

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA

OBESIDADE E ESTADO INFLAMATÓRIO:
PRINCIPAIS ADIPOCINAS ENVOLVIDAS

Fernanda Machado Maciel dos Santos

PORTO ALEGRE

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA

OBESIDADE E ESTADO INFLAMATÓRIO:
PRINCIPAIS ADIPOCINAS ENVOLVIDAS

Autor: Fernanda Machado Maciel dos Santos

Trabalho apresentado à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para obtenção de graduação em Medicina Veterinária

Orientador: Alan Gomes Pöpl

PORTO ALEGRE

2017

DEDICATÒRIA

Dedico este trabalho, símbolo da graduação na profissão que amo e minha maior conquista, ao meu avô Pedro, in memoriam, por ter sido o primeiro a, desde cedo, me incentivar a ser forte e lutar pelos meus sonhos, independentemente das circunstâncias. Meu querido, apesar de infelizmente não ter sido possível tu estares presente comigo neste momento, és também responsável por ele. Obrigada por sempre acreditares em mim, jamais te esquecerei!

AGRADECIMENTOS

Ser médica veterinária é um sonho de infância que finalmente se realiza, após uma longa jornada que certamente não foi fácil, mas que também deixará saudades. Foram muitos anos de intenso aprendizado, dedicação e muitos desafios enfim vencidos. Mas nenhum prêmio ou mérito é tão importante quanto aqueles que nos proporcionam todo o suporte necessário para alcançá-los, e, por isso, não posso deixar de agradecer a todos estes que fazem parte desta tão sonhada conquista.

Agradeço ao meu amado Deus, em primeiro lugar por ter me dado a chance de conhecê-lo mais de perto em meio a minha turbulenta adolescência, mudando totalmente a minha história, e também por ter se feito tão presente em todos estes anos, cuidando de cada detalhe e em tudo manifestando seu infinito e fiel amor.

À minha mãe, Janete, pelas incansáveis orações e por sempre se doar incondicionalmente a mim, movendo céus e terra para que nada nos faltasse e eu pudesse perseguir meus objetivos.

Ao meu pai, Fernando, por ser meu porto seguro, onde posso revelar minhas fraquezas e me sentir acolhida, e por me ensinar ainda sim a ser forte, a vencer quaisquer obstáculos e que o impossível é só uma questão de opinião.

Às minhas avós, Anair e Bernardina, por dedicarem parte de suas vidas à minha criação e ajudarem a fazer de mim a pessoa que sou hoje.

Ao meu amor, companheiro e melhor amigo, Vitor, por compartilhar a vida comigo, ser meu maior exemplo de determinação e incentivador dos meus mais audaciosos sonhos.

À minha família, que sempre esteve por perto dividindo cada angústia e vibrando com cada vitória.

À minha querida amiga e referência profissional, Manuela Fischer, por me apresentar o mundo encantador da Nutrição Animal, pelo tanto que me ensinou e principalmente por sempre me aconselhar, auxiliar e confiar em mim.

Aos meus filhotes, Pitty, Fidel, M, Bigode, Alice e Sofie, por todo amor, companheirismo e fidelidade nestes anos, são vocês que me motivam dia a dia a seguir nesta linda profissão. E agradeço também à minha eterna companheira e primeiro amor animal, Lilica, por ter devotado a mim o amor mais puro que já recebi e por ter motivado a minha paixão pelos animais. Estarás sempre no meu coração.

Por fim, agradeço a todos os animais que passaram pelas minhas mãos ao longo destes anos, para que eu pudesse aprender e me tornar uma profissional competente e consciente da beleza e responsabilidade de se trabalhar salvando vidas.

A todos vocês, a minha eterna gratidão. Sem vocês nada disso seria possível.

*“Antes de ter amado um animal,
parte da nossa alma permanece
adormecida.” Anatole France*

RESUMO

A obesidade é definida como o acúmulo excessivo de gordura corporal para determinado indivíduo, suficiente para que altere ou prejudique as funções fisiológicas do organismo. Com a descoberta das propriedades do tecido adiposo branco de secretar diversas substâncias coletivamente chamadas de adipocinas, com importantes efeitos endócrinos, um novo conceito sobre a função biológica deste tecido vem sendo discutido, reforçando a ideia de ele não possuir apenas funções de estoque de energia, proteção visceral e regulação da temperatura corporal, mas sim de ser um órgão dinâmico e participar de diversos processos metabólicos e fisiológicos. As adipocinas secretadas por este tecido são múltiplos peptídeos bioativos, que em concentrações elevadas promovem grande impacto em diversas funções corporais, pois participam de processos fisiológicos importantes como a regulação do balanço energético (metabolismo lipídico e glicídico), interferindo na sensibilidade insulínica, além de estarem diretamente relacionadas a processos inflamatórios. Evidências demonstram, portanto, que a obesidade pode ser considerada como um estado inflamatório de baixa intensidade, associado à resistência à ação da insulina, assim como a hiperlipidemia compondo uma síndrome metabólica. Atualmente, mais de 50 moléculas diferentes produzidas no tecido adiposo já foram descritas, dentre elas a leptina, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina 6 (IL-6), a resistina e a adiponectina.

