

OBESIDADE EM GATOS: O PAPEL DO TECIDO ADIPOSEO

(Obesity in cats: the role of adipose tissue)

Steffi Lima ARAUJO^{1*}; Aline de Oliveira ALMEIDA²; Alexia Felix NUNES²;
Karinne Barros Ribeiro MEDEIROS²; Glayciane Bezerra de MORAIS³;
Janaina Serra Azul Monteiro EVANGELISTA³

¹Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias (PPGCV - UECE), Av. Dr. Silas Munguba, 1700, Campus do Itaperi, Fortaleza-Ce. CEP: 60.740-000; ²Faculdade de Veterinária (UECE); ³Laboratório de Morfologia Experimental Comparada (UECE). *E-mail: steffi.araujo@hotmail.com

RESUMO

O tecido adiposo já considerado um depósito de armazenamento de energia inerte, é atualmente reconhecido como um órgão endócrino que participa ativamente do metabolismo de carboidratos e lipídeos, da regulação energética e de cascatas inflamatórias. Em indivíduos obesos, o controle destes processos é alterado, e em longo prazo ocorrem mudanças no metabolismo energético que podem predispor a resistência periférica à insulina, a diabetes mellitus tipo 2 e a dislipidemia. Assim como em humanos, a obesidade em gatos também culmina nestas alterações energéticas. Com isto, esta revisão tem como objetivo abordar a função endócrina do tecido adiposo, bem como a sua correlação com a obesidade, usando gatos como modelo experimental, comparando os achados entre os indivíduos obesos e não obesos.

Palavras-chaves: Obesos, gatos, adipocinas.

ABSTRACT

Adipose tissue, once considered an inert energy storage depot, is now recognized as an endocrine organ that actively participates in carbohydrate and lipid metabolism, energy regulation and inflammatory cascades. In obese individuals, the control of these processes is altered, and long-term changes in energy metabolism may predispose to peripheral insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia. As in humans, obesity in cats also culminates in these energy changes. Therefore, this review aims to address the endocrine function of adipose tissue, as well as its correlation with obesity, using cats as an experimental model and comparing the findings between obese and non-obese individuals.

Key words: Obese, cats, adipokines.

INTRODUÇÃO

O tecido adiposo é bastante diversificado e constituído de componentes celulares e estruturais, apresentando então três formas distintas, com funções diferenciadas. Além de ser responsável pelo metabolismo energético do organismo, o tecido adiposo mostrou-se como um importante órgão endócrino, responsável pela produção de adipocinas (ALIPOOR *et al.*, 2018).

*Endereço para correspondência:
steffi.araujo@hotmail.com

A obesidade é o acúmulo de quantidade excessiva de tecido adiposo no corpo (BURKHOLDER e TOLL, 2000). Nos gatos, a obesidade tem sido vista de forma crescente, principalmente devido ao estilo de vida sedentário do gato somado aos maus hábitos alimentares proporcionados pelos seus tutores (LAFLAMME, 1997). Uma consequência devido ao ganho excessivo de peso envolve a desregulação da produção e secreção das adipocinas, que em gatos obesos, pode contribuir para o desenvolvimento de resistência insulínica e diabetes mellitus, uma das principais alterações metabólicas observadas e também as mais estudadas, pois ocorre de forma muito similar ao que é observado em seres humanos (HOENIG, 2006).

Esta revisão tem como objetivo abordar a função endócrina do tecido adiposo, bem como a sua correlação com a obesidade, usando gatos como modelo experimental, comparando os achados entre os indivíduos obesos e não obesos.

DESENVOLVIMENTO

Morfologia do tecido adiposo

O tecido adiposo é um tipo de tecido conjuntivo no qual apresenta os adipócitos como células predominantes. Essas células são encontradas de forma isolada ou em pequenos grupos presentes no tecido conjuntivo frouxo (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 2017).

Além do adipócito, a célula parenquimatosa mais presente, o tecido adiposo é constituído por componentes celulares e estruturais. A fração vascular do estroma é responsável por abrigar os componentes celulares não adipócitos, como os pré-adipócitos, células imunes residentes, englobando macrófagos e linfócitos T, fibroblastos e células endoteliais vasculares. A matriz celular é organizada e suportada por uma matriz extracelular formada por glicanos e colágeno (KWOK e XU, 2018).

Nos mamíferos, o tecido adiposo é classificado em três tipos de acordo com a coloração, sendo estes: o tecido adiposo branco – WAT, o tecido adiposo marrom – BAT e o tecido adiposo bege – bAT. O WAT é responsável pelo armazenamento energético na forma de lipídeos, opostamente, o BAT é essencial para a manutenção homeostática da temperatura corporal através da regulação da quebra de lipídeos e do consumo de energia, enquanto que o bAT é um subtipo de WAT, porém que apresenta células com propriedades termogênicas semelhante aos do BAT (LANTHIER e LECLERCQ, 2014).

O tecido adiposo branco ou unilocular é caracterizado por apresentar adipócitos de coloração branca, contendo gotículas lipídicas que compreendem grande parte do seu volume celular, enquanto o citoplasma e o núcleo são encontrados na periferia celular (NAVARRETE e REAL, 2012).

