



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS – PPGVET

EDISON LORRAN JERDLICKA COELHO

HEPCIDINA, PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E METABOLISMO DE FERRO EM  
GATOS OBESOS OU COM SOBREPESO

CUIABÁ - MT, 2024

EDISON LORRAN JERDLICKA COELHO

HEPCIDINA, PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E METABOLISMO DE FERRO EM  
GATOS OBESOS OU COM SOBREPESO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias (PPGVET) da Universidade Federal de Mato Grosso, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Veterinárias, área de concentração: Clínica Médica e Reprodução de Animais Domésticos e Silvestres.

ORIENTADORA: PROF<sup>a</sup> DR<sup>a</sup> ARLEANA DO BOM PARTO FERREIRA DE ALMEIDA

CUIABÁ - MT, 2024

## FICHA CATALOGRÁFICA

### Dados Internacionais de Catalogação na Fonte.

C672h Coelho, Edison Lorrان Jerdlicka.  
Hepcidina, parâmetros hematológicos e metabolismo de ferro em gatos obesos ou com sobrepeso [recurso eletrônico] / Edison Lorrان Jerdlicka Coelho. -- Dados eletrônicos (1 arquivo : 78 f., il. color., pdf). -- 2024.

Orientadora: Arleana do Bom Parto Ferreira de Almeida.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Mato Grosso, Faculdade de Agronomia, Medicina Veterinária, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Cuiabá, 2024.  
Modo de acesso: World Wide Web: <https://ri.ufmt.br>.  
Inclui bibliografia.

1. Anemia.. 2. Felinos.. 3. Hepcidina.. 4. Obesidade.. I. Almeida, Arleana do Bom Parto Ferreira de, *orientador*. II. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Permitida a reprodução parcial ou total, desde que citada a fonte.

## FOLHA DE APROVAÇÃO



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO**  
**PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**  
**FOLHA DE APROVAÇÃO**

**TÍTULO: HEPCIDINA, PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E METABOLISMO DE FERRO EM GATOS OBESOS OU COM SOBREPESO**

**AUTOR: Mestrando Edison Lorrان Jerdlicka Coelho**

Dissertação defendida e aprovada em 01 de março de 2024.

### COMPOSIÇÃO DA BANCA EXAMINADORA

Doutora Arleana do Bom Parto Ferreira de Almeida (Presidente Banca/Orientadora)

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso

Doutora Giovana Adorni Mazzotti (Examinadora Externa)

Instituição: Mazzotti Medicina Felina Clínica

Doutora Adriane Jorge Mendonça (Examinadora Interna)

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso

Doutora Valéria Régia Franco Sousa (Examinadora Suplente)

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso

Cuiabá, 01 de março de 2024.



Documento assinado eletronicamente por **ADRIANE JORGE MENDONCA, Docente da Universidade Federal de Mato Grosso**, em 06/03/2024, às 10:21, conforme horário oficial de Brasília com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

*Aracci*



Documento assinado eletronicamente por **ARLEANA DO BOM PARTO FERREIRA DE ALMEIDA, Docente da Universidade Federal de Mato Grosso**, em 06/03/2024, às 15:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Giovana Adorni Mazzotti, Usuário Externo**, em 07/03/2024, às 19:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a meus pais pelo apoio incondicional em toda a jornada do mestrado.

Agradeço aos meus amigos, colegas de mestrado, Maria Sabrina de Freitas, Maria Natália de Freitas, Thaiza Fernada da Silva e Arlyson Ferreira pela parceria e por sempre estarem disponíveis para me ajudar.

Agradeço a Professora Dra. Valéria Régia Franco Sousa pelos conselhos e aprendizado e por ser sempre paciente em compartilhar suas experiências.

Agradeço a minha orientadora Professora Dra. Arleana Ferreira de Almeida por todo o apoio, por seus ensinamentos, pela paciência em me orientar e por demonstrar seu amor a pesquisa, que fez total diferença nessa jornada.

Por fim agradeço a CAPES pela bolsa de estudos durante esse período de mestrado.

## RESUMO

A obesidade em felinos domésticos é uma doença crônica nutricional e metabólica, caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo devido a balanço energético positivo. Essa condição está associada a diversas complicações, incluindo diabetes *mellitus*, lipidose hepática, hipertensão, distúrbios urinários, artrite, dermatopatias, complicações respiratórias, dislipidemia, câncer e uma diminuição na longevidade. Além disso, a obesidade em humanos pode levar à deficiência de ferro, resultando em anemia crônica, influenciada pela inflamação crônica associada à obesidade. Entretanto, não está consolidado se a anemia ferropriva ocorre nos gatos, como ocorre nos seres humanos. Essas complicações destacam a importância da gestão adequada do peso em gatos para prevenir morbidade e melhorar a qualidade de vida. O objetivo desse trabalho foi avaliar o perfil hematológico de gatos obesos e com sobrepeso e verificar se apresentam anemia e/ou deficiência de ferro e sua relação com as concentrações séricas de hepcidina. Participaram do estudo 79 felinos, sendo 25 com escore corporal normal, 27 com sobrepeso e 27 obesos. De todos os felinos foram realizadas análise hematológica completa, ferro, capacidade de ligação de ferro, dosagem sérica de hepcidina, do perfil lipídico e hepático. Não foram encontradas alterações hematológicas significativas, tão pouco anemia nos gatos avaliados. Gatos obesos apresentaram concentração mais elevadas de triglicerídeos e colesterol e suas frações. Não foram observadas alterações no metabolismo de ferro, mesmo com as concentrações de hepcidina mais elevadas nos gatos obesos e com sobrepeso, pelo contrário, a concentração de ferro e capacidade de ligação de ferro foram maiores em gatos obesos/sobrepeso. Concluiu-se que a obesidade não induziu a anemia e nem influenciou no metabolismo de ferro nos gatos avaliados. A concentração de hepcidina foi maior em gatos com sobrepeso e obesidade, porém este aumento não interferiu nas concentrações séricas de ferro. As alterações nos níveis de colesterol e suas frações e triglicerídeos destaca a importância de abordar os distúrbios metabólicos que frequentemente acompanham a condição de obesidade felina.

**Palavras-chave:** Anemia. Felinos. Hpcidina. Obesidade.

## ABSTRACT

Obesity in domestic felines is a chronic nutritional and metabolic disease characterized by excessive accumulation of adipose tissue due to positive energy balance. This condition is associated with various complications, including diabetes mellitus, hepatic lipidosis, hypertension, urinary disorders, arthritis, dermatopathies, respiratory complications, dyslipidemia, cancer, and a decrease in longevity. Furthermore, obesity in humans can lead to iron deficiency, resulting in chronic anemia influenced by the chronic inflammation associated with obesity. However, it is not established whether iron deficiency anemia occurs in cats, as it does in humans. These complications underscore the importance of proper weight management in cats to prevent morbidity and improve quality of life. The aim of this study was to evaluate the hematological profile of obese and overweight cats and determine if they present anemia and/or iron deficiency and their relationship with serum hepcidin concentrations. Seventy-nine felines participated in the study, with 25 having normal body condition scores, 27 being overweight, and 27 being obese. Complete hematological analysis, iron, iron-binding capacity, serum hepcidin assay, and lipid and hepatic profile were performed on all felines. No significant hematological alterations were found, nor anemia in the evaluated cats. Obese cats showed higher concentrations of triglycerides and cholesterol and their fractions. No alterations in iron metabolism were observed, even with higher hepcidin concentrations in overweight and obese cats; on the contrary, iron concentration and iron-binding capacity were higher in obese/overweight cats. It was concluded that obesity did not induce anemia nor influence iron metabolism in the evaluated cats. Hepcidin concentration was higher in overweight and obese cats, but this increase did not interfere with serum iron concentrations. Changes in cholesterol levels and its fractions and triglycerides highlight the importance of addressing the metabolic disorders that often accompany the condition of feline obesity.

