

MECANISMOS INFLAMATÓRIOS DA OBESIDADE: O QUE SABEMOS EM GATOS?

(Inflammatory Mechanisms in Obesity: what is known in cats?)

Steffi Lima ARAUJO*¹; Ticiany Steffany Macário VIANA²; Marrie da Silva DUTRA²;
Glacyane Bezerra de MORAIS³; Janaina Serra Azul Monteiro EVANGELISTA³

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias (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 objetivo deste trabalho foi fornecer uma visão geral dos mecanismos inflamatórios envolvidos no processo da obesidade, com enfoque nas respostas imunes pró-inflamatórias e no papel das adipocinas nas reações inflamatórias, em humanos e animais, bem como a correlação com a espécie felina. A obesidade é considerada uma doença endócrina cada vez mais prevalente na espécie felina, causada por uma desordem nutricional de balanço energético negativo. É definida como um acúmulo excessivo de tecido adiposo que afeta negativamente a saúde do animal e está associada à diminuição da expectativa de vida, sendo que as causas que a desencadeiam são multifatoriais, sendo atreladas a diversos fatores genéticos e ambientais. O tecido adiposo é um órgão endócrino que participa ativamente do metabolismo energético e concentra fatores hormonais que são secretados pelos adipócitos, os quais modulam o metabolismo e exercem capacidade de envolver diretamente as respostas imunes inatas e adaptativas por meio da atividade dos principais tipos celulares, incluindo adipócitos e macrófagos responsáveis pela ativação e liberação de citocinas que afetam a função fisiológica normal, influenciando no desenvolvimento da inflamação crônica. A produção alterada de adipocinas na obesidade tem sido envolvida na fisiopatologia de diversos grupos de doenças e tem sido relatada sua possível contribuição para o desenvolvimento de resistência insulínica e diabetes mellitus. Apesar do incompleto entendimento dos fatores desencadeantes da inflamação no tecido adiposo de gatos, sugere-se que estejam envolvidos aspectos associados à disfunção mitocondrial, hipóxia ou, ainda, que estejam associados fatores intrínsecos do adipócito.

Palavras-chave: Inflamação, citocinas, adipócitos, resposta imune.

ABSTRACT

This study aimed to provide an overview of the inflammatory mechanisms involved in the obesity process focusing on pro-inflammatory immune responses and the role of adipokines in inflammatory reactions in animals and humans, as well as the correlation with the feline specie. Obesity is considered an increasingly prevalent endocrine disease in feline species, caused by a nutritional disorder with negative energy balance. It is defined as an excessive accumulation of adipose tissue that negatively affects the animal's health and is associated with a decrease in life expectancy and as triggering causes are multifactorial, being linked to several genetic and environmental factors. Adipose tissue is an endocrine organ that actively participates in energy metabolism and concentrates hormonal factors that are secreted by adipocytes, which modulate metabolism and exert the ability to directly involve innate and adaptive immune responses through the activity of the main cell types, including adipocytes and macrophages responsible for the activation and release of cytokines that affect normal physiological function, influencing the development of chronic inflammation. The altered production of adipokines in obesity has been implicated in the pathophysiology of several groups of diseases and their possible contribution to the development of insulin resistance and diabetes mellitus. Despite the incomplete understanding of the triggering factors of inflammation in the adipose tissue of cats, it is suggested that aspects associated with mitochondrial dysfunction, hypoxia, or even intrinsic factors of the adipocyte are involved.

Keywords: Inflammation, cytokines, adipocytes, immune responses.

Recebido: jun./2022.

Publicado: dez./2022.

INTRODUÇÃO

A obesidade é definida como o acúmulo de quantidade excessiva de tecido adiposo no corpo e pode estar relacionada ao desequilíbrio energético, ou seja, quando a quantidade de calorias consumidas excede a quantidade de calorias gastas (ZORAN, 2010). As causas que a desencadeiam são multifatoriais, atreladas a diversos fatores genéticos e ambientais. Em gatos, a obesidade é o principal fator de risco para o desenvolvimento de resistência insulínica e diabetes mellitus (DM) tipo 2 (RAND *et al.*, 2009).

O tecido adiposo, já considerado um depósito de armazenamento inerte, foi reconhecido como um órgão endócrino que participa ativamente do metabolismo energético (KERSHAW e FLIER, 2004). Além disso, está cada vez mais claro que o tecido adiposo desempenha um importante papel tanto na imunidade inata quanto na adaptativa, apresentando dois principais tipos celulares, adipócitos e macrófagos, responsáveis pela produção de múltiplas citocinas e pela ativação do sistema imune (TIZARD, 2014).

Os hormônios e os fatores secretados pelo tecido adiposo são coletivamente conhecidos como adipocinas. Essas são essenciais para a função fisiológica normal e são importantes na regulação de diversos processos biológicos, incluindo equilíbrio energético, metabolismo de glicose e lipídios, inflamação, função imunológica (RADIN *et al.*, 2009), regulação do apetite e saciedade, distribuição de gordura, secreção e sensibilidade de insulina, gasto energético, função endotelial, inflamação, pressão arterial e homeostase (BLÜHER, 2013; BLÜHER, 2015). As mais conhecidas e estudadas adipocinas são leptina, adiponectina, resistina, e citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, TNF- α e IFN γ (ZORAN, 2010).

Tais citocinas pró-inflamatórias, contribuem para um estado inflamatório crônico induzido pela obesidade. Trata-se de uma resposta inflamatória crônica de baixo grau iniciada pelo excesso de nutrientes nas células metabólicas. A sinalização inflamatória conduzida pela célula metabólica eventualmente causa ativação de células imunes especializadas e leva à uma resposta inflamatória persistente dentro do tecido adiposo (GREGOR e HOTAMISLIGIL, 2011).

Entende-se que o estado inflamatório induzido pela obesidade é distinto e está fora do modelo da inflamação clássica, pois várias vias de sinalização são ativadas nas células metabólicas (GREGOR e HOTAMISLIGIL, 2011). A primeira descoberta de inflamação em tecidos obesos revelou níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , nos adipócitos de camundongos obesos em comparação com controles magros (HOTAMISLIGIL *et al.*, 1995) e concretizou que há diferenças inflamatórias entre animais obesos e magros, bem como em humanos, e que o tecido adiposo não é o único tecido que secreta citocinas durante a obesidade, o que gera um estado inflamatório em animais obesos e em humanos (GREGOR e HOTAMISLIGIL, 2011).