Palavras-chave: Adipocitocinas. Adiponectina. Leptina. Interleucinas. Resistina.

ABSTRACT

Obesity is defined as the excessive accumulation of body fat for an individual, sufficient to alter or impair their body physiological functions. With discovery of the white adipose tissue properties to secrete several substances collectively called adipokines, with important endocrine effects, a new concept on the biological function of this tissue has been discussed, reinforcing the idea that it does not only have functions of energy stock, visceral protection and regulation of body temperature, but rather of being a dynamic organ and participating in diverse metabolic and physiological processes. Adipocytocins secreted by this tissue are multiple bioactive peptides, which in high concentrations promote great impact on several body functions, as they participate in important physiological processes such as regulation of energy balance (lipid and glucose metabolism) and insulin sensitivity, besides being directly related to inflammatory processes. Evidence shows, therefore, that obesity can be considered a low intensity inflammatory state, associated with insulin resistance, and hyperlipidemia which in turn compose a metabolic syndrome. Currently, more than 50 different molecules have been described, among them leptin, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), resistin and adiponectin.

Keywords: Adipocytocin. Adiponectin. Leptin. Interleukins. Resistin.

SUMÁRIO

1	
	INTRODUÇÃO.....
... 9	
2	TECIDO ADIPOSEO E SUA FUNÇÃO
	ENDÓCRINA..... 11
3	
	LEPTINA.....
... 13	
4	FATOR DE NECROSE TUMORAL-ALFA E
	INTERLEUCINA-6. 16
5	
	RESISTINA.....
... 18	
6	
	ADIPONECTINA.....
... 19	
7	CONSIDERAÇÕES
	FINAIS..... 22
	REFERÊNCIAS.....
... 23	

INTRODUÇÃO

A obesidade é a afecção nutricional e metabólica mais frequente em cães e gatos, apresentando uma incidência crescente ao longo dos últimos anos. Em cães, considera-se com sobrepeso aqueles animais que se encontram pelo menos 15% acima do peso ideal, e obesos aqueles que apresentem a partir de 25% a mais de peso corporal (VENDRELL et al., 2004). Vários fatores inerentes ao animal contribuem para o desenvolvimento desta doença, como genética, sexo, raça, idade e distúrbios hormonais, como hipotireoidismo e hiperadrenocorticismo. Em geral, as fêmeas possuem maior prevalência dentre a população de cães obesos, enquanto que dentre a população felina, os machos parecem ser mais acometidos. No entanto, com o avanço da idade, os animais passam a ser igualmente afetados, independentemente do sexo.

Fatores ambientais e de manejo também estão associados com o desenvolvimento da doença, como falta de atividade física, composição calórica dos alimentos, tipo e forma de alimentação, castração, utilização de medicamentos indutores

de polifagia, como glicocorticoides e antiepiléticos, e fatores relacionados com os proprietários. Cães e gatos cujos proprietários são idosos ou possuem hábitos de vida sedentários, por exemplo, tem maior chance de terem sobrepeso (LAFLAMME, 2006; LUND et al., 2006; VENDRELL et al., 2004; ZORAN, 2010). Estima-se que mais de 40% da população americana de cães e gatos adultos seja obesa e sabe-se que esta condição afeta negativamente a saúde e a longevidade dos animais. Cães e gatos obesos apresentam maior prevalência de lesões ortopédicas traumáticas e degenerativas e de doenças cardiovasculares, maior predisposição à dislipidemias, hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2 e doenças do trato urinário inferior em felinos, pancreatite em cães, maior risco de complicações anestésicas, menor tolerância a exercícios, dificuldade respiratória, menor disposição de um modo geral e redução da sua expectativa de vida (CROMER e BARLOW, 2013; FILOZOF et al., 2001; GERMAN, 2006; LUND et al., 2006; ZORAN, 2010).

Além disso, uma das mais importantes descobertas das pesquisas recentes em obesidade é o fato de o tecido adiposo (TA) secretar diversas adipocinas que participam em processos de regulação do balanço energético e modulam a sensibilidade à insulina, caracterizando quadros de resistência insulínica. Estes quadros são marcados pela persistente hiperglicemia em detrimento a elevadas concentrações séricas de insulina, ou seja, apesar da produção de insulina elevada, o tecido não é capaz de responder a ela corretamente. Desta forma, um novo conceito sobre obesidade tem sido discutido, caracterizando essa enfermidade como um estado inflamatório crônico de baixa intensidade (CUMMINGS e SCHWARTZ, 2003; DE MARCHI et al., 2016; PRADO et al., 2009; SUGANAMI et al., 2012).