**Keywords:** Anemia. Feline. Hepcidin. Obesity.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ácidos Graxos Não Esterificados	AGNEs
Alanina aminotransferase	ALT
Análise de Variância	ANOVA
Capacidade de Ligação de Ferro	CLFe
Comitê de Ética no Uso de Animais	CEUA
Concentração de Hemoglobina Glomerular Média	CHGM
Deficiência de Ferro	DF
Desvio Padrão	DP
Doença Renal Crônica	DRC
Escore de Condição Corporal	ECC
Etilenodiaminotetracético	EDTA
Fator de Necrose Tumoral alfa	TNF- $\alpha$
Fosfatase Alcalina	FA
Interleucinas	IL
Lipoproteína de Alta Densidade	HDL
Lipoproteína de Baixa Densidade	LDL
Lipoproteína de Densidade Muito Baixa	VLDL
Peritonite Infeciosa Felina	PIF
Proteína Transportadora de Metal Bivalente 1	DMT1
Proteína Total	PT
Substratos do Receptor de Insulina	IRSs
Teste Intravenoso de Tolerância à Glicose	iVGTT
Volume Glomerular Médio	VGM

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Felino, macho, sem raça definida, com sobrepeso (escore de condição corporal 6). Costelas não são visíveis, mas são palpáveis (1A). Reentrância abdominal leve (1A). Vista dorsal, a cintura não é bem definida (1 B). ..... 25

Figura 2. Felino, macho, sem raça definida, obeso (escore de condição corporal 9). Costelas não palpáveis sob espessa camada de gordura. Cintura ausente (2A). Distensão abdominal óbvia (2A). Abdômen com grandes depósitos de gordura (2B). ..... 26

Figura 3. Capacidade de ligação ao ferro (CLFe) em gatos com escore de condição corporal normal (n=25), sobrepeso (n=27) e obesos (n=27) segundo Laflamme (1997). As barras indicam os valores mínimos e máximos e as caixas representam o primeiro e terceiro quartis. A barra no interior da caixa indica a mediana (segundo quartil), pontos pretos representam outliers e pontos vermelhos representam a média. A diferença estatisticamente significativa é indicada por letras diferentes de acordo com ANOVA com teste de comparações múltiplas de Tukey. .... 30

Figura 4. Fosfatase alcalina (FA, A), triglicerídeos (B), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL, C) e lipoproteína de alta densidade (HDL, D) em gatos com escore de condição corporal normal (n=25), sobrepeso (n=27) e obesos (n=27) segundo Laflamme (1997). As barras indicam os valores mínimos e máximos e as caixas representam o primeiro e terceiro quartis. A barra no interior da caixa indica a mediana (segundo quartil), pontos pretos representam outliers e pontos vermelhos representam a média. A diferença estatisticamente significativa é indicada por letras diferentes de acordo com teste de comparações múltiplas de Kruskal-Wallis e Dunn (FA, triglicerídeos e VLDL) ou ANOVA com teste de comparações múltiplas de Tukey (HDL). .... 32

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1. Parâmetros hematológicos (média, desvio padrão [DP], mediana, mínima e máxima) em gatos com escore de condição corporal normal (n=25), sobrepeso (n=27) e obesos (n=27) segundo Laflamme (1997). ..... 28
- Tabela 2. Parâmetros de metabolismo de ferro (média, desvio padrão [DP], mediana, mínima e máxima) em gatos com escore de condição corporal normal (n=25), sobrepeso (n=27) e obesos (n=27) segundo Laflamme (1997). ..... 29
- Tabela 3. Parâmetros bioquímicos (média, desvio padrão [DP], mediana, mínima e máxima) em gatos com escore de condição corporal normal (n=25), sobrepeso (n=27) e obesos (n=27) segundo Laflamme (1997). ..... 31
- Tabela 4. Matriz de correlação de Spearman em gatos com escore de condição corporal normal (n=25), sobrepeso (n=27) e obesos (n=27) segundo Laflamme (1997). ..... 33

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
<b>2.1. Metabolismo do Tecido Adiposo</b> .....	14
<b>2.2. Fisiopatologia da Obesidade</b> .....	15
<b>2.3. Obesidade e Resistencia a Insulina</b> .....	17
<b>2.4. Fatores de Risco para Obesidade</b> .....	19
<b>2.5. Obesidade e Anemia</b> .....	20
<b>2.6. Metabolismo de Ferro</b> .....	21
<b>2.7. Influência da Hecpidina na Homeostase do Ferro</b> .....	23
3. OBJETIVOS.....	24
<b>3.1 Objetivo Geral</b> .....	24
<b>3.2. Objetivos Específicos</b> .....	24
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	24
<b>4.1. Procedimentos Éticos</b> .....	24
<b>4.2. Seleção e Avaliação Clínica dos Gatos</b> .....	24
<b>4.3. Coleta de Amostra Biológica e Análise Hematológica e Bioquímica</b> .....	26
<b>4.4. Dosagem da Hecpidina</b> .....	27
<b>4.5. Análise Estatística</b> .....	27
5. RESULTADOS .....	28
6. DISCUSSÃO.....	34
7. CONCLUSÕES.....	39
8. REFERÊNCIAS .....	39
9. APÊNDICES .....	47
APÊNDICE A – QUALIS E FATOR DE IMPACTO DA REVISTA .....	47
APÊNDICE B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO A REVISTA .....	48
APÊNDICE C – ARTIGO SUBMETIDO A REVISTA .....	50

## 1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, 800 milhões de pessoas no mundo sofrem com obesidade, doença que se tornou um importante problema de saúde pública em todo o planeta (WHO, 2023). Atualmente, tem-se observado o mesmo panorama na medicina felina, decorrente da relação próxima entre humanos e gatos, onde compartilham em graus variados, seu estilo de vida e ambiente em que vivem. Essa relação tem induzido diversas complicações devido a humanização dos gatos, entre elas: diabetes *mellitus* tipo 2, doenças cardiovasculares, alguns tipos de câncer, tendo, muitas vezes, associação com a obesidade (CHANDLER et al., 2017).

A obesidade, caracterizada pelo acúmulo em excesso de gordura corporal, se tornou o distúrbio nutricional mais comum nos gatos. O mecanismo fisiológico que estabiliza o peso corporal e controla a proporção de gordura corporal é complexo e não completamente compreendido. Diversos são os fatores que predispõem os gatos a desenvolverem a obesidade, incluindo fatores genéticos, *status* reprodutivo, diminuição da atividade física e dietas ricas em gorduras/alta-energia (BACKUS & WARA, 2016; HAMPER, 2016). Estudo de 2018 nos Estados Unidos demonstrou que 60% dos gatos apresentavam com sobrepeso ou obesidade (ANON, 2018). Outro estudo realizado no Rio de Janeiro, demonstrou que 60,4% dos gatos avaliados apresentaram sobrepeso ou obesidade (ALVES et al., 2017).