Apesar das semelhanças fisiológicas nos mecanismos envolvidos na obesidade entre os humanos e os gatos, faltam estudos que comprovem o estado inflamatório em gatos obesos. Assim, esta revisão tem como objetivo fornecer uma visão geral dos mecanismos inflamatórios envolvidos no processo da obesidade, com enfoque nas respostas imunes pró-inflamatórias e no papel das adipocinas nas reações inflamatórias. Para isso, são relatadas as evidências em humanos e animais de laboratório e a correlação dos achados com a espécie felina.

Recebido: jun./202.

Publicado: dez./2022.

DESENVOLVIMENTO

Disfunção do tecido adiposo induzida por obesidade

O tecido adiposo é um tipo especial de conjuntivo no qual se observa predominância de adipócitos. É importante ressaltar que além de adipócitos, correspondente a 50% da população celular total, o tecido adiposo também inclui pré-adipócitos, células-tronco mesenquimais, células endoteliais, pericitos, macrófagos e células nervosas (RADIN *et al.*, 2009).

A adipogênese é um processo pelo qual as células mesenquimais originam os pré-adipócitos e estes se diferenciam em tecido adiposo unilocular ou multilocular. Ao nível molecular, ocorre a ligação do hormônio insulina ao receptor do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), no pré-adipócito, estimulando a lipase lipoprotéica a transferir gordura do sangue para a formação do adipócito. (KIERSZENBAUM, 2008).

No processo da obesidade, as células-tronco mesenquimais e os pré-adipócitos são recrutados quando os adipócitos existentes atingem nível crítico de hipertrofia, resultando em hiperplasia do tecido adiposo (FISCHER-POSOVASZKY *et al.*, 2007). Sugere-se que o aumento da quantidade de tecido adiposo resulta numa incapacidade deste em realizar seu papel metabólico adequadamente, iniciando no nível molecular até atingir consequências sistêmicas. Uma das alterações mais reconhecidas causadas pelo excesso de tecido adiposo é a resistência insulínica ou uma diminuição da resposta celular à uma dada concentração plasmática de insulina (CLARK e HOENIG, 2016).

Tendo em vista o tamanho das células adiposas ser um fator crítico para a função dessas células, adipócitos hipertrofiados são menos sensíveis aos efeitos metabólicos da insulina e apresentam uma maior taxa de lipólise do que adipócitos normais (FARNIER *et al.*, 2003). Gatos obesos apresentam menor concentração de IGF-1 circulante e, quando submetidos à perda de peso, apresentam aumento desses níveis (TVARIJONAVICIUTE *et al.*, 2012), sugerindo uma melhora no metabolismo da glicose.

As adipocinas, hormônios e fatores produzidos pelo tecido adiposo, atuam na regulação do apetite, nas funções inflamatórias e imunológicas, no metabolismo de glicose e lipídios, na homeostase cardiovascular e reprodução, entre outras importantes funções biológicas e fisiológicas (UNAMUNO *et al.*, 2018). É amplamente aceito que, a obesidade sustentada e a inflamação crônica e não resolvida, estão associadas a um desequilíbrio de mecanismos homeostáticos, levando à disfuncionalidade do tecido adiposo, caracterizada por secreção alterada de adipocinas com uma regulação positiva especial na expressão de citocinas pró-inflamatórias (VIRTUE e VIDAL-PUIG, 2010; PELLEGRINELLI *et al.*, 2016).

Em gatos, também já foi relatada a desregulação da secreção de adipocinas em obesos e sua possível contribuição para o desenvolvimento de resistência insulínica e DM (TAKASHIMA *et al.*, 2016; ZAPATA *et al.*, 2017).

A presença de macrófagos e monócitos no tecido adiposo também contribui para o processo da obesidade, pois esses são fontes de citocinas pró-inflamatórias, pró-coagulantes e de fase aguda, e seus níveis de atividade aumentam com a hipertrofia dos adipócitos (LAFONTAN, 2005). Foi proposto por Hotamisligil *et al.* (1995) a existência de um estado de inflamação no tecido adiposo pela produção de TNF- α pelo tecido adiposo branco (TAB). Apesar disso, um trabalho realizado por Hoenig *et al.* (2013) mostrou que, nos gatos, o

Recebido: jun./2022.

Publicado: dez./2022.

desenvolvimento da obesidade não leva às mesmas alterações nos marcadores e atividade inflamatória circulante de enzimas antioxidantes que é visto em outras espécies, no entanto, poucos estudos foram realizados para elucidar essa afirmativa.

A fim de explicar o desenvolvimento da inflamação no tecido adiposo que ocorre na obesidade, diferentes teorias têm sido propostas. A inflamação do tecido adiposo na obesidade foi relacionada à hipóxia dos adipócitos em um estudo com camundongos obesos, sendo associada com aumento na expressão de genes inflamatórios e com a redução na secreção de adiponectina (YE *et al.*, 2007).

Para Woo *et al.* (2019), a disfunção mitocondrial pode ser o mecanismo primário que desencadeia a inflamação do tecido adiposo, bem como a resistência insulínica. A disfunção mitocondrial e a diminuição da oxidação dos ácidos graxos nos adipócitos causam maior acúmulo de triglicerídeos cursando com hipertrofia de adipócitos e hipóxia. Outros autores sugerem que exista a possibilidade de que alterações intrínsecas nos adipócitos sejam responsáveis pela morte celular, desencadeando respostas inflamatórias no tecido adiposo (LARKEY e OLEFSK, 2016).

O papel das adipocinas nas respostas inflamatórias

Os hormônios e fatores secretados pelo tecido adiposo são coletivamente conhecidos como adipocinas e são essenciais para a função fisiológica normal, sendo importantes na regulação de diversos processos biológicos, incluindo equilíbrio energético, metabolismo de glicose e lipídios, inflamação, função imunológica, entre outras funções (RADIN *et al.*, 2009). Além das adipocinas, os adipócitos produzem proteínas para transporte lipídico e componentes de cascatas inflamatórias e de coagulação (CLARK e HOENIG, 2016).