O tecido adiposo marrom ou multilocular é especializado em utilizar a energia dos lipídeos e dissipá-la na forma de calor por intermédio das ações da proteína desacoplada 1 (UCP-1) presente na mitocôndria (KWOK e XU, 2018). A UCP-1 atua impulsionando a produção de adenosina trifosfato (ATP) e a ativação da cadeia respiratória mitocondrial, que

*Endereço para correspondência:
steffi.araujo@hotmail.com

promove a produção de calor, o que contribui para o alto nível de atividade metabólica e captação de glicose pela gordura marrom (SAELY *et al.*, 2012).

O tecido adiposo bege, assim como o marrom, apresenta adipócitos com numerosas mitocôndrias e expressam altos níveis de UCP-1. Entretanto, não se originam dos mesmos precursores que BAT e expressam apenas os genes termogênicos (ou seja, UCP-1) em resposta à ativação, enquanto o BAT expressa esses genes no estado basal (LANTHIER e LECLERCQ, 2014).

Em comparação aos adipócitos do WAT, os adipócitos presentes no BAT serão caracterizados por apresentar gotículas lipídicas multiloculares e um elevado conteúdo mitocondrial em seu citoplasma. Essas características citadas anteriormente, somadas a densa vascularização e inervação, contribuem para o aspecto castanho do BAT (KWOK e XU, 2018).

Em um estudo sobre a evidência do BAT em gatos, foi demonstrado que, assim como em humanos e outros mamíferos, os gatos apresentam adipócitos castanhos em múltiplos locais, tanto no subcutâneo como no visceral. Desse modo, a presença do BAT em gatos adultos torna possível a capacidade de componentes dietéticos ou agentes farmacológicos de exercerem um efeito biológico relevante nesses animais ao influenciarem a atividade da gordura marrom (CLARK *et al.*, 2013).

Os adipócitos são o tipo celular de maior proporção no tecido adiposo, sendo caracterizados por apresentarem uma a mais gotículas lipídicas ocupando seu volume celular. São considerados fibroblastos diferenciados que apresentam a capacidade de armazenar lipídeos na forma de triacilgliceróis. São oriundos de células-tronco mesenquimais que se diferenciam em pré-adipócitos. Os pré-adipócitos têm a capacidade de se proliferar e diferenciar em adipócitos maduros, o que promove ao tecido adiposo uma constante plasticidade funcional, que determina sua capacidade de expansão ao longo da vida. Os adipócitos, quando maduros, adquirem propriedades como sensibilidade à insulina, capacidade de armazenar lipídios e capacidade para secretar proteínas e outras porções, como adipocinas (NAVARRETE e REAL, 2012; PINNEY, 2016).

Com a obesidade, a morfologia e a função de ambos os adipócitos individuais e todos os depósitos de tecido adiposo branco se alteram. Esse processo é uma forma de remodelação. Em períodos de desequilíbrio energético positivo crônico (PARLEE *et al.*, 2014), os adipócitos armazenam energia excedente como triacilgliceróis, expandindo em tamanho (hipertrofia) e em número (hiperplasia) como consequência. Quando a demanda por armazenamento de lipídeos excede a capacidade dos adipócitos existentes, os grupos de precursores de adipócitos (pré-adipócitos) compensam-se se dividindo e se diferenciando em adipócitos; Este processo, chamado adipogênese, resulta em hiperplasia de adipócitos (CAWTHORN *et al.*, 2012a,b).

A adipogênese exacerbada contribui para o desenvolvimento de comorbidades metabólicas pela alteração do perfil de secreção das adipocinas (LUDGERO-CORREIA *et al.*, 2012).

*Endereço para correspondência:
steffi.araujo@hotmail.com

Obesidade e sua relação humano-animal

A obesidade é definida como um acúmulo de quantidade excessiva de tecido adiposo no corpo. Alguns critérios foram estabelecidos para diferenciar "sobrepeso" e "obesidade"; é considerado sobrepeso quando o peso corporal está 15% acima do ideal, e obeso quando o peso corporal excede 30% do ideal nas espécies canina e felina (BURKHOLDER e TOLL, 2000).

As razões para o desenvolvimento da obesidade não são completamente elucidadas, pois há muitas variáveis diferentes envolvidas (LUND *et al.*, 2005). Embora algumas doenças (por exemplo, hipotireoidismo), produtos farmacêuticos (por exemplo, glicocorticoides e drogas anticonvulsivas com o fenobarbital) e defeitos genéticos raros (em humanos) possam causar obesidade, a principal razão para o desenvolvimento da obesidade é um descompasso positivo entre consumo de energia e gasto de energia. Portanto, a ingestão alimentar excessiva ou a utilização inadequada de energia podem levar a um estado de balanço energético positivo (LOFTUS e WAKSHLAG, 2014).

Vários fatores podem estar envolvidos, incluindo a genética, a quantidade de atividade física e o conteúdo energético da dieta (GERMAN, 2006). Explicações alternativas para o efeito da castração sobre a obesidade é uma alteração no comportamento alimentar que leva ao aumento da ingestão alimentar (HARPER *et al.*, 2001) e diminuição da atividade sem uma diminuição correspondente na ingestão de energia (HART e BARRET, 1973).