O tecido adiposo é reconhecidamente um órgão endócrino que participa ativamente do metabolismo de carboidratos e lipídios, regulação de energia e cascatas inflamatórias e de coagulação. No cenário de supernutrição e obesidade, o controle destes processos é alterado, embora isso não seja aparente clinicamente de forma imediata, o metabolismo alterado de glicose e lipídios, além de poder predispor a ocorrência de doenças (CLARK & HOENIG, 2016).

Em humanos sabe-se que existe uma relação entre a obesidade e a anemia por deficiência de ferro (ALI et al., 2021). Diversas são as hipóteses propostas, como o desenvolvimento de deficiência de ferro devido a nutrição desequilibrada em indivíduos obesos, aumento nas necessidades de ferro

devido ao aumento do volume sanguíneo, diminuição na mioglobina que se liga ao ferro nos músculos devido a uma diminuição na atividade física e predisposição genética (FRAENKEL, 2017). Envolvidas nesses mecanismos estão citocinas pró-inflamatórias, conhecidas como adipocinas, que são liberadas do tecido adiposo. Acredita-se que a inflamação causada por elas seja capaz de desempenhar um papel importante no desenvolvimento de comorbidades relacionadas a obesidade, como a deficiência de ferro (KARASKOVA et al., 2021). A hepcidina, uma adipocina, regula a absorção de ferro no intestino e a liberação de ferro dos macrófagos, portanto, é um importante regulador da eritropoiese (KARASKOVA et al., 2021; SAL et al., 2018).

Estudos demonstraram uma alta concentração de hepcidina em pessoas obesas e deficiência de ferro concomitante, sugerindo que essa deficiência de ferro observada nesses pacientes pode decorrer do aumento das concentrações de hepcidina devido a inflamação crônica (obesidade), consequentemente diminuição da atividade da ferroportina e diminuição nos níveis séricos de ferro (KARASKOVA et al., 2021; SAL et al., 2018).

A obesidade felina apresenta semelhanças fisiopatológicas significativas com a obesidade humana, como por exemplo, predisposição genética, diminuição de atividade física, alimentação desregulada, alterações no metabolismo hepático de gorduras (CLARK & HOENIG, 2021; KIENZLE & BERGLER, 2006). Estudos apontam semelhanças no desenvolvimento de resistência à insulina em gatos obesos, como ocorre nos humanos, assim como a ocorrência de síndrome metabólica resultante da obesidade, além disso o gato já foi proposto como modelo de estudo experimental para entender a obesidade humana (CLARK & HOENIG, 2021; HOENIG et al., 2007; VAN DE VELDE et al., 2013).

Dessa forma levanta-se a hipótese que gatos obesos podem desenvolver anemia pelos mesmos mecanismos fisiopatológicos, como ocorre em humanos obesos, portanto entender como se comporta a atividade da hepcidina em gatos obesos se torna importante.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1. Metabolismo do Tecido Adiposo

O tecido adiposo é responsável pela captação, processamento e armazenamento de lipídios circulantes. Os lipídios que circulam, como triglicerídeos (diabéticos ou endógenos), são hidrolisados para produzir glicerol e ácidos graxos não esterificados (AGNEs) ao encontrarem a enzima lipoproteica lipase nas células endoteliais (CLARK & HOENIG, 2016). Esses AGNEs são rapidamente absorvidos pelos transportadores de ácidos graxos nas superfícies dos adipócitos, e a maioria é reesterificada em triglicerídeos para armazenamento intracelular. Durante períodos de déficit de energia, os triglicerídeos são hidrolisados e os AGNEs são liberados por meio das ações de lipases intracelulares (por exemplo, lipase de triglicerídeos de adipócitos, lipases sensíveis a hormônios) (CLARK & HOENIG, 2016). Os AGNEs podem ser absorvidos por outros tecidos, como músculo e fígado, para serem usados como energia ou reesterificados para exportação ou armazenamento. Ao contrário do tecido adiposo, o fígado e o músculo não são especializados no armazenamento de lipídios, e o acúmulo de grandes quantidades de triglicerídeos intracelulares seria prejudicial (CLARK & HOENIG, 2021).

O tecido adiposo contém receptores para uma ampla variedade de hormônios endócrinos, incluindo insulina, glucagon, hormônio do crescimento, hormônio tireoidiano, angiotensina, incretinas e glicocorticoides, bem como para catecolaminas e citocinas, como a interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF-  $\alpha$ ) (FRAENKEL, 2017). Desta forma possui a capacidade de responder a sinais metabólicos de outros sistemas, auxiliando na coordenação do armazenamento e utilização da energia. Por sua vez, os próprios adipócitos produzem e liberam substâncias que participam da comunicação interorgânica (BACKUS & WARA, 2016). Estes incluem a adiponectina e leptina, citocinas derivadas do tecido adiposo ou adipocinas, juntamente com proteínas para o transporte lipídico e componentes das cascatas inflamatórias e de coagulação (CLARK & HOENIG, 2016; LOFTUS & WAKSHALAG, 2014).

A adiponectina, produzida exclusivamente pelo tecido adiposo, tem propriedades sensibilizadoras da insulina e anti-inflamatórias, enquanto a leptina exerce controle central do apetite e do gasto energético. A importância do tecido adiposo no metabolismo energético pode ser apreciada pela observação do efeito da depleção do tecido adiposo (CLARK & HOENIG, 2016). Estudos demonstraram que camundongos mantidos em laboratório, sem tecido adiposo, desenvolveram grave resistência à insulina, diabetes *mellitus*, dislipidemia e deposição lipídica ectópica (YAMAUCHI et al., 2001). Estudos em humanos observaram distúrbios metabólicos semelhantes, com lipoatropia ou lipodistrofia (HUANG-DORAN et al., 2010).

## **2.2. Fisiopatologia da Obesidade**

As razões para o desenvolvimento da obesidade em felinos ainda não foram completamente elucidadas, porém, existem variáveis diferentes envolvidas no seu estabelecimento (CHANDLER et al., 2017). Os principais fatores envolvidos podem ser divididos em: fatores que afetam o metabolismo energético e aqueles que afetam a ingestão e assimilação de energia. O metabolismo energético é diretamente afetado pela taxa metabólica em repouso, taxa metabólica ativa e atividade relativa. A ingestão de energia é afetada pela alimentação, atividade hormonal e comportamental, eficiência da digestão e fatores nos alimentos que afetam a assimilação de nutrientes (LOFTUS & WAKSHALAG, 2014; SPEAKMAN, 2004). Existem teorias que tentam explicar a obesidade baseadas em modelos glicostático ou lipostático. Esses dois modelos sugeriram que tanto a glicose quanto os lipídios na dieta foram os principais impulsionadores por trás da geração e supressão do apetite, envolvendo um mecanismo hormonal que ocorre por meio da ingestão desses substratos. Acredita-se que ambas as teorias estão envolvidas de forma conjunta com outros fatores (LOFTUS & WAKSHALAG, 2014; SPEAKMAN et al., 2011).

A teoria glicostática sugere que a gênese primária da fome ocorre por meio da homeostase da glicose sérica e dos hormônios que a regulam, incluindo a insulina. Foi demonstrado que a glicose e outros hormônios glicostáticos (amilina e peptídeo-1 semelhante ao glucagon GLP-1) não apenas impulsionam

a secreção de insulina, mas também impulsionam os centros de fome no cérebro. Em contrapartida a teoria lipostática sugere que o ácido graxo na dieta é o principal fator impulsionador do aumento da secreção de hormônios gastrointestinais que retroalimenta os centros de apetite no cérebro e aumentam ou diminuem os comportamentos orexígenos (LOFTUS & WAKSHALAG, 2014; SPEAKMAN, 2004; SPEAKMAN et al., 2011).