2 TECIDO ADIPOSEO E SUA FUNÇÃO ENDÓCRINA

O TA está localizado em diversos sítios anatômicos que coletivamente são chamados de órgão adiposo, e é composto pelos compartimentos subcutâneo e visceral, porém existem ainda outros depósitos adiposos especializados (PRADO et al., 2009). Os adipócitos podem se proliferar de forma hipertrófica, pelo aumento de tamanho das células, ou de forma hiperplásica, pelo aumento do número de adipócitos (SUGANAMI et al., 2012). O TA tem como função principal o estoque de energia na forma de lipídeos, em condições de oferta calórica excedente via dieta, para que em períodos de escassez de alimento (como no caso de jejum prolongado, por exemplo) ácidos graxos e glicerol possam ser devolvidos à circulação fornecendo energia, após a lipólise dos depósitos de triglicerídeos (LAFONTAN, 2005). Estes processos são rigidamente regulados por hormônios e pelo sistema nervoso simpático em dois processos

fisiológicos, um de regulação imediata, controlando diariamente o apetite e o metabolismo através de hormônios secretados pelo trato gastrointestinal, e outro de regulação por um período mais prolongado, através da ação conjunta de hormônios como a insulina, a leptina, os hormônios tireoidianos, hipofisários e os glicocorticoides (FRÜHBECK et al, 2001). Em outras palavras, em condições fisiológicas o adipócito é capaz de utilizar uma série de sinais para manter o equilíbrio entre as vias de catabolismo (lipólise) e síntese (lipogênese) de triglicerídeos, onde a lipólise é induzida por catecolaminas, em condições de restrição alimentar, e suprimida pela insulina, após ingestão alimentar, dentre outros fatores (LAFONTAN, 2005; SUGANAMI et al., 2012).

Além disso, uma das principais características biológicas do TA é a produção e liberação de diversos peptídeos bioativos, pré e pró-inflamatórios, denominados adipocinas, que através da circulação sanguínea são capazes de alcançar outros tecidos afetando não somente vias metabólicas, mas também influenciando processos fisiológicos e patológicos, caracterizando, assim, o TA como um importante órgão endócrino (LAFONTAN, 2005; PRADO et al., 2009; SUGANAMI et al., 2012; VENDRELL et al., 2004). Cada adipócito produz uma pequena quantidade de substâncias, contudo, como o tecido adiposo é considerado o maior órgão do corpo, o somatório desses fatores gera um importante impacto nas funções corporais (PRADO et al., 2009). Estas adipocinas promovem potentes feedbacks sobre a regulação do apetite, a ingestão de alimentos, a disponibilidade de glicose, e sobre o gasto energético, agindo sobre o fígado, músculo esquelético e função pancreática, além de exercerem ações autócrinas e parácrinas, afetando o remodelamento de adipócitos, adipogênese e angiogênese (LAFONTAN, 2005).

No entanto, tem sido comprovado que o aumento na massa adiposa desencadeia a desregulação da produção destas adipocinas e contribui para o surgimento de diversas anormalidades metabólicas relacionadas à obesidade (KIL e SWANSON, 2010; SUGANAMI et al., 2012). Da mesma forma, a distribuição da gordura também influencia no aparecimento dos riscos à saúde de indivíduos obesos, pois a gordura visceral em particular apresenta importante ligação com as manifestações da síndrome metabólica (LAFONTAN, 2005). Quando o TA não é capaz de continuar armazenando energia devido à sua excessiva demanda, triglicerídeos são acumulados em tecidos não-adiposos (fígado, músculo esquelético), gerando esteatose e lipotoxicidade, resistência à insulina e prejuízo à secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. (LAFONTAN,

2005; SUGANAMI et al., 2012). Desta forma, a obesidade vem sendo associada com um estado inflamatório de baixo grau (KIL e SWANSON, 2010; LAFONTAN, 2005; PRADO et al., 2009; SUGANAMI et al., 2012) e a condição inflamatória crônica pode ser caracterizada pela interação permanente entre o parênquima e as células adiposas, em resposta a estressores exógenos e endógenos, culminando em hipertrofia de adipócitos, infiltração de células imunes no tecido adiposo, promoção de angiogênese e remodelação de tecido adiposo com constantes mudanças no número e tipos de adipócitos. (SUGANAMI et al., 2012).

3 LEPTINA

A leptina é um hormônio produzido pelos adipócitos em resposta a hiperinsulinemia pós-prandial. Ela atua em receptores localizados no hipotálamo, monócitos, células “natural killer”, linfócitos, células beta pancreáticas, enterócitos e células endoteliais. Com estas interações a leptina acaba agindo no metabolismo de insulina e glicose, lipólise, sistema nervoso simpático, dentre outras funções, mas principalmente promovendo sinalização entre tecido adiposo e sistema nervoso central. Neste eixo, a leptina gera a sensação de saciedade e manutenção do balanço energético,

através da regulação da ingestão alimentar e do gasto energético. A leptina também atua diretamente sobre a regulação da síntese e secreção de insulina, tendo como consequências finais a regulação e manutenção da massa corporal. Ou seja, quando os níveis de leptina se elevam na circulação, ocorre sinalização no hipotálamo para cessar a ingestão de alimentos e estimular o gasto energético, e inibição periférica de síntese e secreção de insulina, através do eixo adipo-insular, em que insulina e leptina se contra regulam. (CARVALHO et al, 2006; COSTA e DUARTE, 2006; HAVEL, 2004; KIL e SWANSON, 2010; PRADO et al., 2009; SUGANAMI et al., 2012; TILG e MOSCHEN, 2006).