Adiponectina é uma adipocina produzida exclusivamente pelos adipócitos, que está envolvida com diferentes funções metabólicas (LAFLAMME, 2012) e ações anti-inflamatórias (KERSHAW e FLIER, 2004). Seu papel anti-inflamatório se dá via inibição da atividade de macrófagos, proteína C-reativa e produção e ação do TNF- α (KERSHAW e FLIER, 2004). Embora sintetizados no tecido adiposo, os níveis plasmáticos de adiponectina são reduzidos em obesidade, especialmente na 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.*, 2016). Baixas concentrações plasmáticas de adiponectina já foram observadas em gatos com obesidade clínica (MURANAKA *et al.*, 2011; HOENIG *et al.*, 2013; ZAPATA *et al.*, 2017) e obesidade induzida experimentalmente (TAN *et al.*, 2011).

Sugere-se que a secreção defeituosa de adiponectina na obesidade é causada pelo aumento da inibição do feedback pelas citocinas inflamatórias como TNF- α e IL-6, que aumentam com a gordura corporal (GARAULET *et al.*, 2007). Além disso, na obesidade, é provável que diminua a expressão de receptores de adiponectina nos músculos e fígado, levando à resistência à adiponectina, que é altamente relacionada à resistência à insulina (KADOWAKI e YAMAUCHI, 2005). Em animais magros, a adiponectina reduz a produção de IL-8, IFN- γ , IL-6 e TNF- α , enquanto aumenta a produção de IL-1RA e IL-10 (TIZARD, 2014).

A leptina é uma proteína de 16 KDa que atua como um fator de sinalização entre o tecido adiposo e o sistema nervoso central, onde através da sua ligação a receptores no

Recebido: jun./2022.

Publicado: dez./2022.

hipotálamo faz a regulação do apetite, do gasto energético e, conseqüentemente, da massa corporal (PRADO *et al.*, 2009; TIZARD, 2014). A leptina atua como uma citocina inflamatória de fase aguda como interleucina (IL)-1, IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF)- α , e é necessária para a fagocitose de bactérias por células nucleadas polimórficas (CORTESE *et al.*, 2019). Vários estudos evidenciaram o envolvimento da leptina na ativação de macrófagos (GRUEN *et al.*, 2007) e em seu recrutamento no tecido adiposo (DIB *et al.*, 2014). A leptina promove atividade pró-inflamatória por monócitos e promove sua produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) (CONDE *et al.*, 2010).

Em circunstâncias fisiológicas, a leptina realiza a homeostase energética durante o jejum e a realimentação (CLARK e HOENIG, 2016). A quantidade de leptina no sangue é proporcional à quantidade de gordura no corpo. 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 no gasto energético (MÜNZBERG *et al.*, 2005).

Inversamente, a restrição calórica e a perda de peso levam à perda de adipócitos, o que causa a queda dos níveis de leptina e o aumento do apetite (TIZARD, 2014), o que demonstra sua função no controle central do apetite e no gasto energético (KERSHAW e FLIER, 2004). Aumentos nas concentrações circulantes de leptina que correlacionam-se com a massa gorda em gatos já foram demonstrados em diversos trabalhos. (APPLETON *et al.*, 2000; MARTIN *et al.*, 2001; HOENIG e FERGUSON, 2002; HOENIG, 2013; KELLER *et al.*, 2017). O papel da leptina no metabolismo felino está claramente ligado à sensibilidade à insulina e ao metabolismo da glicose (ZORAN, 2010). Na obesidade em gatos, observa-se a resistência dos efeitos da leptina (SILVA, 2019).

O aumento de IL-6 por macrófagos ativados associados ao tecido adiposo promove respostas mediadas por Th17 que liberam múltiplas citocinas pró-inflamatórias, que podem diminuir a sensibilidade de outras células à insulina e geram estado inflamatório. Em animais obesos, a generalizada ativação clássica de macrófagos, devido a altos níveis de leptina, predispõe a doenças inflamatórias, como aterosclerose, artrite e autoimunidade, bem como a câncer. Em animais magros, cujos níveis de leptina são baixos, a ativação de macrófagos é suprimida, as respostas inflamatórias são reduzidas e há um desvio do padrão de respostas de Th1 para Th2 (TIZARD, 2014) (Fig. 01).

A disfunção mitocondrial foi observada nos adipócitos de humanos e animais obesos, estando relacionada à resistência insulínica, à inflamação do tecido adiposo e/ou à lipodistrofia (WOO *et al.*, 2019). Essa disfunção faz com que os adipócitos venham a produzir maior quantidade de espécies reativas de oxigênio (EROs) e tenham, como consequência, uma diminuição na expressão de receptores de glicose (GLUT4) e na secreção de adiponectina. Quanto maior a extensão da disfunção mitocondrial menor a sensibilidade insulínica gerando um comprometimento no metabolismo da glicose ocasionado pela redução da sinalização insulínica, downregulation na expressão de GLUT4 e diminuição na secreção de adiponectina, afetando outros tecidos (WANG *et al.*, 2013).

A adiponectina realiza ativação da proteína quinase AMP em diferentes tecidos, bem como em macrófagos (KIM *et al.*, 2017). Adipócitos com disfunção mitocondrial reduzem a secreção de adiponectina o que poderia gerar um aumento da inflamação no tecido adiposo devido à redução na polarização de macrófagos M2, que possuem atividade anti-inflamatória (WOO *et al.*, 2019).

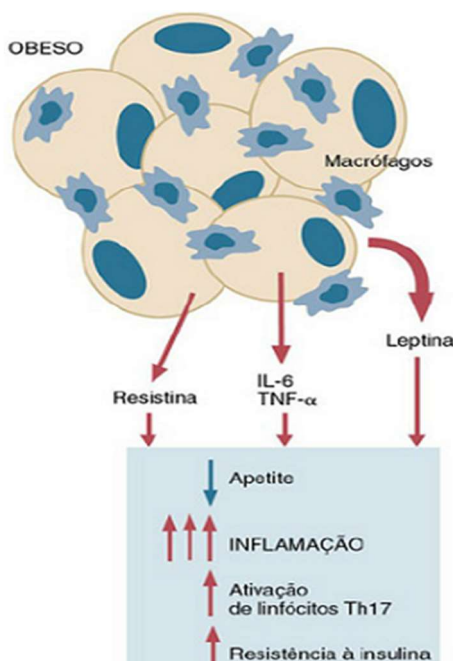


Figura 01: Macrófagos ativados associados aos níveis elevados de leptina gera citocinas pró-inflamatórias causando aumento da inflamação. (Fonte: Adaptado de TIZARD, 2014)

Citocinas pró-inflamatórias

As citocinas são um grupo complexo de moléculas capazes de desencadear efeitos diferenciais nas células, dependendo de fatores como tipo de célula, tempo e contexto de sua expressão, sendo classificadas comumente de acordo com suas ações inflamatórias (FORBES e COOPER, 2013). Os padrões de secreção mudam com a obesidade, o que influencia várias vias metabólicas, incluindo a sensibilidade à insulina (BJORNVAD e HOELMKJAER, 2014).