Em humanos o desenvolvimento da obesidade está associado a diversas anormalidades metabólicas que predis põem ao diabetes *mellitus* tipo 2 (DM) e a doenças cardiovasculares. Essas anormalidades são denominadas de “Síndrome Metabólica” e incluem adipocidade central, evidencia de resistência à insulina, distúrbios lipídicos no sangue e hipertensão sistêmica (BAYS, 2014; YAMAUCHI et al., 2001).

Os mecanismos específicos pelos quais o excesso de nutrientes ou tecido adiposo leva a desregulação metabólica não foram claramente definidos (CLARK & HOENIG, 2016). No entanto, esta é uma área ativa na medicina humana e os mecanismos potenciais incluem: a hipóxia celular resultante da hipertrofia dos adipócitos, que leva ao estresse oxidativo, apoptose e uma resposta inflamatória que afeta negativamente o metabolismo energético; diminuição da função mitocondrial dos adipócitos, independentemente do tamanho celular; secreção alterada de adipocinas e outras substâncias bioativas, incluindo aquelas envolvidas na sensibilidade à insulina e na inflamação; e tráfego anormal de ácidos graxos que resulta no aumento da entrega de lipídios ao tecido magro e acúmulo intracelular de intermediários lipídicos (como, acetil-coenzima A, ceramidas e diacilglicerol) que interferem na sinalização da insulina (CLARK & HOENIG, 2016; CLARK & HOENIG, 2021; LOFTUS & WAKSHALAG, 2014).

Portanto, em humanos, parece que o aumento da massa gorda resulta em uma capacidade reduzida do tecido adiposo de desempenhar suas funções metabólicas habituais, começando a nível molecular e culminando em consequências sistêmicas. Os efeitos da obesidade no tecido adiposo foram referidos como disfunção do tecido adiposo (BAYS, 2014). Muitas dessas anormalidades metabólicas observadas em humanos ocorrem na obesidade felina (CHANDLER et al., 2017; VAN DE VELDE et al., 2013), e tentativas foram

feitas para definir um análogo da síndrome metabólica em cães (TVARIJONAVICIUTE et al., 2012).

### 2.3. Obesidade e Resistencia a Insulina

Em circunstâncias normais, a ligação da insulina ao seu receptor de superfície celular resulta na fosforilação de proteínas intracelulares conhecidas como substratos do receptor de insulina (iRSs). Os iRSs estão envolvidos em cascatas de sinalização com efeitos metabólicos e mitogênicos (promotores de crescimento) (SALTIEL & KAHN, 2001). Os efeitos metabólicos da sinalização da insulina no músculo incluem a mobilização do transportador de glicose GLUT-4 para a superfície celular, levando a um aumento substancial na captação de glicose (o músculo é responsável por 75% da captação periférica de glicose após uma refeição). A glicose é armazenada como glicogênio sob a influência da insulina ou usada para a produção de energia no fígado, a sinalização da insulina promove a formação de glicogênio e suprime a produção endógena de glicose no tecido adiposo, aumenta a captação de lipídios e o armazenamento de gordura e inibe a liberação de ácidos graxos livres (também conhecidos como ácidos graxos não esterificados ou AGNEs) na circulação (CLARK & HOENIG, 2021; LETO & SALTIEL, 2012).

Quando a resistência à insulina está presente, a relação dose-resposta da insulina no fígado, músculo e gordura é deslocada para a direita; em outras palavras, concentrações mais altas de insulina são necessárias para promover o mesmo nível de absorção de glicose e ácidos graxos, inibição da lipólise e supressão da produção de glicose (CONTE et al., 2012).

A resistência à insulina tem sido estudada longitudinalmente durante o ganho de peso em gatos. Em investigação utilizando um *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico (o padrão ouro para avaliar a resistência à insulina), houve um declínio de 30% na sensibilidade à insulina para cada quilograma de excesso de peso corporal (HOENIG et al., 2007). Outro estudo utilizando teste intravenoso de tolerância à glicose (iVGTT) mostrou uma diminuição de 17% na sensibilidade à insulina e uma diminuição de 15% na captação de glicose, independente da

insulina, por quilograma de ganho de peso (HOENIG et al., 2013). Os gatos neste estudo também aumentaram as concentrações basais de insulina e secretaram uma maior quantidade total de insulina durante o iVGTT. O aumento da secreção de insulina é uma resposta compensatória à resistência à insulina em múltiplas espécies. Concentrações mais elevadas de insulina mantêm as concentrações periféricas de glicose dentro dos limites normais, suprimindo a produção endógena de glicose. A produção excessiva de insulina ficou evidente nos gatos durante o estudo com iVGTT, mesmo com um ganho de peso de apenas 10% em relação ao seu peso corporal magro (HOENIG et al., 2013).

O mecanismo de resistência à insulina em gatos obesos é provavelmente complexo e multifatorial, como nos humanos. Anormalidades metabólicas documentadas em gatos obesos que podem ser relevantes para algumas das hipóteses discutidas acima incluem diminuição da expressão de GLUT-4 no músculo e na gordura, aumento do conteúdo de triglicerídeos no músculo e no fígado e uma alta relação músculo: gordura na expressão da lipoproteína lipase (BRENNAN et al., 2004; CLARK & HOENIG, 2021). A lipase lipoproteica é responsável pela hidrólise de AGNEs de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), e o padrão anormal observado em gatos obesos pode contribuir para o acúmulo de lipídios musculares (HOENIG et al., 2006). Gatos obesos também apresentam concentrações circulantes aumentadas de triglicerídeos, VLDL e AGNEs no estado de jejum (CLARK & HOENIG, 2021). Em contraste com a situação nos seres humanos, nem a distribuição da gordura abdominal (gordura visceral *versus* gordura subcutânea, ambos presentes em proporções aproximadamente iguais e igualmente correlacionadas com a sensibilidade à insulina em gatos submetidos a ganho e perda de peso), nem a inflamação sistêmica parecem ser fatores importantes na resistência à insulina felina (CLARK & HOENIG, 2021; HOENING et al., 2007).

A infiltração de macrófagos no tecido adiposo induzida pela obesidade em humanos não foi relatada em gatos, e gatos obesos não apresentaram concentrações plasmáticas elevadas das citocinas inflamatórias TNF- $\alpha$  ou IL-6 (HOENIG et al., 2007). As informações acerca das adipocinas circulantes em gatos, como a adiponectina, apresentam inconsistências. No entanto, diversos estudos indicam uma redução, pelo menos, nas formas de alto peso molecular

dessa molécula em gatos obesos (HOENIG et al., 2006; HOENIG et al., 2007; KLEY et al., 2009).

## 2.4. Fatores de Risco para Obesidade

Existem diversos fatores de risco que predis põem gatos para o sobrepeso e obesidade. O risco genético manifesta-se em maior proporção em gatos das raças Manx e Shorthair doméstico (CORBEE, 2014). Outros fatores de risco incluem sexo, castração e meia-idade. Gatos machos de meia-idade tem maior probabilidade de apresentar sobrepeso ou obesidade (SERISIER et al., 2013; CORBEE, 2014). O risco de obesidade associado à castração é devido a uma combinação de diminuição das necessidades energéticas após a castração e um aumento no consumo de alimentos (CHANDLER et al., 2017). Pouco se entende sobre como o nível de exercício e atividade em gatos se relaciona com a obesidade, porém a atividade ao ar livre limitada ou inexistente tem sido associada a obesidade em gatos (ROWE et al., 2015).