Em gatos, a meia-idade e a moradia em apartamento são possíveis fatores de risco para a obesidade (SCARLETT *et al.*, 1994). Além disso, os gatos obesos mais comumente têm uma escolha livre de ingestão de alimentos (KIENZLE *et al.*, 2000). Para os gatos, os possíveis fatores comportamentais envolvidos no desenvolvimento da obesidade incluem ansiedade, depressão, incapacidade de estabelecer um comportamento alimentar normal e incapacidade de desenvolver o controle da saciedade (HEATH, 2005).

A relação humano-animal também é importante e mostrou-se mais intensa nos proprietários de gatos obesos (KIENZLE *et al.*, 2000). Além disso, a má interpretação do comportamento felino por parte do seu cuidador também é importante; a esse respeito, muitos tutores interpretaram mal os sinais sobre o comportamento de seu gato associado à alimentação (GERMAN, 2006). Os gatos não têm qualquer necessidade inerente de interação social durante os períodos de alimentação. Quando o gato inicia o contato, os seus tutores muitas vezes entendem que estão com fome e fornecem alimento quando não estão pedindo, no entanto, se a comida é fornecida nesses momentos, o gato logo aprende que o contato inicial resulta em uma recompensa alimentar (HEATH, 2005).

Obesidade em gatos

Assim como em humanos, o excesso de peso e a obesidade felina têm se tornado um problema crescente com uma prevalência que varia entre 19 (Austrália Ocidental) e 52% (Reino Unido) (RUSSELL *et al.*, 2000). Gatos obesos tendem a ter um estilo de vida sedentário com alimentação oferecida *ad libitum*, e a obesidade é principalmente associada com os tutores que "humanizam" seu animal de estimação, oferecendo guloseimas e incentivando hábitos sedentários (LAFLAMME, 1997).

*Endereço para correspondência:
steffi.araujo@hotmail.com

Foram postuladas semelhanças entre comorbidades que afetam os humanos e os gatos no estado de obesidade. De acordo com Hoenig (2006), a resistência à insulina e o desenvolvimento do diabetes mellitus em gatos obesos é uma das principais alterações metabólicas observadas nesses animais, e também é a mais estudada, pois ocorre de forma muito similar ao que é observado em seres humanos. O excesso de peso sobre o sistema locomotor dos felinos também demonstrou causar problemas de locomoção traumáticos ou degenerativos que causam dor e claudicação. Além disso, em gatos, a obesidade pode levar ao surgimento de úlceras de pressão, e incapacidade de realizar a higiene por lambedura, que é um comportamento natural da espécie (GERMAN, 2006).

Os problemas cardiovasculares também são bem frequentes em gatos obesos, bem como em humanos. O aumento da pressão arterial sistólica, remodelamento cardíaco, caracterizado pelo aumento da espessura de parede no ventrículo direito e do septo interventricular, maior quantidade de gordura envolvendo o coração, arritmias ventriculares complexas como taquicardia ventricular paroxística, e menores índices de ventilação durante um procedimento anestésico. Esses achados corroboram que a obesidade nesta espécie exerce influência negativa sobre parâmetros cardiorrespiratórios, resultando em animais menos ativos e perpetuando a evolução do quadro, o que aumenta consideravelmente os riscos de morte desses animais (CHAMPION, 2011).

Alterações na morfologia do tecido adiposo são observadas na obesidade em gatos. Em estudos realizados por Velde *et al.* (2013), os adipócitos de gatos obesos e magros atingiram aproximadamente 100 e 75 μm , respectivamente. Esses valores são semelhantes a um recente estudo canino de obesidade induzida por dieta (KABIR *et al.*, 2011), no qual os adipócitos do tecido adiposo visceral, maiores que 75 μm , estavam altamente associados à predisposição de resistência à insulina. Além disso, os adipócitos de humanos obesos atingem um tamanho de aproximadamente 100 μm (O'CONNELL *et al.*, 2010). Uma limitação na comparação dos resultados é dada pela diferença no método de medir o tamanho das células adiposas e que no trabalho feito em gatos, a sensibilidade à insulina não foi avaliada. Apesar desta limitação, foi alcançada uma boa similaridade no tocante ao tamanho dos adipócitos com estudos humanos e caninos (VELDE *et al.*, 2013).

Tanto o tecido adiposo visceral (VAT) quanto o tecido adiposo subcutâneo (SAT) são afetados na obesidade humana, mas o VAT demonstra maior correlação com marcadores inflamatórios e fatores de risco para a síndrome metabólica. Em contraste, estudos realizados em gatos obesos demonstraram que o SAT parece estar mais envolvido no desenvolvimento de uma resposta inflamatória em comparação com o VAT (VELDE *et al.*, 2013).