TNF- α é uma das mais importantes adipocinas inflamatórias, sintetizada tanto pelos adipócitos quanto pelos macrófagos, mastócitos, fibroblastos e células neuronais (ARMSTRON e LUSBY, 2011). Essa citocina tem funções imunológicas e exerce atividade pró-inflamatória que pode inibir a proliferação de células tumorais e promover apoptose celular (PRADO *et al.*, 2009). Em condições fisiológicas no tecido adiposo, essa citocina inibe a lipogênese pela inibição da expressão da lipase de lipoproteína (LLP), enzima responsável por hidrolisar triglicerídios das lipoproteínas para liberar ácidos graxos para o adipócito, e estimula a lipólise. Além disso, exerce controle sobre a multiplicação de adipócitos, particularmente na hiperplasia ocorrida na obesidade. Correlaciona-se, também, com o acúmulo de gordura no organismo, estando aumentado em animais obesos (HOENIG, 2011). O aumento do TNF- α em decorrência da obesidade promove a fosforilação em

Recebido: jun./2022.

Publicado: dez./2022.

resíduos de serina do substrato do receptor de insulina (IRS) e prejudica a fosforilação da tirosina, levando à resistência à insulina nos tecidos adiposos, músculos e fígado (AHMED *et al.*, 2021).

Cães obesos possuem aumento nos níveis plasmáticos de TNF- α , proteína C-reativa, insulina, relação insulina/glicose e, quando submetidos à perda de peso, os níveis desses metabólitos diminuem, bem como os processos inflamatórios (GERMAN *et al.*, 2009). Em gatos, ocorre um aumento nos valores de IL-6 produzida pelo tecido adiposo, inclusive através da indução promovida pelo TNF- α (PRADO *et al.*, 2009). O TNF- α age no tecido adiposo inibindo a sua diferenciação e reduzindo a sua capacidade de armazenamento de lipídios. Essa condição em obesos pode agravar a hiperlipidemia e a lipotoxicidade nos demais órgãos (RADIN *et al.*, 2009).

Um recente trabalho estudou o efeito de diferentes ácidos graxos na secreção de adiponectina, IL-6 e TNF- α no tecido adiposo subcutâneo e visceral de gatos saudáveis e demonstrou maior secreção de IL-6 no tecido visceral quando comparado ao tecido subcutâneo, apontando um efeito estimulador do ácido araquidônico tanto à secreção de IL-6 quanto de TNF- α (MAZAKI-TOV *et al.*, 2019).

A IL-1 é uma citocina que é liberada principalmente pelas células imunes, mas também é secretada por monócitos, macrófagos, adipócitos e outras células residentes em locais de complicações diabéticas. Um dos primeiros papéis descobertos para essa citocina é o recrutamento e ativação de outros leucócitos, aumentando a expressão de moléculas de adesão. A liberação de IL-1 também tem uma série de outros efeitos nas células, incluindo a secreção de prostaglandinas que afetam a permeabilidade vascular por meio de alterações na hemodinâmica local, que também podem ser relevantes para células em locais de complicações diabéticas. De fato, na neuropatia diabética, a IL-1 foi postulada como contribuindo para danos nos nervos e falha na comunicação entre as células de Schwann e axônios durante os estágios iniciais da neuropatia diabética (FORBES e COOPER, 2013).

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória e um importante mediador de proliferação celular, permeabilidade celular endotelial e superprodução de matriz. O tecido adiposo branco é a fonte de grandes quantidades de adipocinas, como IL-6 e TNF alfa, em pacientes diabéticos (FORBES e COOPER, 2013). Essa citocina inflamatória é uma das mais importantes, pois apresenta aumento da sua expressão em indivíduos obesos e está envolvida no equilíbrio metabólico e metabolismo da glicose em humanos. A quantidade e tempo de secreção parecem interferir no benefício ou malefício dessa citocina sobre o metabolismo de glicose e a ação da insulina (CAO, 2014).

Na obesidade, há secreção crônica de IL-6 pelos adipócitos, podendo causar aumento da secreção hepática de triglicérides e inibição da sinalização de insulina nos hepatócitos, predispondo humanos ao desenvolvimento da DM tipo 2 (ZORAN, 2010). Herndon e colaboradores (2014) observaram que gatos hiperglicêmicos e obesos têm um aumento significativo na expressão da interleucina 1 (IL-1 β) e 4-hidroxinonenal (4-HNE) no tecido pancreático, marcadores de inflamação e de modificação oxidativa respectivamente, e que tais alterações ocorrem logo em estágios iniciais da obesidade.

Outra citocina circulante é a proteína C reativa (PCR), proteína circulante liberada pelo fígado em resposta à inflamação. Essa citocina é um receptor de reconhecimento de padrões, cujo papel fisiológico é ativar o sistema complemento (FORBES e COOPER 2013).

Recebido: jun./202.

Publicado: dez./2022.

O excesso de adiposidade está associado ao nível aumentado do marcador pró-inflamatório, a proteína C reativa (PCR), no sangue. Níveis aumentados de PCR e seu indutor interleucina-6 (IL-6), são preditivos do desenvolvimento de diabetes tipo 2 em várias populações. Além disso, a perda de peso leva a reduções nos níveis de proteínas pró-inflamatórias, incluindo PCR e IL-6 (VISSER *et al.*, 1999; PRADHAN *et al.*, 2001).

Mecanismos inflamatórios induzidos pela obesidade

Evidências genéticas, bioquímicas e clínicas demonstram que a inflamação é um fator etiopatogênico chave no desenvolvimento de alterações metabólicas, incluindo obesidade, resistência à insulina, diabetes tipo 2 e aterosclerose. Muitos mecanismos moleculares que atuam dentro dos adipócitos têm sido sugeridos como possíveis reguladores da inflamação do tecido adiposo, incluindo estresse do retículo endoplasmático, hipóxia e senescência celular (KAWAI *et al.*, 20201).