Em cães, foi observado que os níveis circulantes de leptina aumentam até atingirem um pico entre 5 à 8h após a ingestão de alimentos, sofrendo, em seguida, uma diminuição lenta e gradativa até os níveis basais, em torno de 19 à 23h. Já em condições de jejum, observou-se a redução gradual dos níveis circulantes para valores abaixo dos de referência, retornando aos níveis basais em até 12h após a realimentação dos cães (MAZAKI-TOVI et al., 2010). No entanto, estudos demonstraram que apesar de as concentrações plasmáticas de leptina pós-prandial diminuir em indivíduos magros, elas se mantêm altas, com o objetivo de reverter, por sinalização endócrina, o quadro de excesso de peso, mas não promovem a diminuição da ingestão e o aumento do gasto energético, como seria esperado. O que se observa é a redução da sua ação em curto prazo, provavelmente por defeito nos seus receptores ou por sinalização prejudicada nos tecidos-alvos. Em estudos com cães obesos, foi observado o transporte defeituoso de leptina através da barreira hemato-encefálica (COSTA e DUARTE, 2006; KIL e SWANSON, 2010). A leptina está presente no plasma na forma livre ou conjugada a proteínas transportadoras e tem sido sugerido que o aumento na sua resistência seja devido a desequilíbrios nessas duas formas de transporte, já que em indivíduos magros a maior parte de leptina se encontra conjugada enquanto que nos obesos há um aumento considerável da forma livre (KIL e SWANSON, 2010; TILG e MOSCHEN, 2006). Por consequência, o estabelecimento da resistência à leptina, causada pela sua concentração plasmática permanentemente aumentada, acaba por provocar hipoinsulinemia, devido aos seus efeitos inibitórios sobre a transcrição e secreção de insulina (HAVEL, 2004).

Estudos revelaram que felinos com resistência à insulina apresentaram altos níveis de leptina circulante, independentemente do escore corporal (KANCHUK et al., 2003; ZORAN, 2010). Em gatos saudáveis e magros, o nível médio de leptina

mensurado foi de 2,2 ng/ml, enquanto que, após serem submetidos a um ganho de peso de 44%, estes níveis aumentaram consideravelmente, atingindo valores entre 7,9 e 24,5 ng/ml, ressaltando-se ainda que estes gatos obesos permaneceram ganhando peso e com apetite, o que sugere que a resistência a leptina ocorre também em gatos (APPLETON et al., 2002).

Desta forma, estima-se que a leptina seja capaz de refletir a quantidade de energia estocada no tecido adiposo em cães e gatos, assim como em humanos e outras espécies, pois apresenta concentrações plasmáticas elevadas em condições de aumento de gordura corporal, e a subsequente perda de peso leva à redução de suas concentrações, o que permite considerar a leptina como um importante biomarcador de obesidade em cães e gatos, independentemente de fatores individuais como raça, sexo ou idade (ISHIOKA et al., 2006; KIL e SWANSON, 2010; TILG e MOSCHEN, 2006).

Outra função importante deste hormônio é a sua ação pró-inflamatória, interagindo com o sistema imunológico e processos inflamatórios através da ativação de neutrófilos, estimulação da produção de monócitos e indução da quimiotaxia de neutrófilos (TILG e MOSCHEN, 2006). Estudos recentes demonstraram um desbalanço na expressão de leptina no líquido sinovial de pacientes obesos, associado com a maior produção de citocinas inflamatórias nos condrócitos, assim como uma maior estimulação de IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina topi-1) que afeta os processos de divisão e diferenciação celular e angiogênese, permitindo-se associar estes achados à maior predisposição do paciente obeso em desenvolver doenças osteoarticulares (GAYET et al, 2004; GERMAN, 2006). A leptina também é implicada em neoplasias de bexiga, pele e mama. Além disso, este hormônio desempenha funções específicas sobre a resposta dos linfócitos-T, regulando sua proliferação e memória celular, e estes achados suportam a teoria de esta adipocina ser o elo entre o estado nutricional e a função imune (PRADO et al., 2009). Diante disso, mediadores pró-inflamatórios e obesidade parecem ser os principais fatores responsáveis pelo aumento da síntese de leptina (SUGANAMI et al., 2012; TILG e MOSCHEN, 2006).

4 FATOR DE NECROSE TUMORAL-ALFA E INTERLEUCINA 6

O fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) é uma citocina pró-inflamatória produzida pelo tecido muscular, adiposo e linfoide, mas principalmente por macrófagos durante processos infecciosos ou cancerígenos que contribuam para o desenvolvimento de caquexia (FRANCO et al., 2010; KIL e SWANSON, 2010; PRADO et al., 2009).

Esta citocina é considerada o principal mediador químico da resposta inflamatória aguda e a única citocina capaz de induzir isoladamente a síndrome da resposta inflamatória sistêmica, pois, uma vez liberado pelos macrófagos ativados, o TNF - α é capaz de aumentar sua atividade fagocitária, estimular a adesão de neutrófilos às células endoteliais, promover maior permeabilidade capilar e ativação do sistema complemento (FRANCO et al., 2010; PAIXÃO, 2005).