Segundo Velde *et al.* (2013), a expressão gênica de MCP-1, uma quimiocina de atração de monócitos / macrófagos, e CCL-5, uma quimiocina que atrai linfócitos T, foi significativamente aumentada em estudos feitos em gatos obesos em comparação com gatos magros. Maior expressão de CCL-5 foi associada com um aumento no número de linfócitos T CD3 + no tecido adiposo de gatos obesos em comparação com gatos magros. Apesar da alta expressão de MCP-1 durante a obesidade felina, um aumento no número de macrófagos no tecido adiposo de gatos obesos em comparação com gatos magros não foi demonstrado. Células de imunidade adaptativa, como os linfócitos T, são propostas como iniciadoras de

*Endereço para correspondência:
steffi.araujo@hotmail.com

uma cascata inflamatória, seguidas pela produção de MCP-1 e a subsequente atração de macrófagos (SELL e ECKEL, 2010).

Adipocinas

O tecido adiposo, além de seu papel reconhecido de armazenamento de gordura, tem sido destacado como um órgão de função endócrina, visto sua capacidade de interferir em atividades normais do organismo, tendo sido tal habilidade desenvolvida devido aos seus produtos: substâncias conhecidas como adipocinas, que atuam também de maneira autócrina e parácrina (ALIPOOR *et al.*, 2018).

Adipocinas são grupos de proteínas produzidos pelos adipócitos, fibroblastos e macrófagos presentes no tecido adiposo, compostas por citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento, enzimas, hormonais, fatores do complemento e proteínas da matriz, participando na homeostase da glicose, inflamação e imunidade, hemostase, balanço hídrico, biologia vascular, hematopoese, proliferação celular, angiogênese e funções neurotróficas, além de estarem envolvidas com a regulação do apetite e saciedade, distribuição de gordura, secreção e sensibilidade de insulina (BRÉMENT *et al.*, 2018; RAHIMLOU *et al.*, 2016).

Alguns estudos indicam também a associação das adipocinas com obesidade e osteoartrite (FRYE *et al.*, 2016). Foram identificadas 50 adipocinas, dentre estas as de maior importância consistem na leptina, adiponectina e resistina, porém há conhecimento da presença de outras, como a visfatina, vaspina e omentina (PUENTE *et al.*, 2008).

A leptina, a primeira adipocina a ser descoberta, é uma proteína de 167 aminoácidos codificada pelo gene *ob*, cuja principal função envolve a regulação a longo prazo da ingestão de alimentos, por meio da supressão do apetite e controle da saciedade através de interações entre o sistema nervoso autônomo e os órgãos (BREMENT *et al.*, 2018). A leptina também aumenta o gasto energético e possui um efeito no metabolismo da glicose, atuando na insulina, na inibição da produção de glicose hepática e também estimulando a captação de glicose (GERMAN *et al.*, 2010; KOCOT *et al.*, 2017). Além disso, a leptina é também considerada um fator pró-inflamatório (SAWICKA *et al.*, 2016).

Estudos em humanos comprovam que o aumento do grau de sobrepeso é significativamente associado à elevação da leptina, e que o aumento dos níveis de leptina diminui o consumo de energia, aumenta o uso de energia e resulta em diminuição dos estoques de energia ou adiposidade (LI *et al.*, 2018; MECHANICK *et al.*, 2017).

Apesar do aumento nos níveis de leptina ser capaz de reduzir a gordura corporal os indivíduos obesos apresentam maiores concentrações desse hormônio. Isso ocorre porque o organismo entra em um estado de resistência à leptina, ou seja, há grande quantidade de leptina no organismo, mas esta não consegue agir eficientemente no controle do apetite e gasto energético (MÜNZBERG *et al.*, 2005).

Aumentos nas concentrações circulantes de leptina correlacionam-se com a massa gorda em gatos, já foi demonstrada em diversos trabalhos (APPLETON *et al.*, 2000; MARTIN *et al.*, 2001; HOENIG e FERGUSON, 2002; HOENIG *et al.*, 2013; KELLER *et al.*, 2017). No entanto, independente do score corporal e da massa gordurosa, gatos com resistência insulínica têm concentrações circulantes de leptina maiores que gatos com sensibilidade normal à insulina (APPLETON *et al.*, 2002). Assim, o papel da leptina no

*Endereço para correspondência:
steffi.araujo@hotmail.com

metabolismo felino está claramente ligado à sensibilidade, à insulina e ao metabolismo da glicose (ZORAN, 2010).

A adiponectina é uma proteína de 30-kDa e 244 aminoácidos, descoberta em 1995, logo após a leptina. Esta é quase exclusivamente produzida por adipócitos maduros e ganhou grande interesse devido a sua capacidade de aumento da sensibilidade à insulina e a propriedades anti-inflamatórias (FASSHAEUER e BLÜHER, 2015).

Esta adipocina demonstrou aumentar a captação de glicose, induzir a oxidação de ácidos graxos nas células musculares e adiposas, reduzir o estímulo para a gliconeogênese hepática e a captação de ácidos graxos e a lipogênese, reduzir a apoptose e contribuir para a síntese de insulina no pâncreas (RASSBACH *et al.*, 2019). Embora sintetizados no tecido adiposo, os níveis plasmáticos de adiponectina são reduzidos em obesidade, especialmente obesidade visceral, mas também na presença de diabetes tipo 2 (DM2) e síndrome metabólica. Além disso, baixos níveis de adiponectina correlacionam-se com dislipidemia, resistência insulínica e inflamação (HOTTA *et al.*, 2000; LINDBERG *et al.*, 2017).