Estudos demonstram que comorbidades estão intimamente associadas ao sobrepeso ou obesidade, como artrite, doença do trato urinário inferior, doença bucal, diabetes *mellitus*, pancreatite e neoplasias (CLARK & HOENING, 2016). A longevidade para pessoas com um peso corporal saudável é maior do que para aqueles que tem obesidade. Evidências sugerem que isso também pode ser verdade para cães, porém pouco compreendido em gatos (CHANDLER et al., 2017).

Dieta e nutrição desempenham um papel no sobrepeso e na obesidade em pessoas e animais de estimação. Dietas ricas em gordura estão associadas com sobrepeso ou obesidade em cães (HAMPER, 2016). A obesidade tem sido associada com alimentação *ad libitum* em gatos (SERISIER et al., 2013). Estudos mostram que o sobrepeso e a obesidade em gatos estejam associados a um vínculo estreito entre o dono e seu animal de estimação, sugerindo que o caráter do relacionamento é fundamental (KIENZLE & BERGLER, 2006). Neste estudo proprietários de gatos com peso normal brincavam com seus gatos com maior frequência do que proprietários de gatos com sobrepeso ou obesos, além

de observarem que os gatos convidavam para brincar com maior frequência e brincavam com maior variedade de objetos (KIENZLE & BERGLER, 2006).

## 2.5. Obesidade e Anemia

Em humanos, devido ao aumento na prevalência da obesidade, cada vez mais é dada atenção ao efeito potencial da obesidade na eritropoiese. Pacientes obesos apresentam níveis plasmáticos mais elevados de citocinas pró-inflamatórias e reagentes de fase aguda, bem como taxas mais altas de eritropoiese com restrição de ferro que pode resultar em anemia (FRAENKEL, 2017). Estudo com 974 pacientes obesos em avaliação para cirurgia bariátrica revelou que 52,5% apresentavam deficiência funcional de ferro. A maioria dos pacientes obesos parece ter sequestro de ferro, manifestado por uma saturação sérica de transferrina <20% (CAREAGA et al., 2015). A perda de peso tem sido associada a um aumento na saturação da transferrina em indivíduos com sobrepeso, o que apoia a hipótese de que a obesidade causa sequestro de ferro (FRAENKEL, 2017).

A obesidade é um estado de inflamação crônica de baixo grau associado ao aumento dos níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias que foram propostas para relacionar anemia e obesidade (FRAENKEL, 2017). Altos níveis de Interleucinas 1 e 6 (IL-1, IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) na obesidade têm sido apontados como indutores da desregulação dos hormônios reguladores do ferro como a hepcidina e lipocalina-2 (KARASKOVA et al., 2021). Essa desregulação leva à baixa circulação de ferro e à sobrecarga de ferro intracelular nos tecidos adiposos. Assim a homeostase desregulada de ferro não é apenas consequência da obesidade, mas também pode estar envolvida na patogênese de morbidades relacionadas à obesidade, como resistência à insulina e diabetes *mellitus* (ALKAZEMI et al., 2021, CHAUDHARI et al., 2022).

Evidências indicam que crianças e adolescentes com obesidade apresentam maior risco de deficiência de ferro e anemia por deficiência de ferro em comparação com seus pares com peso normal (FRAENKEL, 2017). Indivíduos obesos parecem estar em maior risco para anemia por deficiência de

ferro devido a vários fatores, como ingestão cronicamente baixa de ferro e aumento do volume sanguíneo devido a uma maior massa de tecido adiposo, aumentando o consumo de ferro (ALKAZEMI et al., 2021).

Estudo com primatas não humanos com obesidade natural observou deficiência de ferro, porém sem anemia. Neste estudo 31,9% dos primatas tiveram deficiência de ferro, sendo a concentração de ferro significativamente mais baixa em obesos, entretanto, os obesos tiveram hemoglobina e contagem de glóbulos vermelhos significativamente mais alto quando comparado aos com peso normal, portanto, sem relação com anemia (CHAUDHARI et al., 2022). Existem estudos que propõem o uso do gato como modelo experimental para obesidade humana. Um trabalho observou que a obesidade felina é caracterizada pelo aumento do tamanho das células dos adipócitos e pela alteração da expressão do gene “adipokine”, semelhante à obesidade humana, o que pode gerar avanços nos estudos sobre a obesidade nos gatos (VAN DE VELDE et al., 2013).

## **2.6. Metabolismo de Ferro**

O ferro desempenha um papel vital em numerosos processos fisiológicos no metabolismo celular. Sua função primordial reside no transporte de oxigênio por meio da hemoglobina, além de ser um componente essencial de várias enzimas, como os citocromos, essenciais para a produção de energia. A maior parte do ferro funcional é encontrada na hemoglobina, enquanto quantidades menores estão presentes na mioglobina e nos citocromos. O organismo armazena o ferro no fígado sob a forma de ferritina, a principal proteína de armazenamento, ou na medula óssea como hemossiderina (LAWEN & LANE, 2013; PANTOPOULOS et al., 2012).

O íon férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) proveniente da ingestão alimentar necessita ser solubilizado pelo ácido clorídrico no estômago e, após converter-se em sua forma ferrosa ( $\text{Fe}^{2+}$ ), é absorvido no duodeno por intermédio de uma proteína denominada Proteína Transportadora de Metal Bivalente 1 (DMT1). Uma vez absorvido, o ferro tem duas vias potenciais: pode ser conduzido pela corrente

sanguínea para o interior das células ou desviado para o armazenamento por meio de uma proteína plasmática chamada transferrina. Quando demandado pelo organismo, as moléculas de ferro são transferidas das células intestinais para a transferrina no plasma, mediante a ação da ferroportina (BRASSE-LAGNEL et al., 2011; LAWEN & LANE, 2013).

A alimentação constitui uma fonte de ferro, porém, dado que a maior parte desse elemento está presente na hemoglobina, outra fonte crucial de ferro surge por meio da fagocitose de hemácias envelhecidas. As modificações bioquímicas na membrana das hemácias envelhecidas desencadeiam o reconhecimento e sinalização de sua fagocitose, degradação e reciclagem pelos macrófagos no baço e na medula óssea, bem como pelas células de Kupffer no fígado. Assim, o ferro é armazenado nos próprios macrófagos ou exportado para a ferroportina. Após a exportação, o  $\text{Fe}^{2+}$  sofre oxidação para  $\text{Fe}^{3+}$  e é transportado pela transferrina até a medula óssea, onde será reutilizado, participando do processo de hemoglobinizacão de novas hemácias com a ajuda de macrófagos especializados na medula óssea, conhecidos como *nurse cells* (LAWEN & LANE, 2013; MCCOWN & SPECHT, 2011; PANTOPOULOS et al., 2012).

A transferrina apresenta dois sítios com elevada afinidade pelo  $\text{Fe}^{3+}$ . Quando o ferro está vinculado à transferrina, o processo de incorporação é iniciado pela ligação desse complexo a um receptor específico na superfície das células, desencadeando o mecanismo de sua captação. Após ser reduzido a  $\text{Fe}^{2+}$ , o ferro é liberado pela transferrina e transferido para o citosol da célula por meio da DMT-1. A integração do ferro ao anel de protoporfirina forma o grupamento heme, que, combinado com as cadeias de globina, resulta na formação da molécula de hemoglobina (BRASSE-LAGNEL et al., 2011; LAWEN & LANE, 2013; PANTOPOULOS et al., 2012).