Além disso, este fator inibe a diferenciação dos adipócitos, e reduzir sua capacidade de armazenar lipídios, condição esta que pode acentuar a hiperlipidemia e a lipotoxicidade nos demais órgãos em indivíduos obesos (RADIN et al., 2009) Apenas uma parte do TNF- α derivado do tecido adiposo se origina do próprio adipócito, pois uma porção importante pode ser secretada pelos macrófagos infiltrados no tecido gorduroso (GAYET et al, 2004; PRADO, 2009). O TNF- α possui diversas atividades biológicas como respostas imunológicas, reações inflamatórias e neovascularização, além ter a capacidade de inibir a proliferação de células tumorais através da indução de apoptose (PRADO et al., 2009). Por não ser liberado sistemicamente, o TNF- α também desempenha importante função de regulador interno do tecido adiposo, influenciando em diversos processos intracelulares incluindo apoptose e principalmente a produção de citocinas e outras adipocinas, como interleucina-6 (IL-6) e proteínas de fase aguda (COSTA e DUARTE, 2006; PRADO et al., 2009).

Semelhantemente ao TNF- α , a IL-6 também é uma citocina produzida pelo TA, em especial pelo visceral, com função pró-inflamatória e endócrina, influenciando no metabolismo de lipídeos, através da inibição da lipase lipoproteica e da indução de lipólise (COSTA e DUARTE, 2006; JUGE-AUBRY et al., 2005; LAFONTAN, 2004). A IL-6 também é produzida em menor quantidade pelo hipotálamo onde pode interferir na regulação do apetite e no gasto energético. (COSTA e DUARTE, 2006). Em cães obesos, além do aumento do tecido gorduroso e maior infiltração e acúmulo de macrófagos nos adipócitos (KIL e SWANSON, 2010), ocorre também a consequente elevação das concentrações de TNF- α e IL-6, desencadeando complicações da síndrome metabólica como dislipidemias e principalmente resistência insulínica, interferindo na sua sinalização pela diminuição da expressão e translocação de GLUT-4 (transportador de glicose) e receptores de insulina na superfície celular (COSTA e DUARTE, 2006; GAYET et al, 2004; JUGE-AUBRY et al., 2005; MOLLER e KAUFMAN, 2005; PRADO et al., 2009; ZORAN, 2010).

Dessa forma, o TNF- α é mais uma adipocitocina que pode contribuir no desenvolvimento de diabetes mellitus em indivíduos obesos. A redução da massa corporal gorda implica na diminuição tanto de suas concentrações, quanto das concentrações de IL-6 (COSTA e DUARTE, 2006; DE MARCHI et al., 2016; GERMAN et al., 2009; PRADO et al., 2009).

5 RESISTINA

A Resistina é uma citocina induzida por adipogênese, no entanto, assim como o TNF- α , é principalmente produzida por células mononucleares como macrófagos (KIL e SWANSON, 2010). Possui efeito antagonista sobre a função da insulina (COSTA e DUARTE, 2006; ZORAN, 2010), demonstrando efeito rápido de resistência insulínica no fígado, porém sem ação periférica e, em condições fisiológicas, apresenta baixas concentrações circulantes durante o jejum e altas durante a realimentação (LAFONTAM, 2004). Os mecanismos de ação da resistina ainda são controversos. Há divergências nos resultados de diversos estudos quanto à presença ou não da resistina no tecido adiposo de indivíduos obesos, e a sua correlação com peso corporal, adiposidade e resistência insulínica ainda não é completamente comprovada (VENDRELL et al., 2004). Esta adipocina se encontra aumentada em humanos e ratos obesos e, apesar de ainda não haverem estudos conclusivos em cães e gatos, já foi possível verificar que os níveis circulantes de resistina aumentam no momento pós-prandial e se encontram permanentemente elevados em cães obesos, sofrendo significativa redução após a perda de peso. (DE MARCHI et al., 2016; KIL e SWANSON, 2010; LAFONTAN, 2004).

Este aumento é marcadamente induzido pelo aumento das citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-6, dentre outras, (embora a leptina não desencadeie este efeito) e foi capaz de induzir artrite após ser injetada em articulações de ratos saudáveis. Ao contrário da adiponectina, a resistina quando aumentada é capaz de induzir a produção de moléculas inflamatórias sobre as células do endotélio vascular, predispondo às doenças cardiovasculares em humanos. Além disso, há indícios de que a elevação dos níveis de resistina esteja associada à diminuição da função renal e à inflamação dos rins (TILG e MOSCHEN, 2006). Desta forma, mesmo não sendo possível comprovar sua relação direta com a resistência insulínica, a resistina possui diversas características de citocina inflamatória, porém comprovadas ainda por poucos estudos (COSTA e DUARTE, 2006; KIL e SWANSON, 2010; TILG e MOSCHEN, 2006; VENDRELL et al., 2004).