A adiponectina se manifesta em várias formas, com diferentes pesos moleculares, dos quais a adiponectina de alto peso molecular (HMW) tem sido sugerida como sendo a forma mais ativa em humanos (TILG e MOSCHEN, 2008). Embora a adiponectina de baixo peso molecular (LMW) e alto peso molecular tenha sido medida em cães e gatos (VERKEST *et al.*, 2011), sua função ainda não foi esclarecida nessas espécies (VERKEST e BJORNVAD, 2012). Um estudo realizado por Witzel *et al.* (2015) revelou que gatos apresentam altas porcentagem de HMW, no entanto, houve fracas correlações com a massa gorda, sugerindo a realização de mais estudos acerca do assunto. As isoformas possuem propriedades biológicas diferentes, com a principal sendo a de alto peso molecular, possuindo propriedades vasculoprotetoras e sensibilizadoras de insulina (RIZZA *et al.*, 2018). Os níveis médios e baixos de adiponectina foram relatados em estudos como sendo semelhantes entre indivíduos diabéticos e não diabéticos, mas em outras doenças suas proporções se tornam biomarcadores úteis (IWATA *et al.*, 2018).

A resistina é expressa pelos macrófagos e faz parte da família de proteínas ricas em cisteína. Sua presença é abundante nos adipócitos, no caso dos ratos, e nos monócitos e macrófagos nos humanos. Está relacionada com a obesidade e no diabetes tipo 2, sendo também relacionada com a inflamação, estimulando a expressão de citocinas pró-inflamatórias (ZAYANI *et al.*, 2017).

Citocinas pró-inflamatórias

O tecido adiposo também produz uma variedade de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 e IL-6, que foram originalmente estudados por seu papel em várias células do sistema imunológico (ZORAN, 2010). Os níveis de marcadores inflamatórios como proteína C reativa, IL-6 e TNF- α encontram-se aumentados em indivíduos obesos, enquanto a perda de peso geralmente inverte esta tendência e pode melhorar a sensibilidade à insulina (MANCO *et al.*, 2007). Níveis elevados de citocinas inflamatórias são observadas no processo da obesidade, sendo esta, caracterizada por um estado de inflamação crônica de baixo grau (TRAUHUM, 2005).

*Endereço para correspondência:
steffi.araujo@hotmail.com

Foi possível determinar, por meio de estudos pela observação do TNF- α , que a inflamação possui um papel determinante na resistência insulínica no tecido adiposo, assim também como a neutralização da inflamação desenvolveu uma melhora na sensibilidade à glicose em ratos (RAKOTOARIVELO *et al.*, 2018). Gatos obesos distribuem ácidos graxos preferencialmente no tecido muscular, resultando em maior teor lipídico nessa estrutura, e que esse aumento da deposição lipídica no tecido muscular pode estar associado à resistência à insulina e ao desenvolvimento das comorbidades da obesidade (HOENIG *et al.*, 2007). Por serem usados como um meio de associação entre obesidade e doenças mórbidas, estudos relatam que em indivíduos jovens é possível utilizar tais mediadores inflamatórios como marcadores para o diagnóstico de doenças cardiovasculares e metabólicas (LOPES *et al.*, 2018).

Hoening *et al.* (2013) relataram em seu estudo que o desenvolvimento da obesidade no gato não estava associado a alterações nas concentrações plasmáticas de citocinas inflamatórias como TNF- α , IL-1 e IL-6. Porém, evidenciaram que os níveis de TNF- α circulantes são bastante baixos na obesidade e com altos níveis de expressão no tecido adiposo, sugerindo que a resistência à insulina na obesidade está mais fortemente relacionada às concentrações locais, não circulantes de TNF- α , sendo sua expressão pelo adipócito maior em obesos em comparação aos gatos magros.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, é possível inferir a importância de se compreender as funções do tecido adiposo e as respostas inflamatórias que ocorrem na obesidade. A melhor maneira de superar o distúrbio da obesidade, que se alastra entre as populações humanas e animais, é prevenir o seu surgimento e obter o diagnóstico de forma precoce. O gato demonstra ser um bom modelo experimental para o estudo da obesidade em humanos, sendo necessários maiores avanços em pesquisas utilizando esse animal, a fim de melhor compreender essa doença e desvendar novas medidas para diminuir sua prevalência na população humana e animal.

REFERÊNCIAS

ALIPOOR, E.; HOSSEINZADEH, F.M.; ATTAR, H.M.J. Adipokines in critical illness: A review of the evidence and knowledge gaps. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v.108, p.1739-1750, 2018.

APPLETON, D.J.; RAND, J.S.; SUNVOLD, G.D. Plasma leptin concentrations in cats: Reference range, effect of weight gain and relationship with adiposity as measured by dual energy x-ray absorptiometry. *Journal of feline medicine and surgery*, v.2, p.191-199, 2000.

BRÉMENT, T.; COSSEC, C.; ROUX, C.; KNOL, A.C.; DRENO, B.; KHAMMARIX, A.; BORDEAU, P.; BRUET, V. Expression of Three Adipokines (Adiponectin, Leptin and Resistin) in Normal Canine Skin: a Pilot Study. *Journal of Comparative Pathology*, v.167, p.1-9, 2018.