As reservas corporais são reguladas para fornecer a quantidade adequada de ferro às necessidades celulares, uma vez que o corpo não possui um mecanismo para excretar o ferro em excesso. O efluxo de ferro é controlado pela hepcidina, um hormônio produzido pelos hepatócitos, que pode inibir a absorção do mineral no duodeno através da degradação da ferroportina. Dessa forma, a produção de hepcidina diminui em casos de deficiência funcional de

ferro e em situações de aumento da eritropoiese, sobrecarga de ferro no organismo e inflamação (LAWEN & LANE, 2013; PANTOPOULOS et al., 2012).

## **2.7. Influência da Hecpidina na Homeostase do Ferro**

A homeostase do ferro é meticulosamente regulada pela hepcidina, um pequeno hormônio peptídico predominantemente sintetizado pelo fígado, responsável pelo controle da atividade da ferroportina-1, um transportador de ferro. Elevados níveis séricos de hepcidina induzem à redução da absorção de ferro proveniente da dieta, através de uma regulação negativa da ferroportina-1, além de promover um aumento no sequestro de ferro em células especializadas como enterócitos, hepatócitos e macrófagos, responsáveis pelo armazenamento de ferro. Essa regulação intrincada resulta na diminuição da biodisponibilidade de ferro (RUCHALA & NEMETH, 2014). Estudos têm evidenciado que indivíduos obesos exibem uma capacidade prejudicada de absorção de ferro, o que pode ser atribuído, em parte, à influência desreguladora da hepcidina (KARASKOVA et al., 2021; SAL et al., 2018).

Existem dois mecanismos propostos pelos quais a obesidade pode contribuir para a deficiência funcional de ferro e anemia, com base em modelos experimentais: (1) A leptina e as citocinas pró-inflamatórias estimulam a produção de hepcidina em adipócitos e hepatócitos; (2) Os adipócitos e as células mononucleares do sangue periférico em pacientes obesos produzem lipocalina-2, o que restringe a disponibilidade de ferro ao desenvolvimento de células eritróides (FRAENKEL, 2017; PURDY & SHATZEL, 2021).

Durante a resposta inflamatória sistêmica induzida por citocinas (principalmente IL-6), a síntese de hepcidina aumenta, se ligando a ferroportina e inibindo sua atividade, dessa forma o ferro não é absorvido do intestino para a circulação através da membrana basolateral dos enterócitos e permanece sequestrado nos macrófagos hepáticos e esplênicos, levando a uma diminuição da circulação do ferro (PURDY & SHATZEL, 2021; RUCHALA & NEMETH 2014).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar o perfil hematológico e as concentrações séricas de hepcidina em gatos obesos ou com sobrepeso.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

Investigar e comparar o perfil hematológico e lipídico de gatos com escore corporal normal, com sobrepeso e obesidade;

Correlacionar os achados hematológicos dos gatos nos diferentes grupos com os níveis séricos de ferro, capacidade de ligação de ferro e as concentrações séricas de hepcidina.

### **4. MATERIAL E MÉTODOS**

#### **4.1. Procedimentos Éticos**

O presente trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Mato Grosso sob nº 23108.002575/2020-16.

#### **4.2. Seleção e Avaliação Clínica dos Gatos**

No período de março a dezembro de 2022, foram selecionados felinos adultos com faixa etária entre 2 e 9 anos, sem raça definida, sem distinção sexual, provenientes do atendimento clínico do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, Mato Grosso, após ciência e autorização dos tutores. Todos os felinos foram submetidos a exame clínico completo, incluindo mensuração do peso corporal, pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória, avaliação de mucosas e linfonodos e temperatura retal.

Foram incluídos no estudo apenas os gatos clinicamente saudáveis e que não apresentavam comorbidades. Os felinos foram divididos em três grupos de acordo com o escore de condição corporal (ECC) (Figuras 1 e 2) (LAFLAMME, 1997) e medidas morfométricas (WITZEL et al., 2014), sendo eles:

Grupo Normal – felinos com ECC 4 e 5;

Grupo Sobrepeso – felinos com ECC 6 e 7;

Grupo Obeso – felinos com ECC 8 e 9.

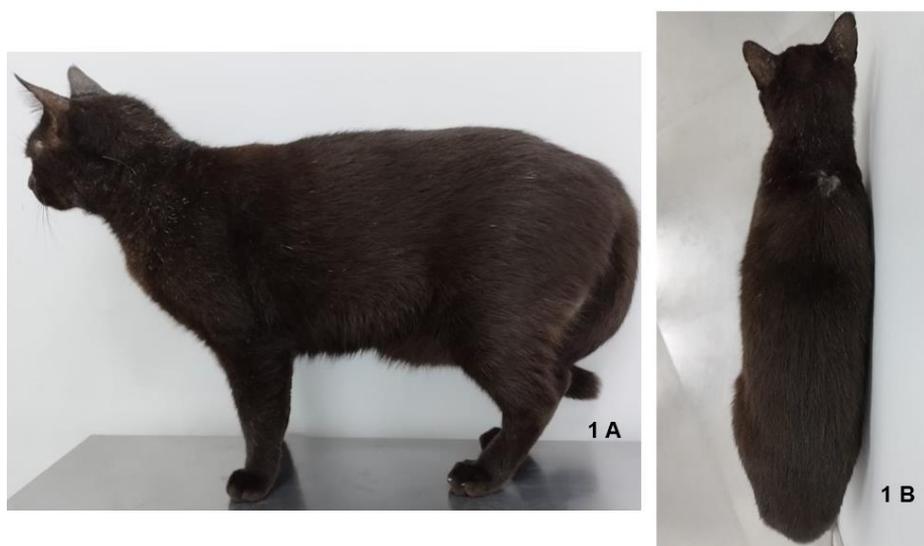


Figura 1. Felino, macho, sem raça definida, com sobrepeso (escore de condição corporal 6). Costelas não são visíveis, mas são palpáveis (1A). Reentrância abdominal leve (1A). Vista dorsal, a cintura não é bem definida (1 B).



Figura 2. Felino, macho, sem raça definida, obeso (escore de condição corporal 9). Costelas não palpáveis sob espessa camada de gordura. Cintura ausente (2A). Distensão abdominal óbvia (2A). Abdômen com grandes depósitos de gordura (2B).

#### 4.3. Coleta de Amostra Biológica e Análise Hematológica e Bioquímica

Para análise hematológica foram coletadas amostras de sangue por venopunção cefálica ou jugular. As amostras sanguíneas coletadas foram colocadas em tubos com anticoagulante etilenodiaminotetracético (EDTA) (+/- 2mL) para realização de hemograma completo e tubo sem anticoagulante (+/- 5mL) para obtenção de soro. O hemograma completo foi realizado em aparelho Analisador Hematológico Automático Poch – 100 iv Diff (Roche®), seguida de análise citológica das lâminas por microscopia ótica. e os valores obtidos foram comparados com Feldman et al. (2000), Kaneko et al. (2008) e Rizzi et al. (2010),

A dosagem de alaninoamino transferase, fosfatase alcalina, proteína total (PT), albumina e globulinas (PT – albumina), colesterol, triglicerídeos, frutossamina sérica, concentração de ferro sérico, capacidade de ligação de ferro, e lipoproteínas de alta densidade (HDL) foram realizados através de analisador bioquímico automatizado (Wiener Lab© CM250, Argentina), utilizando Kits da marca Wiener Lab©. Para análise da glicose sérica, foi coletado amostra de

sangue em tubo com fluoreto de sódio. A dosagem de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de muito baixa intensidade (VLDL) foi calculada pela equação de Friedewald et al. (1972).