6 ADIPONECTINA

A adiponectina é uma proteína semelhante ao colágeno, produzida quase exclusivamente pelo tecido adiposo, mas também em pequenas quantidades na medula óssea, placenta e células da pituitária, e que circula em concentrações elevadas no plasma (ISHIOKA et al., 2006; OH et al., 2007; SILVÉRIO et al., 2013). É considerada uma adipocina benéfica uma vez que melhora a sensibilidade à insulina, aumenta a oxidação de gorduras e carboidratos em tecidos periféricos, inibe respostas inflamatórias e age diretamente no endotélio vascular protegendo contra doenças cardiovasculares (ISHIOKA et al., 2006; KIL e SWANSON, 2010; OH et al., 2007), sendo negativamente correlacionada com os níveis de triglicerídeos e positivamente com as concentrações de HDL no plasma (HAVEL, 2004).

Sua ação anti-inflamatória é resultante da inibição de produção e ação de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-6, e consequente indução de antagonistas (COSTA e DUARTE, 2006). Além disso, participa fortemente do metabolismo da glicose aumentando a sensibilidade à insulina, a captação de glicose, além de aumentar a glicólise pela fosforilação da fosfo-frutoquinase e oxidação de ácidos graxos. (ISHIOKA et al., 2006; OH et al., 2007). Um fato interessante é que a adiponectina parece também ter efeito direto sobre a redução da produção hepática de glicose. Estudos feitos em camundongos com diminuição dos níveis de adiponectina demonstraram que a sua administração foi capaz de reduzir a resistência insulínica e melhorar a tolerância à glicose, pela diminuição da deposição de triglicerídeos no fígado e músculo esquelético, assim como pelo aumento da oxidação de gordura no músculo. Estes estudos demonstraram também a diminuição dos níveis de glicose sem estimular a secreção de insulina, tanto nos animais saudáveis quanto nos diabéticos, e todos estes efeitos foram potencializados quando houve administração conjunta de leptina (LAFONTAN, 2004; HAVEL, 2004).

Em oposição às demais adipocinas já citadas, a adiponectina sofre redução de suas concentrações plasmáticas em cães e gatos obesos, quando comparada a indivíduos magros (ISHIOKA et al., 2006; OH et al., 2007; VERKEST et al., 2012). Em níveis reduzidos, a adiponectina está associada ao estabelecimento de síndrome metabólica (SM) associada à obesidade, um complexo de fatores de risco que juntos podem

favorecer o desenvolvimento de doenças secundárias, proporcionando o aparecimento de dislipidemia, lipodistrofias, resistência insulínica e diabetes mellitus, além de doenças cardiovasculares e ateroscleróticas, provavelmente pelo aumento da suscetibilidade a inflamação e distúrbios do metabolismo de glicose (DE MARCHI, 2016; OH, 2007; HAVEL, 2004). Em humanos, o principal achado relacionado à obesidade é a resistência insulínica e o SM, assim como as chances de desenvolver doenças cardiovasculares se encontram duplicadas nesta condição (TVARIJONAVICIUTE et al., 2012; VERKEST et al., 2011; VERKEST, 2014). Gatos obesos e com sobrepeso apresentaram redução dos níveis de adiponectina associada a maior incidência de diabetes mellitus tipo 2, assim como ocorre em humanos, acompanhado de elevação nos níveis séricos de triglicerídeos e dislipidemias, com aumento do colesterol lipoproteína de baixa intensidade (LDL) e redução do colesterol lipoproteína de alta intensidade (HDL) (SILVÉRIO et al., 2013). Um estudo com cães obesos comparou o perfil metabólico (insulina em jejum, concentrações plasmáticas de adiponectina, adiposidade, dentre outros), de animais que apresentavam ou não manifestações da SM e, em seguida, analisou os efeitos da perda de peso sobre estes parâmetros, buscando identificar fatores associados a estas alterações. Foi observada relação positiva com o aumento de insulina plasmática e com a diminuição das concentrações de adiponectina. Os cães obesos que apresentavam manifestações compatíveis com a SM demonstraram duas vezes mais insulina circulante e concentração de adiponectina duas vezes menor do que aqueles sem estas manifestações. Além disso, foi possível observar a inversão destes parâmetros após a perda de peso, tendo a insulina plasmática e a adiponectina sofrido redução e aumento de seus níveis circulantes, respectivamente. Semelhantemente ao que ocorre em humanos, a manifestação da SM associada à obesidade não pode ser relacionada ao percentual de massa gorda total, visto que não houve diferenças significativas em relação à adiposidade dos animais classificados com ou sem SM, o que permite observar que a obesidade em cães, assim como em humanos, não conduz inevitavelmente ao estabelecimento deste quadro. Neste caso, os motivos pelos quais alguns cães pareçam ser protegidos destas alterações ainda são discutidos, mas possivelmente possam estar relacionados à idade de início da obesidade, ao tempo de exposição a esta condição e ao tipo de dieta consumida durante o período obeso.