*Endereço para correspondência:
steffi.araujo@hotmail.com

BURKHOLDER, W.J.; TOLL, P.W. Obesity. In: HAND, M.S.; THATCHER, C.D.; REIMILLARD, R.L.; ROUDEBUSH, P. Small animal clinical nutrition. 4^a ed., Topeka, KS: Mark Morris Institute, p.401–430, 2000.

CAWTHORN, W.P.; SCHELLER, E.L.; MACDOUGALD, O.A. Adipose tissue stem cells meet pre-adipocyte commitment: Going back to the future. *Journal of Lipid Research*, v.53, n.2, p.227–246, 2012a.

CAWTHORN, W.P.; SCHELLER, E.L.; MACDOUGALD, O.A. Adipose tissue stem cells: The great WAT hope. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, v.23, n.6, p.270–277, 2012b.

CHAMPION, T. Efeitos da obesidade e do sobrepeso sobre parâmetros cardiovasculares e respiratórios em gatos. 2011. 144p. Tese (Doutorado em Clínica Médica Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Julio De Mesquita Filho”, Jaboticabal, 2011.

CLARK, M.H.; FERGUSON, D.C.; BUNICK, D.; HOENIG, M. Molecular and histological evidence of brown adipose tissue in adult cats. *The Veterinary Journal*, v.195, p.66-72, 2013.

FASSHAUER, M.; BLÜHER, M. Adipokines in health and disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, v.36, n.7, p.461-470, 2015.

FRYE, C.W.; SHMALBERG, J.W.; WAKSHLAG, J.J. Obesity, Exercise and Orthopedic Disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v.46, n.5, p.831-841, 2016.

GERMAN, A.J. The growing problem of Obesity in Dogs and Cats. *The Journal of Nutrition*, v.136, p.1940–1946, 2006.

GERMAN, A.J.; RYAN, V.H.; GERMAN, A.C.; WOOD, I.S.; TRAYHURN, P. Obesity, its associated disorders and the role of inflammatory adipokines in companion animals. *The Veterinary Journal*, v.185, n.1, p.4-9, 2010.

HARPER, E.J.; STACK, D.M.; WATSON, T.D.G.; MOXHAM, G. Effect of feeding regimens on body weight, composition and condition score in cats following ovariectomy. *Journal of Small Animal Practice*, v.42, n.9, p.433–438, 2001.

HART, B.L.; BARRETT, R.E. Effects of castration on fighting, roaming and urine spraying in adult male cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v.163, n.3, p.290-292, 1973.

HEATH, S. Behaviour problems and welfare. In: ROCHLITZ, I. The welfare of cats. *Animal welfare*, London: Springer, v.3, p.91–118, 2005.

HOENIG, M. The cat as a model for human nutrition and disease. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, v.9, n.5, p.584-588, 2006.

HOENIG, M.; FERGUSON, D.C. Effects of neutering on hormonal concentrations and energy requirements in male and female cats. *American journal of veterinary research*, v.64, p.634-639, 2002.

*Endereço para correspondência:
steffi.araujo@hotmail.com

HOENIG, M.; THOMASETH, K.; WALDRON, M.; FERGUSON, D.C. Insulin sensitivity, fat distribution, and adipocytokine response to different diets in lean and obese cats before and after weight loss. *American Journal of Physiology-regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, v.292, n.1, p.227-234, 2007.

HOENIG, M.; PACH, N.P.; THOMASETH, K.; LE, A.; SCHAEFFER, D.; FERGUSON, D.C. Cats differ from other species in their cytokine and antioxidant enzyme response when developing obesity. *Obesity*, v.21, p.407-414, 2013.

HOTTA, K.; FUNAHASHI, T.; ARITA, Y.; TAKAHASHI, M.; MATSUDA, M.; OKAMOTO, Y.; IWAHASHI, H.; KURIYAMA, H.; OUCHI, N.; MAEDA, K.; NISHIDA, M.; KIHARA, S.; SAKAI, N.; NAKAJIMA, T.; HASEGAWA, K.; MURAGUCHI, M.; OHMOTO, Y.; NAKAMURA, T.; YAMASHITA, S.; HANAFUSA, T.; MATSUZAWA, Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v.20, n.6, p.1595-1599, 2000.

IWATA, M.; HARA, K.; KAMURA, Y.; HONOKI, H.; FUJISAKA, S.; ISHIKI, M.; YAGI, K.; FUKUSHIMA, Y.; TAKANO, A.; KATO, H.; MURUKAMI, S.; HIGUCHI, K.; KOBASHI, C.; FUKUDA, K.; KOSHIMIZU, Y.; TOBE, K. Ratio of low molecular weight serum adiponectin to the total adiponectin value is associated with type 2 diabetes through its relation to increasing insulin resistance. *Public Library of Science*, v.13, n.3, p.1-14, 2018.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. Tecido adiposo. In: *Histologia básica: texto e atlas*. 12^a ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.120-124, 2017.