#### **4.4. Dosagem da Hecpidina**

A dosagem da hepcidina foi realizada utilizando Kit Elisa Comercial específico para gatos (Cat Hecpidin, HEPC ELISA kit), da marca MyBiosource®. As amostras foram analisadas em triplicata, seguindo as recomendações do fabricante. A leitura foi realizada a 450nm em aparelho de espectrofotômetro (Epoch, Biotek®). Não foi encontrado na literatura consultada valores de referência para hepcidina felina.

#### **4.5. Análise Estatística**

Todos os dados foram previamente avaliados quanto à normalidade e homogeneidade de variância por meio dos testes de Shapiro-Wilk e Bartlett, respectivamente. Após a verificação desses pressupostos, as variáveis que atenderam aos critérios estabelecidos foram submetidas à análise de variância (ANOVA) para a comparação entre os grupos de gatos com escore corporal normal, com sobrepeso e obeso. Em casos de significância estatística, as comparações entre grupos foram realizadas utilizando o teste de Tukey, considerando um nível de significância de 5%. As variáveis que não atenderam os pressupostos de normalidade e homogeneidade de variância, foram analisadas por métodos estatísticos não paramétricos, empregando o teste Kruskal-Wallis. Em situações em que diferenças estatisticamente significativas foram identificadas, as comparações entre os grupos foram conduzidas pelo teste de Dunn-Bonferroni, com um nível de significância de 5%. Correlação de Spearman foi realizada entre as variáveis e analisado de acordo com o proposto por Rumsey (2021). As análises foram realizadas por meio do software R (2023), versão 4.3.2.

## 5. RESULTADOS

Setenta e nove felinos foram selecionados, sendo 46 (58,22%) machos e 33 (41,77%) fêmeas, todos castrados. De acordo com o ECC os felinos foram agrupados em: Grupo com escore corporal (ECC) normal – composto de 25 felinos; Grupo sobrepeso – composto de 27 felinos; e Grupo obeso – composto de 27 felinos. A idade média dos felinos com ECC normal foi de 4,33 anos (mínima 2 e máxima 8); média de 5,34 anos (mínima 2 e máxima 9) nos felinos com sobrepeso; e média de 5,74 anos (mínima 2 e máxima 9) nos felinos obesos. O peso médio de cada grupo foi de 3,78kg; 4,9 kg e 6,19 kg, respectivamente.

As variáveis hematológicas avaliadas neste estudo não apresentaram diferença significativa entre os grupos ( $p < 0,05$ ). A tabela 1 apresenta os valores médios, desvio-padrão e mediana das variáveis hematológicas analisadas.

Tabela 1. Parâmetros hematológicos (média, desvio padrão [DP], mediana, mínima e máxima) em gatos com escore de condição corporal normal (n=25), sobrepeso (n=27) e obesos (n=27) segundo Laflamme (1997).

	Normal (N=25)	Sobrepeso (N=27)	Obeso (N=27)	Valor-p
<b>Eritrócitos (5-10 x10<sup>6</sup>/μl)</b>				
Média (DP)	9.38 (1.40)	9.66 (1.54)	9.48 (0.93)	0.718
Mediana [Min, Max]	9.30 [7.22, 13.1]	9.46 [6.68, 14.2]	9.42 [8.15, 11.7]	
<b>Hemoglobina (8-15 g/dl)</b>				
Média (DP)	12.73 (1.91)	13.21 (1.51)	13.07 (0.975)	0.384
Mediana [Min, Max]	12.6 [9.50, 18.8]	12.9 [9.40, 16.9]	12.9 [11.5, 15.8]	
<b>Hematócrito (24-45%)</b>				
Média (DP)	41.06 (5.80)	42.62 (4.86)	42.25 (3.55)	0.336
Mediana [Min, Max]	41.0 [30.0, 59.0]	43.0 [30.0, 55.0]	43.0 [37.0, 53.0]	
<b>Volume glomerular médio (39-55 fL)</b>				
Média (DP)	43.61 (3.36)	45.06 (3.37)	44.78 (3.90)	0.305
Mediana [Min, Max]	43.7 [37.7, 50.1]	44.9 [38.5, 51.1]	44.5 [36.4, 53.6]	
<b>Concentração de hemoglobina glomerular média (31-35%)</b>				
Média (DP)	31.16 (1.20)	30.85 (1.77)	30.91 (1.10)	0.573
Mediana [Min, Max]	31.1 [27.8, 33.9]	31.0 [28.1, 37.1]	31.1 [29.1, 33.2]	
<b>Reticulócitos (1,4-10,8%)</b>				
Média (DP)	2.30 (2.12)	1.92 (1.50)	2.07 (1.96)	0.774
Mediana [Min, Max]	1.80 [0, 9.60]	1.60 [0, 7.40]	1.40 [0.100, 7.10]	

<b>Leucócitos totais (5,5-19,5 x10<sup>3</sup>/μl)</b>				
Média (DP)	12.2 (4.98)	9.80 (4.25)	9.29 (2.41)	0.059
Mediana [Min, Max]	10.8 [5.40, 27.5]	8.60 [3.40, 19.1]	9.00 [4.20, 15.1]	
Perdas	1 (4%)			
<b>Plaquetas (300-800 x10<sup>3</sup>/μl)</b>				
Média (DP)	383.29 (135.40)	361.70 (74.86)	414.68 (78.54)	0.091
Mediana [Min, Max]	417 [186, 552]	342 [228, 534]	396 [282, 546]	
Perdas	7 (28.0%)	4 (14.8%)	2 (7.4%)	
<b>Proteínas plasmáticas totais (6-8 g/dl)</b>				
Média (DP)	8.08 (0.465)	8.11 (0.702)	8.04 (0.438)	0.941
Mediana [Min, Max]	8.00 [7.20, 9.00]	8.00 [7.00, 10.6]	8.00 [7.00, 9.00]	

Intervalos de referência para a espécie felina: Feldman et al. (2000); Rizzi et al. (2010).

Em relação ao ferro não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p > 0.05$ ), entretanto, seus valores médios foram superiores nos grupos sobrepeso e obeso em relação ao grupo com ECC normal (Tabela 2). A capacidade de ligação de ferro, mostrou-se significativamente inferior no grupo de felinos com peso normal em comparação ao grupo de felinos com sobrepeso e obeso ( $p = 0.002$ ) (Tabela 2; Figura 3). A hepcidina apresentou valores médios maiores para os grupos de gatos com sobrepeso e obesos, em comparação com o grupo com ECC normal, porém sem diferença estatística significativa entre os grupos (Tabela 2).

Tabela 2. Parâmetros de metabolismo de ferro (média, desvio padrão [DP], mediana, mínima e máxima) em gatos com escore de condição corporal normal ( $n=25$ ), sobrepeso ( $n=27$ ) e obesos ( $n=27$ ) segundo Laflamme (1997).