Desta forma, a adiponectina parece poder ser utilizada como um biomarcador plasmático da obesidade, assim como a leptina (KIL, 2010), voltando a aumentar após a perda de peso (COSTA e DUARTE, 2006; KIL e SWANSON, 2010; LAFONTAN, 2004; OH et al., 2007). Isso provavelmente se deve ao seu processo de inibição por feedback negativo realizado por outras substâncias produzidas em condições de excesso de massa gorda, como o TNF- α e IL-6. Outra possibilidade é que haja a redução do metabolismo dos adipócitos conforme seu envelhecimento ou hipertrofia se desenvolvem, fazendo com que se tornem não só mais resistentes à insulina, mas também diminuam sua expressão de adiponectina (KIL e SWANSON, 2010; OH et al., 2007; ZORAN, 2010).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É justificável a preocupação com a condição corporal de animais obesos e aceitar a obesidade como uma doença é fundamental para a sua melhor compreensão. Em medicina humana, apesar de este assunto ainda estar em avanço, a literatura científica hoje nos permite observar que no geral este quadro predispõe a intensa produção de substâncias maléficas ao organismo e estabelecimento de resistência insulínica, induzindo reações inflamatórias locais e sistêmicas, predispondo ao aparecimento de fatores associados à SM e diabetes. Em medicina veterinária, por outro lado, estas interações ainda estão em fase inicial de estudos e muitos mecanismos envolvidos nestes processos ainda precisam ser esclarecidos, mas já foi possível observar aspectos bastante semelhantes ao desenvolvimento do quadro em humanos. Dessa forma, pesquisas nesse campo devem ser incentivadas para melhor embasamento sobre esta doença e suas co-morbidades, pois é de extrema importância que a obesidade em cães e gatos seja cada vez mais diagnosticada e tratada, além de apenas prevenida.

REFERÊNCIAS

APPLETON, D. J.; Rand, J. S.; Sunvold, G. D. Plasma leptin concentrations are independently associated with insulin sensitivity in lean and overweight cats. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 4, n. 2, p. 83-93, 2002.

BRAY, George A. Nutritional aspects of obesity. In: **Nutrition and medical practice**. Springer Netherlands, 1981. p. 320-342.

CARCIOFI, Aulus Cavalieri. Obesidade e suas consequências metabólicas e inflamatórias em cães e gatos.

CARVALHO, MHC; Colaço AL, Fortes ZB. Citocinas, Disfunção Endotelial e Resistência à Insulina. **Arq bras endocrinol metab**. 2006; 50:2:304-312.

COSTA, Joana V.; DUARTE, João S. Tecido adiposo e adipocinas. **Acta med port**, v. 19, n. 3, p. 251-256, 2006.

CROMER, Lisa DeMarni; BARLOW, M. Rose. Factors and convergent validity of the pet attachment and life impact scale (PALS). **Human-animal interaction bulletin**, 2013.

CUMMINGS, David E.; SCHWARTZ, Michael W. Genetics and pathophysiology of human obesity. **Annual review of medicine**, v. 54, n. 1, p. 453-471, 2003.

DE MARCHI, Paula Nassar et al. Síndrome metabólica: relação entre obesidade, resistência insulínica e hipertensão arterial sistêmica nos pequenos animais. **Veterinária e zootecnia**, v. 23, n. 2, p. 184-191, 2016.

FILOZOF, C. et al. Obesity prevalence and trends in Latin-American countries. **Obesity reviews**, v. 2, n. 2, p. 99-106, 2001.

FLEEMAN, Linda M. Is hyperlipidemia clinically important in dogs?. **The veterinary journal**, v. 183, n. 1, p. 10, 2010.

FRANCO, Rodrigo Prevedello et al. Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS), um desafio diagnóstico. **Acta veterinaria brasílica**, v. 4, n. 3, p. 123-131, 2010.

FRÜHBECK, G., Gómez-Ambrozi, J., Muruzábal, F.J., Burrel, M.A. The adipocyte: A model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. **American journal of physiology, endocrinology and metabolism**. v.280, p. 827–847, 2001.

GAYET, C. et al. Insulin resistance and changes in plasma concentration of TNF α , IGF1, and NEFA in dogs during weight gain and obesity. **Journal of animal physiology and animal nutrition**, v. 88, n. 3-4, p. 157-165, 2004.

GERMAN, A. J. et al. 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.

GERMAN, Alex. Clinical risks associated with obesity in companion animals. **Waltham focus magazine, New York**, v. 16, n. 1, p. 21-26, 2006.

HAVEL, Peter J. Update on adipocyte hormones regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. **Diabetes**, v. 53, n. suppl 1, p. S143-S151, 2004.

HERTZEL, A. V. et al. Lipid metabolism in adipose tissue. **Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes**. De Vance and JE Vance, editors. Elsevier, Amsterdam, p. 277-304, 2008.

ISHIOKA, K. et al. Canine adiponectin: cDNA structure, mRNA expression in adipose tissues and reduced plasma levels in obesity. **Research in veterinary science**, v. 80, n. 2, p. 127-132, 2006.

JUGE-AUBRY, Cristiana E.; HENRICHOT, Elvire; MEIER, Christoph A. Adipose tissue: a regulator of inflammation. **Best practice & research clinical endocrinology & metabolism**, v. 19, n. 4, p. 547-566, 2005.