Coletivamente, esse conjunto de condições metabólicas e patológicas associadas resultantes da supernutrição é chamado de "síndrome metabólica" sendo a principal causa de morte em todo o mundo e a maior ameaça à saúde global em humanos (BAKERS *et al.*, 2011; SOLINAS e KARIN, 2010).

No hipotálamo, estudos têm mostrado que o consumo de alimentos ricos em gorduras saturadas induz à expressão de proteínas de resposta inflamatória. A sinalização pró-inflamatória local (particularmente a ação de citocinas como TNF- α , IL-1 β e IL-6) promove um aumento da expressão neuronal da SOCS-3, proteína que participa de mecanismos intracelulares de inibição de sinais anorexigênicos (VELLOSO, 2006). De acordo com DE SOUZA *et al.* (2005), as consequências locais (hipotalâmicas) da ingestão de dieta rica em lipídeos não se resumem à estimulação da proteína SOCS-3. Na verdade, o fenômeno pró-inflamatório no hipotálamo ativa as vias de sinalização inflamatórias da JNK e NF-kappa B em neurônios do núcleo arqueado e do hipotálamo lateral (KOHN *et al.*, 2005).

No tecido adiposo de animais obesos, a inflamação apresenta níveis elevados de uma série de citocinas inflamatórias em comparação a animais magros, como TNF- α , interleucina (IL) -6, IL-1 β , CCL2 e outros. Embora predominante, o tecido adiposo não é o único local de expressão dessas citocinas na obesidade, estando envolvidos o fígado, o pâncreas, o cérebro e o músculo, os quais experimentam um aumento na exposição inflamatória no estado obeso. Porém, a expressão de citocinas inflamatórias nos tecidos obesos é significativa, geralmente modesta ou local, quando comparada com a de uma infecção, trauma ou resposta imune aguda (GREGOR e HOTAMISLIGIL, 2011).

Uma característica importante do estado inflamatório causado pela obesidade é o aumento da infiltração de macrófagos, mastócitos e células T natural killer (NKT) no tecido adiposo em comparação ao tecido magro, que contribuem para o aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, fisiopatologia metabólica e geração de estado inflamatório crônico (LIU *et al.*, 2009; OHMURA *et al.*, 2010). A proporção de células T CD8 + para CD4 + aumenta à medida em que os animais se tornam obesos, e as células T reguladoras imunossupressoras (Tregs) diminuem, criando um ambiente favorável à ativação imune. Dessa forma, sabe-se que vários tipos de células do sistema imunológico estão envolvidas na resposta à sobrecarga metabólica da obesidade, principalmente no tecido adiposo (GREGOR

e HOTAMISLIGIL, 2011). Um estudo, realizado por O’Leary *et al.* (2017), sugere que gatos com DM2 apresentam alterações inflamatórias em monócitos, semelhantes a humanos.

Os adipócitos e macrófagos compartilham muitas vias e módulos de sinalização (HOTAMISLIGIL e ERBAY, 2008), incluindo receptores de reconhecimento padrão, como receptores Toll-like (TLRs), que induzem imunidade e inflamação em resposta a produtos associados a patógenos (MEDZHITOV, 2008; BARTON, 2008) (Fig. 02). Notavelmente, a família TLR receptores, como TLR2 e TLR4, os quais reconhecem as lipoproteínas e lipopolissacarídeos nas paredes bacterianas, também podem detectar sinais nutricionais, como presença de ácidos graxos (SOLINAS e KARIN,2010; KAWAI e AKIRA, 2007). Reciprocamente, vias de sinalização que são tradicionalmente associadas ao metabolismo podem afetar as respostas imunológicas (Fig. 02). Hormônios metabólicos, como leptina e adiponectina, também regulam as funções imunológicas (HOTAMISLIGIL e ERBAY, 2008; LAGO *et al.*, 2008) e a detecção de receptores nucleares de lipídeos, como o proliferador de peroxissoma receptor ativado (PPAR) (HOTAMISLIGIL e ERBAY, 2008).

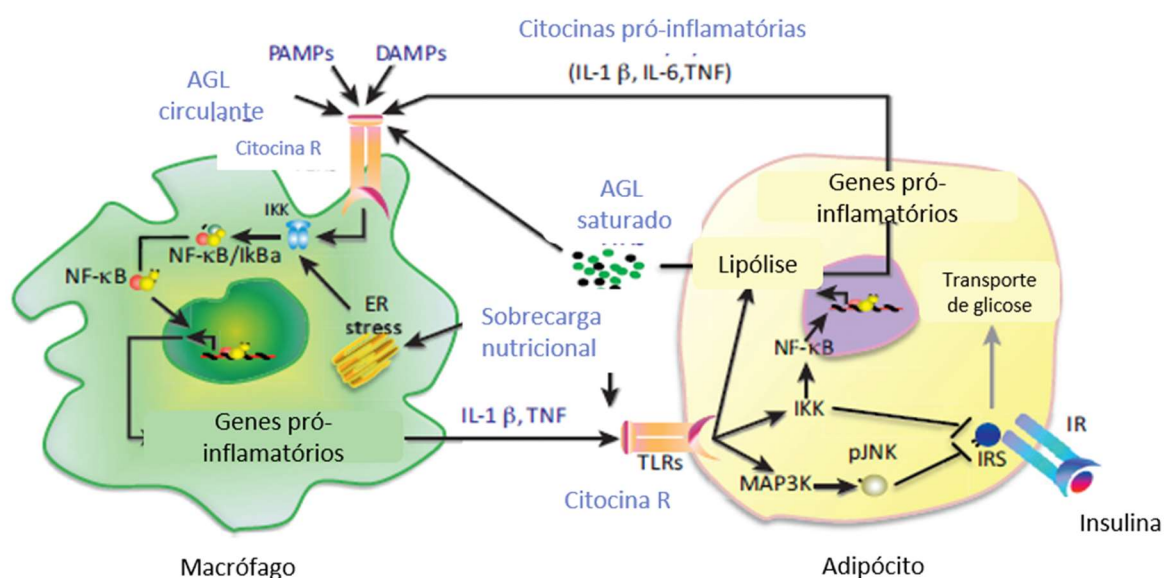


Fig.02: Mecanismos inflamatórios no tecido adiposo associado às doenças metabólicas.