KABIR, M.; STEFANOVSKI, D.; HSU, I.R.; IYER, M.; WOOLCOTT, O.O.; ZHENG, D.; CATALANO, K.J.; CHIU, J.D.; KIM, S.P.; HARRISON, L.N.; IONUT, V.; LOTTATI, M.; BERGMAN, R.N.; RICHEY, J.M. Large size cells in the visceral adipose depot predict insulin resistance in the canine model. *Obesity (Silver Spring)*, v.19, n.11, p.2121-2129, 2011.

KELLER, C.; LIESEGANG, A.; FREY, D.; WICHERT B. Metabolic response to three different diets in lean cats and cats predisposed to overweight. *BMC Veterinary Research*, v.184, n.13, p.1-10, 2017.

KIENZLE, E.; BERGER, R.; ZIEGLER, D.; UNSHELM, J. The human-animal relationship and overfeeding in cats. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, v.23, p.73-79, 2000.

KOCOT, J.; DZIEMIDOK, P.; KIELCZYKOWSKA, M.; HORDYJEWSKA, A.; SZCZESNIAK, G.; MUSIK, I. Adipokine Profile in Patients with Type 2 Diabetes Depends on Degree of Obesity. *Medical Science Monitor*, v.23, p.4995-5004, 2017.

KWOK, K.H.M.; XU, A. Heterogeneity of White Adipose Tissue. In: PATEL, V.B. *The Molecular Nutrition of Fats*. 1^a ed., Academic Press, p.271-288, 2018.

LAFLAMME, D.P. Development and validation of a body condition score system for cats: a clinical tool. *Feline Practice*, v.25, n.5, p.13-17, 1997.

LANTHIER, N.; LECLERCQ, I.A. Adipose tissues as endocrine target organs. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, v.28, p.545-558, 2014.

LI, G.; FENG, D.; QU, X.; FU, J.; WANG, Y.; LI, L.; LI, L.; HAN, L.; ESANGBEDO, I. C.; LI, M.; LI, M.; GAO, S. Role of adipokines FGF21, leptin and adiponectin in self-concept of youths with obesity. *European Neuropsychopharmacology*, v.28, n.8, p.892-902, 2018.

LINDBERG, S.; JENSEN, J.S.; BIERRE, M.; FRYTYK, J.; FLYVBIERG, A.; JEPPESEN, J.; MOGELVANG, R. Low adiponectin levels at baseline and decreasing adiponectin levels over 10 years of follow-up predict risk of the metabolic syndrome. *Diabetes metabolism*, v.43, n.2, p.134-139, 2017.

LOFTUS, J.P.; WAKSHLAG, J.J. Canine and feline obesity: a review of pathophysiology, epidemiology, and clinical management. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, v.2015, p.49-60, 2014.

LOPES, L.R.; RIBEIRO, S.M.L.T.; FIGUEIREDO, V.P.; LETE, A.L.J.; NICOLATO, R.L.C.; GOMES, J.A.E.; TALVANI, A. The overweight increases circulating inflammatory mediators commonly associated with obesity in young individuals. *Cytokine*, v.110, p.169-173, 2018.

LUGGERO-CORREIA, J.A.; AGUILA, M.B.; MANDARIM-DE-LACERDA, A.; FARIA, T.S. Effects of high-fat diet on plasma lipids, adiposity, and inflammatory markers in ovariectomized C57BL/6 mice. *Nutrition*, v.28, p.316-323, 2012.

LUND, E.M.; ARMSTRONG, P.J.; KIRK, C.A.; KLAUSNER, J.S. Prevalence and risk factors for obesity in adult cats from private US veterinary practices. *The International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, v.3, n.2, p.88-96, 2005.

MANCO, M., FERNANDEZ-REAL, J.M., EQUITANI, F., VENDRELL, J., VALERA MORA, M.E., NANNI, G., TONDOLO, V., CALVANI, M., RICART, W., CASTAGNETO, M., MINGRONE, G. Effect of massive weight loss on inflammatory adipocytokines and the innate immune system in morbidly obese women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v.92, n.2, p.483-490, 2007.

MARTIN, L.; SILIART, B.; DUMON, H.; BACKUS, R.; BOURGE, V.; NGUYEN, P. Leptin, body fat content and energy expenditure in intact and gonadectomized adult cats: a preliminary study. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, v.85, p.195-199, 2001.

MECHANICK, J.I.; ZHAO, S.; GARVEY, W.T. Leptin, An Adipokine With Central Importance in the Global Obesity Problem. *Global Heart*, v.13, n.2, p.113-127, 2018.

MÜNZBERG, H.; BJÖRNHOLM, M.; BATES, S.H.; MAYERS, M.G. Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v.62, p.642-652, 2005.

NAVARRETE, J.M.M.; REAL, J.M.F. Adipocyte Differentiation. In: SYMONDS, M.E. *Adipose Tissue Biology*. 1ª ed., New York: Springer, p.17-38, 2012.

O'CONNELL, J.; LYNCH, L.; CAWOOD, T.J.; KWASNIK, A.; NOLAN, N.; GEOGHEGAN, J.; MCCORMICK, A.; O'FARRELLY, C.; O'SHEA, D. The relationship of omental and subcutaneous adipocyte size to metabolic disease in severe obesity. *PLoS One*, v.5, n.4, p.1-9, 2010.

