelli M. An update on treatment and prognostic indicators in canine myxomatous mitral valve disease. J Small Anim Pract. 2009;50(Suppl 1):25–33.
- Borgarelli M, Haggstrom J. Canine degenerative myxomatous mitral valve disease: natural history, clinical presentation and therapy. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2010;40(4):651–63.
- 42. Bach AC, Babayan VK. Medium-chain triglycerides: an update. Am J Clin Nutr. 1982;36(5):950–62.

- Papamandjaris AA, MacDougall DE, Jones PJ. Medium chain fatty acid metabolism and energy expenditure: obesity treatment implications. Life Sci. 1998;62(14):1203–15.
- Rishniw M, Erb HN. Evaluation of four 2-dimensional echocardiographic methods of assessing left atrial size in dogs. J Vet Intern Med. 2000;14(4): 429–35.
- Lombard CW. Normal values of the canine M-mode echocardiogram. Am J Vet Res. 1984;45(10):2015–8.
- 46. Borgarelli M, Savarino P, Crosara S, Santilli RA, Chiavegato D, Poggi M, Bellino C, La Rosa G, Zanatta R, Haggstrom J, et al. Survival characteristics and prognostic variables of dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. J Vet Intern Med. 2008;22(1):120–8.
- Petit AM, Gouni V, Tissier R, Trehiou-Sechi E, Misbach C, Pouchelon JL, Lefebvre HP, Chetboul V. Systolic arterial blood pressure in small-breed dogs with degenerative mitral valve disease: a prospective study of 103 cases (2007-2012). Vet J. 2013;197(3):830–5.
- Ljungvall I, Hoglund K, Carnabuci C, Tidholm A, Haggstrom J. Assessment of global and regional left ventricular volume and shape by real-time 3dimensional echocardiography in dogs with myxomatous mitral valve disease. J Vet Intern Med. 2011;25(5):1036–43.
- Weiser MG, Spangler WL, Gribble DH. Blood pressure measurement in the dog. J Am Vet Med Assoc. 1977;171(4):364–8.
- Rahimi K, Mohseni H, Otto CM, Conrad N, Tran J, Nazarzadeh M, Woodward M, Dwyer T, MacMahon S. Elevated blood pressure and risk of mitral regurgitation: A longitudinal cohort study of 5.5 million United Kingdom adults. PLoS Med. 2017;14(10):e1002404.
- Stepien RL, Rapoport GS. Clinical comparison of three methods to measure blood pressure in nonsedated dogs. J Am Vet Med Assoc. 1999;215(11): 1623–8.
- Haberman CE, Kang CW, Morgan JD, Brown SA. Evaluation of oscillometric and Doppler ultrasonic methods of indirect blood pressure estimation in conscious dogs. Can J Vet Res. 2006;70(3):211–7.

- Li Q, Lauber CL, Czarnecki-Maulden G, Pan Y, Hannah SS: Effects of the Dietary Protein and Carbohydrate Ratio on Gut Microbiomes in Dogs of Different Body Conditions. MBio. 2017;8(1).
- Laflamme DP. Development and validation of a body condition score system for dogs. Canine Practice. 1997;22(4):6.
- Hansson K, Haggstrom J, Kvart C, Lord P. Left atrial to aortic root indices using two-dimensional and M-mode echocardiography in cavalier king Charles spaniels with and without left atrial enlargement. Vet Radiol Ultrasound. 2002;43(6):568–75.
- Bélanger MC. Echocardiography. In: Ettinger SJ, Feldman EC, editors. Textbook of Veterinary Internal Medicine. 6th ed. St Louis: Elsevier Saunders; 2005. p. 311–26.
- Prosek R. Abnormal heart sounds and heart murmurs. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E, editors. Textbook of Veterinary Internal Medicine. 8th ed. St Louis, Missouri: Elsevier; 2017. p. 220–4.
- Chetboul V, Tissier R. Echocardiographic assessment of canine degenerative mitral valve disease. J Vet Cardiol. 2012;14(1):127–48.
- Muzzi RA, de Araujo RB, Muzzi LA, Pena JL, Silva EF. Regurgitant jet area by Doppler color flow mapping: quantitative assessment of mitral regurgitation severity in dogs. J Vet Cardiol. 2003;5(2):33–8.
- Bates D, Maechler M, Bolker B, Walker S. Fitting linear mixed-effects models using Ime4. J Stat Softw. 2015;67(1):1–48.
- 61. Lenth RV. Least-squares means: the R package Ismeans. J Stat Softw. 2016; 69(1):1–33.
- 62. Christensen RHB: ordinal Regression Models for Ordinal Data. R package version 2018. 8-25. 2018.

# Note de l'éditeur

Springer Nature reste neutre en ce qui concerne les revendications juridictionnelles dans les cartes publiées et les affiliations institutionnelles.

Reprinted from an article originally published in English in BMC Veterinary Research (2019) 15:425, © The Author(s) 2019. This article is published with open access at Springerlink.com

This translation is © 2020 Springer Healthcare. All Rights Reserved

Translated and distributed by Springer Healthcare. Although great care has been taken in the translation of this publication, Springer Healthcare takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and is not liable for any errors which may occur.

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License which permits any use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and the source are credited.

Although great care has been taken in compiling the content of this publication, the publisher and its servants are not responsible or in any way liable for the currency of the information, for any errors, omissions or inaccuracies, or for any consequences arising therefrom. Inclusion or exclusion of any product does not imply its use is either advocated or rejected. Use of trade names is for product identification only and does not imply endorsement. Opinions expressed do not necessarily reflect the views of the Publisher, Editor or Editorial Board. Please consult the latest prescribing information from the manufacturer before issuing prescriptions for any products mentioned in this publication.

# Dispringer Healthcare

# Springer Healthcare Ibérica S.L.

Rosario Pino, 14 – 4<sup>a</sup> Planta. 28020 Madrid. Spain Tel.: +34 91 555 40 62. Fax: +34 91 555 76 89 E-mail: Miguel.Quesada@springer.com www.springerhealthcare.com www.springernature.com

Part of the Springer Nature group

Printed in Spain

Courtesy of:



Advancing Science for Pet Health