(Fonte: Adaptado de TORNATORE *et al.*, 2011).

Citocinas pró-inflamatórias como TNF- α estimulam a sinalização de fator nuclear- κ B (NF- κ B)–I κ B quinase (IKK) caminho para mediar os sinais pró-inflamatórios por meio controle da expressão gênica. No citoplasma, NF - κ B é sequestrado pelo inibidor de κ B (I κ B) para prevenir a translocação nuclear. A ativação de IKK estimula a fosforilação de I κ B e liberação de NF- κ B, que então se transloca para o núcleo, onde se liga aos promotores de genes pró-inflamatórios e inicia a transcrição que resulta na produção de novos fatores pró-inflamatórios, perpetuando a inflamação local (BACKERS *et al.*, 2011; TORNATORE *et al.*, 2012). Mais recentemente, foi relatado que os ácidos graxos livres (AGL) estimulam mais diretamente o TLR4 e iniciam a expressão gênica dependente de TLR4 de vias metabólicas de lipídios e de composição lipídica da membrana que promovem a cascata inflamatória (LANCASTER *et al.*, 2018).

Recebido: jun./2022.

Publicado: dez./2022.

A via de sinalização da JNK (c-jun N-terminal quinase) também induz efeitos pró-inflamatórios. A ativação e fosforilação de JNK levam à uma cascata de fosforilação e ligação do heterodímero c-Jun-c-Fos aos genes-alvo. Esses heterodímeros se ligam às sequências promotoras para iniciar a transcrição dos genes pró-inflamatórios (LACKEY e OLEFSKY, 2016). A atividade de JNK é aumentada em tecidos responsivos à insulina (fígado, músculo e tecido adiposo) tanto em camundongos alimentados com dieta rica em gordura quanto em camundongos ob/ob com deficiência de leptina (HIROSUMI *et al.*, 2002).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A obesidade é um distúrbio complexo, de causas multifatoriais que afeta a saúde, comprometendo a homeostase do organismo. No desenvolvimento da obesidade, ocorre um desequilíbrio das adipocinas com aumento significativo das citocinas pró-inflamatórias, que desencadeiam um estado inflamatório crônico. Apesar disso, ainda não foram completamente compreendidos os fatores desencadeantes da inflamação no tecido adiposo, todavia, sugere-se que estejam envolvidos aspectos associados à disfunção mitocondrial, hipóxia ou, ainda, que estejam associados fatores intrínsecos do adipócito. Estudos adicionais são necessários a fim de elucidar os mecanismos moleculares que envolvem a inflamação na obesidade em gatos.

REFERÊNCIAS

- AHMED, B.; SULTANA, R.; GREENE, M.W. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v.137, n.1, p.1-13, 2021.
- 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, n.4, p.191-199, 2000.
- ARMSTRONG, P.J.; LUSBY, A.L. Clinical importance of canine and feline obesity. In: TOWELL, T.L. *Practical Weight Management in Dogs and Cats*. 1^a ed., New Jersey: Wiley-Blackwell, p.3-21, 2011.
- BAKERS, R.G.; HAYDEN, M.S.; GHOSH, S. NF-KB Inflammation and metabolic disease. *Cell Metabolism*, v.13, n.1, p.11-22, 2011.
- BARTON, G.M. A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. *Journal of Clinical Investigation*, v.118, n.2, p.413-420, 2008.
- BJORNVAD, C.; HOELMKJAER, K.M. Management of obesity in cats. *Veterinary Medicine: Research and Reports*, v.97, n.1, p.97-107, 2014.
- BLÜHER, M. Importance of adipokines in glucose homeostasis. *Diabetes Management journal*, v.3, n.5, p.389-400, 2013.

BLÜHER, M.; MANTZOROS, C.S. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st Century. *Metabolism*, v.64, n.1, p.131-145, 2015.

CAO, H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *The Journal of Endocrinology*, v.220, n.2, p.47-59, 2014.

CLARK, M.; HOENIG, M. Metabolic effects of obesity and its interaction with endocrine diseases. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v.46, n.5, p.797-815, 2016.

CONDE, J.; SCOTECE, M.; GÓMEZ, R.; GÓMEZ-REINO, J.J.; LAGO, F.; GUALILLO, O. At the crossroad between immunity and metabolism: Focus on leptin. *Expert Review of Clinical Immunology*, v.6, n.5, p.801-808, 2010.

CORTESE, L.; TERRAZZANO, G.; PELAGALLI, A. Leptin and immunological profile in obesity and its associated diseases in dogs. *International Journal of Molecular Science*, v.20, n.10, p.2392-2411, 2019.

DE SOUZA, C.T.; ARAUJO, E.P.; BORDIN, S.; ASHIMINE, R.; ZOLLNER, R.L.; BOSCHERO, A.C.; SAAD, M.J.A.; VELLOSO, L.A. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology*, v.146, n.10, p.4192-4199, 2005.

DIB, L.H.; ORTEGA, M.T.; FLEMING, S.D.; CHAPES, S.K.; MELGAREJO, T. Bone marrow leptin signaling mediates obesity-associated adipose tissue inflammation in male mice. *Endocrinology*, v.155, n.1, p.40-46, 2014.

FARNIER, C.; KRIEF, S.; BLACHE, M.; DIOT-DUPUY, F.; MORY, G.; FERRE, P.; BAZIN R. Adipocyte functions are modulated by cell size change: potential involvement of an integrin/ERK signalling pathway. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, v.27, n.10, p.1178-1186, 2003.

FISCHER-POSOVASZKY, P.; WABISTSCH, M.; HOCHBERG, Z. Endocrinology of adipose tissue- an update. *Hormone and Metabolic Research*, v.39, n.5, p.314-321, 2007.

FORBES, J.M.; COOPER, M.E. Mechanisms of diabetic complications. *Physiological Reviews*, v.93, n.1, p.137-188, 2013.

GARAULET, M.; HERNANDEZ-MORANTE, J.J.; DE HEREDIA, F.P.; TÉBAR, J.B. Adiponectin, the controversial hormone. *Public Health Nutrition*, v.13, n.10, p.1145-1150, 2007.

GERMAN, A.J.; HERVERA, M.; HUNTER, L.; HOLDEN, S.L.; MORRIS, P.J.; BIOURGE, V.; TRAYHUM, P. Improvement in insulin resistance and reduction in plasma inflammatory adipokines after weight loss in obese dogs. *Domestic Animal Endocrinology*, v.37, n.4, p.214-226, 2009.