PARLEE, S.D.; LENTZ, S. I.; MORI, H.; MACDOUGALD, O.A. Quantifying Size and Number of Adipocytes in Adipose Tissue. *Methods in Enzymology*, v.537, p.93-122, 2014.

PINNEY, S.E. Stages of the developing adipocyte: determination and differentiation. *The Epigenome and Developmental Origins of Health and Disease*. 1ª ed., Cheryl Rosenfeld Editors, 2016. 560p.

PUENTE, A.B.; FEVE, B.; FELLAHI, S.; BASTARD, J.P. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes & Metabolism*, v.34, p.2-11, 2008.

RAHIMLOU, M.; MIRZAEI, K., KESHAVARZ, S.A.; NEZHAD, H.A. Association of circulating adipokines with metabolic dyslipidemia in obese versus non-obese individuals. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, v.10, n.1, p.60-65, 2016.

RAKOTOARIVELO, V.; LACRAZ, G.; MAYHUE, M.; BROWN, C.; ROTTEMBOURG, D.; FRADETTE, J.; ILANGUMARAN, S.; MENENDEZ, A. LANGLOIS, M.; RAMANATHAN, M.F. Inflammatory Cytokine Profiles in Visceral and Subcutaneous Adipose Tissues of Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery Reveal Lack of Correlation with Obesity or Diabetes. *Ebiomedicine*, v.30, p.237-247, 2018.

RASSBACHA, M.C.; LEITE, J.I.V.; DINIZ, M.F.H.S. Is the association between vitamin D, adiponectin, and insulin resistance present in normal weight or obese? A pilot study. *Clinical Nutrition Experimental*, v.23, p.80-88, 2019.

RIZZA, S.; CARDELLINI, M.; FARCOMENI, A.; MORABITO, P.; ROMANELLO, D.; COLA, G. D.; CANALE, M. P.; FREDERICI, M. Low Molecular Weight Adiponectin Increases the Mortality Risk in Very Old Patients. *Aging and Disease*, v.9, n.5, p.946-951, 2018.

RUSSELL, K.; SABIN, R.; HOLT, S.; BRADLEY, R.; HARPER, E.J. Influence of feeding regimen on body condition in the cat. *Journal of Small Animal Practice*, v.41, n.1, p.12-17, 2000.

SAELY, C.H.; GEIGER, K.; DREXEL, H. Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology*, v.58, p.15-23, 2012.

SAWICKA, M.; JANOWSKA, J.; CHUDEK, J. Potential beneficial effect of some adipokines positively correlated with the adipose tissue content on the cardiovascular system. *International Journal of Cardiology*, v.222, p.581-589, 2016.

SCARLETT, J.M.; DONOGHUE, S.; SAIDLA, J.; WILLS, J. Overweight cats: prevalence and risk factors. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, v.18, p.22-28, 1994.

SELL, H.; ECKEL, J. Adipose tissue inflammation: novel insight into the role of macrophages and lymphocytes. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, v.13, n.4, p.366–370, 2010.

TILG, H.; MOSCHEN, A.R. Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases. *Clinical Science*, v.114, p.275–288, 2008.

TRAYHURN, P. Adipose tissue in obesity – an inflammatory issue. *Endocrinology*, v.146, n.3, p.1003-1005, 2005.

VELDE, H.V.; JANSSENS, G.P.; ROOSTER, H.; POLIS, I.; PETERS, I.; DUCATELLE, R.; NGUYEN, P.; BUYSE, J.; ROCHUS, K.; XU, J.; VERBRUGGHE, A.; HESTA, M. The cat as a model for human obesity: insights into depot-specific inflammation associated with feline obesity. *British Journal of Nutrition*, v.110, n.7, p.1326-1335, 2013.

VERKEST, K.R.; BJORNVAD, C.R. Understanding adiponectin in dogs and cats: a work in progress. *The Veterinary Journal*, v.193, n.1, p.4-5, 2012.

VERKEST, K.R.; RAND, J.S.; FLEEMAN, L.M.; MORTON, J.M.; RICHARDS, A.A.; ROSE, F.J.; WHITEHEAD, J.P. Distinct adiponectin profiles might contribute to differences in susceptibility to type 2 diabetes in dogs and humans. *Domestic Animal Endocrinology*, v.41, n.2, p.67-73, 2011.

WITZEL, A.L.; KIRK, C.A.; KANIA, S.A.; BARTGES, J.W.; BOSTON, R.C.; MOYERS, T.; BYRD, H.; LAUTEN, S. Relationship of adiponectin and its multimers to metabolic indices in cats during weight change. *Domestic Animal Endocrinology*, v.53, p.70-77, 2015.

ZAYANI, N.; OMEZZINE, A.; BOUMAIZA, I.; ACHOUR, O.; REBHI, L.; REJEB, J.; REJEB, N.B.; ABDELAZIZ, B.; BOUSLAMA, A. Association of ADIPOQ, leptin, LEPR, and resistin polymorphisms with obesity parameters in Hammam Sousse Sahloul Heart Study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, v.31, n.6, p.1-10, 2017.

ZORAN, D.L. Obesity in Dogs and Cats: A Metabolic and Endocrine Disorder. *Veterinary clinics of North America: Small Animal Practice*, v.40, n.2, p.205–210, 2010.