KANAYA, Alka M. et al. Adipocytokines attenuate the association between visceral adiposity and diabetes in older adults. **Diabetes care**, v. 27, n. 6, p. 1375-1380, 2004.

KANCHUK, Marc L. et al. Weight gain in gonadectomized normal and lipoprotein lipase-deficient male domestic cats results from increased food intake and not decreased energy expenditure. **The journal of nutrition**, v. 133, n. 6, p. 1866-1874, 2003.

KIL, Dong Yong; SWANSON, Kelly S. Endocrinology of obesity. **Veterinary clinics of North America: Small animal practice**, v. 40, n. 2, p. 205-219, 2010.

KIM, Ah Young et al. Serum adipokine concentrations in dogs with diabetes mellitus: a pilot study. **Journal of veterinary science**, v. 16, n. 3, p. 333-340, 2015.

KNUDSON, Jarrod D. et al. Leptin resistance extends to the coronary vasculature in prediabetic dogs and provides a protective adaptation against endothelial dysfunction. **American journal of physiology-heart and circulatory physiology**, v. 289, n. 3, p. H1038-H1046, 2005.

LAFLAMME D.P. Understanding and Managing Obesity in Dogs and Cats. **Veterinary clinics small animal practice**. v.36 , p. 283–1295, 2006.

LAFONTAN, M. Adipose tissue and adipocyte dysregulation. **Diabetes & metabolism**, v. 40, n. 1, p. 16-28, 2004.

LORDELO, Roberta A. et al. Eixos hormonais na obesidade: causa ou efeito?. **Arq. bras. endocrinol. metab**, v. 51, n. 1, p. 34-41, 2007.

LUND, Elizabeth M. et al. Prevalence and risk factors for obesity in adult dogs from private US veterinary practices. **International journal of applied research in veterinary medicine**, v. 4, n. 2, p. 177, 2006.

MAZAKI-TOVI, M.; Feuermann, Y.; Segev, G.; Klement, E.; Yas-Natan, E.; Farkas, A.; Kol, A.; Shamay, A. Increased serum leptin and insulin concentrations in canine hypothyroidism. **The veterinary journal**. v.183, p. 109–114, 2010.

MOLLER, David E.; KAUFMAN, Keith D. Metabolic syndrome: a clinical and molecular perspective. **Annu. rev. med.**, v. 56, p. 45-62, 2005.

MORTON, Gregory J. et al. Leptin action in the forebrain regulates the hindbrain response to satiety signals. **The journal of clinical investigation**, v. 115, n. 3, p. 703-710, 2005.

OH, Deborah K.; Ciaraldi, Theodore; Henry, Robert R. Adiponectin in health and disease. **Diabetes, obesity and metabolism**, v. 9, n. 3, p. 282-289, 2007.

PAIXÃO, N. Seps e síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS). **Rabelo RC, Crowe Junior DT. Fundamentos de terapia intensiva veterinária em pequenos animais: condutas no paciente crítico. Rio de Janeiro: LF Livros de Veterinária Ltda**, p. 113-26, 2005.

PRADO, Wagner Luiz do et al. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. **Revista brasileira de medicina do esporte**, 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, p. 136-156, 2009.

SILVÉRIO, Mónica Fonseca et al. **Obesidade no gato doméstico: verificação dos factores de risco associados à obesidade felina num Centro Urbano**. 2013. Dissertação de mestrado.

SUGANAMI, Takayoshi; Tanaka, Miyako; Ogawa, Yoshihiro. Adipose tissue inflammation and ectopic lipid accumulation [Review]. **Endocrine journal**, v. 59, n. 10, p. 849-857, 2012.

TILG, Herbert; MOSCHEN, Alexander R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. **Nature reviews immunology**, v. 6, n. 10, p. 772-783, 2006.

TVARIJONAVICIUTE, Asta et al. Effect of weight loss on inflammatory biomarkers in obese dogs. **The veterinary journal**, v. 193, n. 2, p. 570-572, 2012.

VENDRELL, Joan et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. **Obesity research**, v. 12, n. 6, p. 962-971, 2004.

VERKEST, K. R. et al. Compensation for obesity-induced insulin resistance in dogs: assessment of the effects of leptin, adiponectin, and glucagon-like peptide-1 using path analysis. **Domestic animal endocrinology**, v. 41, n. 1, p. 24-34, 2011.

VERKEST, Kurt R. Is the metabolic syndrome a useful clinical concept in dogs? A review of the evidence. **The veterinary journal**, v. 199, n. 1, p. 24-30, 2014.

WAKSHLAG, Joseph J. et al. The effects of weight loss on adipokines and markers of inflammation in dogs. **British journal of nutrition**, v. 106, n. S1, p. S11-S14, 2011.

WANG, Jiali et al. Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance. **Diabetes**, v. 50, n. 12, p. 2786-2791, 2001.

ZORAN, Debra L. Obesity in dogs and cats: a metabolic and endocrine disorder. **Veterinary clinics of North America: small animal practice**, v. 40, n. 2, p. 221-239, 2010.