GRANT, R.W.; BOLLER, B.M.V.; RIDGE, T.K.; GRAVES, T.K.; SWANSON, K.S. Adipose tissue transcriptome changes during obesity development in female dogs. *Physiology Genomics*, v.43, n.6, p.295-307, 2011.

Recebido: jun./2022.

Publicado: dez./2022.

GREGOR, F.M.; HOTAMISLIGIL, G.S. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual Review of Immunology*, v.29, p.415-445, 2011.

GRUEN, M.L.; HAO, M.; PISTON, D.W.; HASTY, A.H. Leptin requires canonical migratory signaling pathways for induction of monocyte and macrophage chemotaxis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, v.293, n.5, p.1481-1488, 2007.

HERNDON, A.M.; BRESHEARS, M.A.; MCFARLANE, D. Oxidative modification, inflammation and amyloid in the normal and diabetic cat pancreas. *Journal of Comparative Pathology*, v.151, n.4, p.352-362, 2014.

HIROSUMI, J.; TUNCMAN, G.; CHANG, L.; GÖRGÜN, C.Z.K.; UYSAL, T.; MAEDA, K.; KARIN, M.; HOTAMISLIGIL, G.S. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*, v.420, n.6913, p.333-336, 2002.

HOENIG, M. Nutrição na saúde e na doença: Metabolismo, Dieta e Obesidade. In: AUGUST, J.R. *Medicina Interna de Felinos*. 6ª ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. 928p.

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.63, n.5, p.634-639, 2002.

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, n.9, p.407-414, 2013.

HOTAMISLIGIL, G.S.; ARNER, P.; CARO, J.F.; ATKINSON, R.L.; SPIEGELMAN, B.M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, v.95, n.5, p.2409-2415, 1995.

HOTAMISLIGIL, G.S.; ERBAY, E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nature Reviews Immunology*, v.8, n.12, p.923-934, 2008.

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.; MURUGUCHI, 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.

KACZOROWSKI, D.C.; DINGER, M.E.; MEIKLE, P.J.; BOND, P.J.; FEBBRAIO, M.A. Evidence that TLR4 is not a receptor for saturated fatty acids but mediates lipid-induced inflammation by reprogramming macro-phage metabolism. *Cell Metabolism*, v.27, n.5, p.1096-1110, 2018.

KADOWAKI, T.; YAMAUCHI, T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews*, v.26, n.3, p.439-451, 2005.

KAWAI, T.; AKIRA, S. TLR signaling. *Seminars in Immunology*, v.19, n.1, p.24-32, 2007.

KAWAI, T.; AUTIERI, M.V.; SCALIA, R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *American Journal of Physiology*, v.320, n.3, p.375-391, 2021.

Recebido: jun./2022.

Publicado: dez./2022.

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.

KERSHAW, E.E.; FLIER, J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v.89, n.6, p.2548–2556, 2004.

KIERSZENBAUM, A.L. Sistema tegumentar. In: KIERSZENBAUM, A.L.; TRES, L.T. *Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia*. 2ªed., Rio de Janeiro: Elsevier, cap.11, p.329-354, 2008.

KIM, M.J.; KIM, E.H.; PUN, N.T.; CHANG, J.H.; KIM, J.A.; JEONG, J.H.; CHOI, D.Y.; KIM, S.H.; PARK, P.H. Globular adiponectin inhibits lipopolysaccharide-primed inflammasomes activation in macrophages via autophagy induction: the critical role of AMPK signaling. *International Journal of Molecular Science*, v.18, n.6, p.1275, 2017.

KOHN, L.D.; WALLACE, B.; SCHWARTZ, F.; MCCALL, K. Is type 2 diabetes an autoimmune-inflammatory disorder of the innate immune system? *Endocrinology*, v.146, n.10, p.4189-4191, 2005.

LAFLAMME, D. P. Companion animals symposium: obesity in dogs and cats: what is wrong with being fat? *Journal of Animal Science*, v. 90, n.5, p. 1653–1662, 2012.

LAFONTAN M. Fat cells: afferent and efferent messages define new approaches to treat obesity. *Annual Review of Pharmacology*, v.45, n.1, p.119-146, 2005.

LAGO, R.; GÓMEZ, R.; LAGO, F.; GÓMEZ-REINO, J.; GUALILLO, O. Leptin beyond body weight regulation – current concepts concerning its role in immune function and inflammation. *Cell Immunology*, v.252, n.1-2, p.139–145, 2008.

LANCASTER, G.I.; LANGLEY, K. G.; BERGLUND, N.A.; KAMMOUN, H.L.; REIBE, S.; ESTEVEZ, E.; WEIR, J.; MELLETT, N.A.; PERNES, G.; CONWAY, J.R.W.; LEE, M.K.S.; TIMPSON, P.; MURPHY, A.J.; MASTERS, S.L.; GERONDAKIS, S.; BARTONICEK, N.; Evidence that TLR4 Is Not a Receptor for Saturated Fatty Acids but Mediates Lipid-Induced Inflammation by Reprogramming Macrophage Metabolism. *Cell Metabolism*, v.27, n.5, p.1096-1110, 2018.

LIU, J.; DIVOUX, A.; SUN, J.; ZHANG, J.; CLEMENT, K.; GLICKMAN, J.N.; SUKHOVA, G.K.; WOLTERS, P.J.; DU, J.; GORGUN, C.Z.; DORIA, A.; LIBBY, P.; BLUMBERG, R.S.; KAHN, B.B.; HOTAMISLIGIL, GS.; SHI, G.P. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice. *Nature Medicine*, v.15, n.8, p.940–45, 2009.

MAURY, E.; BRICHARD, S.M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v.314, n.1, p.1-16, 2010.

MARTIN, L.; SILIART, B.; DUMON, H.; BACKUS, R.; BIOURGE, 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, n.7-8, p.195-199, 2001.

Recebido: jun./202.

Publicado: dez./2022.

MAZAKI-TOVI, M.; BOLIN, S.R.; SCHENCK, P.A. Adipokines secretion in feline primary adipose tissue culture in response to dietary fatty acids. *BMC Veterinary Research*, v.15, n.324, p.1-9, 2019.

MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, v.454, p.428–435, 2008.

MURANAKA, S.; MORI, N.; HATANO, Y.; SAITO, T.R.; LEE, P.; KOJIMA, M.; KIGURE, M.; ARAI, T. Obesity induced changes to plasma adiponectin concentration and cholesterol lipoprotein composition profile in cats. *Research in Veterinary Science*, v.91, n.3, p.358-361, 2011.

MÜNZZBERG, H.; BJÖRNHOLM, M.; BATES, S. H.; MYERS, M.G. Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v.62, n.6, p.642-652, 2005.

OHMURA, K.; ISHIMORI, N.; OHMURA, Y.; TOKUHARA, S.; NOZAWA, A.; HORII, S.; ANDOH, Y.; FUJII, S.; IWABUCHI, K.; ONOÉ, K.; TSUTSUI, H. Natural killer T cells are involved in adipose tissues inflammation and glucose intolerance in diet-induced obese mice. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, v.30, n.2, p.193–99, 2010.

O’LEARY, C.A.; SEDHOM, M.; REEVE-JOHNSON, M.; MALLYON, J.; IRVINE, K.M. Expression profiling feline peripheral blood monocytes identifies a transcriptional signature associated with type two diabetes mellitus. *Veterinary Immunology e Immunopathology*, v.186, n.1-8, p.327-334, 2017.

PELLEGRINELLI, V.; CAROBBIO, S.; VIDAL-PUIG, A. Adipose tissue plasticity: how fat depots respond differently to pathophysiological cues. *Diabetologia*, v.59, n.1, p.1075-1088, 2016.

PRADHAN, A. D.; MANSON, J. E.; RIFAI, N.; BURING, J. E.; RIDKER, P. M. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, v.286, n.2, p.327–334, 2001.

PRADO, W.L.; LOFRANO, M.C.; OYAMA, L.M.; DÂMASO, A.R. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. *Revista Brasileira de Medicina e Esporte*, v.15, n.5, p.378-383, 2009.

RADIN, M.J.; SHARKEY, L.C.; HOLYCROSS, B.J. Adipokines: a review of biological and analytical principles and an update in dogs, cats, and horses. *Veterinary Clinical Pathology*, v.38, n.2, p.136–56, 2009.

SILVA, K.R. Avaliação clínico-laboratorial de gatos domésticos obesos e em sobrepeso, 2019. 72p. (Dissertação de Mestrado em Ciência Animal). Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, 2019.

SOLINAS, G.; KARIN, M. JNK1 and IKKb: molecular links between obesity and metabolic dysfunction. *The FASEB Journal*, v.24, n.8, p.2596–2611, 2010.

TAKASHIMA, S.; NISHII, N.; KATO, A.; MATSUBARA, T.; SHIBATA, S.; KITAGAWA, H. Molecular cloning of feline resistin and the expression of resistin, leptin and adiponectin in

Recebido: jun./202.

Publicado: dez./2022.

the adipose tissue of normal and obese cats. *The Journal of Veterinary Medical Science*, v.78, n.1, p.23-28, 2016.

TAN, H.Y.; RAND, J.S.; MORTON, J.; M.; FLEEMAN, L.M.; ARMSTRONG, P.J.; CORADINI, M.; ISHIOKA, K.; VERKEST, K.R.; RICHARDS, A.A. RAWLINGS, J.M.; ROSE, J.S.; WHITEHEAD, J.P. Adiponectin profiles are affected by chronic and acute changes in carbohydrate intake in healthy cats. *General and Comparative Endocrinology*, v.171, n.3, p.468-474, 2011.

TIZARD, I.R. Defeitos Imunológicos Secundários. *In: TIZARD, I.R. Imunologia Veterinária*. 9ª ed. Rio de Janeiro, cap.38, p.964-969, 2014. 568p.

TORNATORE, L.; THOTAKURA, A.K.; BENNETT, J.; MORETTI, M.; FRANZOSO, G. The nuclear factor κ B signaling pathway: integrating metabolism with inflammation. *Trends in Cell Biology*, v.22, n.11, p.557–566, 2012.

TVARIJONAVICIUTE, A.; CERON, J.J.; HOLDEN, S.L.; MORRIS, P.J.; BOURGE, V.; GERMAN, A.J. Effects of weight loss in obese cats on biochemical analytes related to inflammation and glucose homeostasis. *Domestic Animal Endocrinology*, v.42, n.3, p.129-141, 2011.

UNAMUNO, X.; GÓMEZ-AMBROSI, J.; RODRÍGUEZ, A.; BERRECIL, S.; FRUHBECK, G.; CATALÁN, V. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity. *European Journal of Clinical Investigation*, v.8, n.9, p.129-197, 2018.

VELLOSO, L.A. O Controle hipotalâmico da fome e da termogênese – implicações no desenvolvimento da obesidade. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v.50, n.2, p.165-176, 2006.

VIRTUE, S.; VIDAL-PUIG, A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome-an allostatic perspective. *Biochimica et Biophysica Acta*, v.1801, n.3, p.338-349, 2010.

VISSER, M.; BOUTER, L.M.; MCQUILLAN, G.M.; WENER, M.H.; HARRIS, T.B. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*, v.282, n.22, p.2131-2135, 1999.

WANG, C.H.; WANG, C.C.; HUANG, H.C.; WEI, Y.H. Mitochondrial dysfunction leads to impairment of insulin sensitivity and adiponectin secretion in adipocytes. *The FEBS Journal*, v.280, n.4, p.1039-1050, 2013.

WOO, C.Y.; JANG, J.E.; LEE, S.E.; KOH, E.H.; LEE, K.U. Mitochondrial dysfunction in adipocytes as a primary cause of adipose tissue inflammation, v.43, n.3, p.247-256, 2019.

YE, J.; GAO, Z.; YIN, J.; HE, Q. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, v.293, n.4, p.1118-1128, 2007.

ZAPATA, R.C.; MEACHEM, M.D.; CARDOSO, N.C.; MEHAIN, S.O.; MCMILLAN, C.J.; SNEAD, E.R.; CHELIKANI, P.K. Differential circulating concentrations of adipokines,

Recebido: jun./2022.

Publicado: dez./2022.

Ciência Animal, v.32, n.4, p.90-105, out./dez., 2022.

glucagon and adropin in a clinical population of lean, overweight and diabetic cats. BMC Veterinary Research, v.13, n.85, p.1-9, 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.