	Normal (N=25)	Sobrepeso (N=27)	Obeso (N=27)	Valor-p
<b>Ferro (68-215 mg/dl)</b>				
Média (DP)	82.08 (16.84)	91.55 (24.52)	91.40 (21.41)	0.307
Mediana [Min, Max]	83.0 [52.0, 121]	92.0 [59.0, 154]	94.0 [56.0, 132]	
<b>Capacidade de ligação de ferro (147-423 μg/dl)</b>				
Média (DP)	199 (73.72) <i>b</i>	283 (106.46) <i>a</i>	275 (91.97) <i>a</i>	0.002*
Mediana [Min, Max]	187 [42.0, 340]	290 [85.0, 554]	267 [85.0, 492]	
<b>Hepcidina (ng/ml)</b>				
Média (DP)	0.64 (0.74)	0.95 (0.67)	0.92 (0.62)	0.102
Mediana [Min, Max]	0.37 [0, 2.20]	0.95 [0, 2.92]	0.90 [0, 2.17]	
Perdas		1 (3.70%)	1 (3.70%)	

Letras diferentes na mesma linha indicam diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) segundo ANOVA com teste de comparações múltiplas de Tukey (capacidade de ligação ao ferro).

Intervalos de referência para a espécie felina: Kaneko et al. (2008); Rizzi et al. (2010).

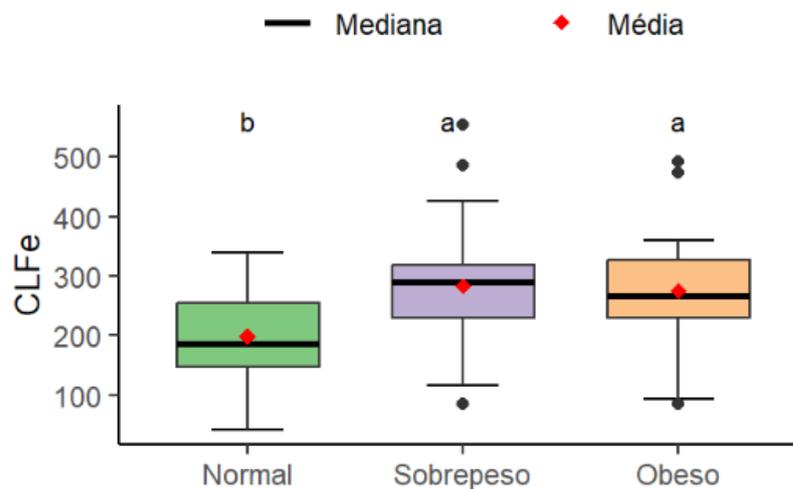


Figura 3. Capacidade de ligação ao ferro (CLFe) em gatos com escore de condição corporal normal ( $n=25$ ), sobrepeso ( $n=27$ ) e obesos ( $n=27$ ) segundo Laflamme (1997). As barras indicam os valores mínimos e máximos e as caixas representam o primeiro e terceiro quartis. A barra no interior da caixa indica a mediana (segundo quartil), pontos pretos representam outliers e pontos vermelhos representam a média. A diferença estatisticamente significativa é indicada por letras diferentes de acordo com ANOVA com teste de comparações múltiplas de Tukey.

Na análise da bioquímica sérica as médias e medianas das variáveis analisadas se apresentaram dentro do valor de referência para a espécie em todos os grupos. Apesar de se encontrarem dentro da faixa de normalidade, obteve-se diferença estatisticamente significativa para as variáveis fosfatase alcalina (entre grupo com ECC normal e sobrepeso), triglicerídeos e lipoproteína de baixa densidade (entre o grupo com ECC normal e os grupos de sobrepeso e obesos), lipoproteína de alta densidade (entre grupo com ECC normal e obeso) (Tabela 3).

Na figura 4 observa-se que na comparação entre os grupos com ECC normal e sobrepeso, o segundo grupo apresenta médias de fosfatase alcalina significativamente ( $p 0.047$ ) superiores ao grupo com ECC normal, o que não se observa no grupo obeso, onde a média é semelhante. Esse mesmo

comportamento é observado na comparação dos triglicerídeos entre os grupos, entretanto nota-se que os valores do grupo com ECC normal são significativamente ( $p$  0.003) menores em comparação aos grupos sobrepeso e obeso. Em relação a dosagem de colesterol, não foi observada diferença significativa ( $p$  0.163), entretanto quando analisados suas frações (HDL e VLDL) observa-se que os valores médios de HDL do grupo obeso são significativamente maiores ( $p$  0.016) quando comparado ao grupo normal e os valores de VLDL são significativamente maiores ( $p$  <0.001) nos grupos sobrepeso e obeso quando comparados ao grupo com ECC normal.

Tabela 3. Parâmetros bioquímicos (média, desvio padrão [DP], mediana, mínima e máxima) em gatos com escore de condição corporal normal ( $n=25$ ), sobrepeso ( $n=27$ ) e obesos ( $n=27$ ) segundo Laflamme (1997).

	Normal (N=25)	Sobrepeso (N=27)	Obeso (N=27)	Valor-p
<b>Alanina aminotransferase (6-83 UI/L)</b>				
Média (DP)	80.40 (59.81)	59.11 (29.16)	51.07 (26.05)	0.088
Mediana [Min, Max]	67.0 [9.00, 261]	52.0 [11.0, 139]	54.0 [5.00, 133]	
<b>Fosfatase alcalina (25-93 UI/L)</b>				
Média (DP)	36.16 (25.23) <i>b</i>	47.37 (21.35) <i>a</i>	35.70 (16.05) <i>ab</i>	0.047*
Mediana [Min, Max]	24.0 [8.00, 102]	52.0 [12.0, 82.0]	35.0 [11.0, 65.0]	
<b>Triglicerídeos (10-114 mg/dL)</b>				
Média (DP)	52.36 (30.55) <i>b</i>	79.55 (42.57) <i>a</i>	69.62 (33.52) <i>a</i>	0.003*
Mediana [Min, Max]	46.0 [21.0, 182]	73.0 [30.0, 236]	59.0 [19.0, 145]	
<b>Lipoproteína de alta densidade (58-120 mg/dL)</b>				
Média (DP)	82.79 (17.08) <i>b</i>	95.98 (22.52) <i>a</i>	99.29 (23.10) <i>a</i>	0.016*
Mediana [Min, Max]	81.6 [50.0, 115]	92.0 [65.4, 159]	105 [36.6, 143]	
<b>Lipoproteína de baixa densidade (mg/dL)</b>				
Média (DP)	23.1 (18.7)	9.91 (22.4)	17.9 (24.4)	0.113
Mediana [Min, Max]	19.4 [-4.6, 67.6]	11.6 [-46.6, 69.4]	13.8 [-26.8, 106]	
<b>Lipoproteína de muito baixa densidade (71-406 mg/dL)</b>				
Média (DP)	12.58 (4.34) <i>b</i>	17.04 (5.68) <i>ab</i>	21.81 (16.80) <i>a</i>	<0.001*
Mediana [Min, Max]	10.8 [7.30, 21.0]	16.0 [8.70, 30.0]	19.3 [7.80, 78.8]	
<b>Glicose sérica (72-134 mg/dL)</b>				
Média (DP)	106.20 (20.51)	117.33 (32.25)	132.14 (83.87)	0.549
Mediana [Min, Max]	99 [75.0, 157]	108 [86.0, 230]	104 [86.0, 348]	
<b>Colesterol (95-130 mg/dL)</b>				
Média (DP)	116.36 (30.52)	121.81 (36.75)	131.11 (30.99)	0.163
Mediana [Min, Max]	113 [68.0, 175]	113 [79.0, 250]	134 [83.0, 217]	
<b>Frutosamina (219-347 <math>\mu</math>mol/L)</b>				

Média (DP)	268.96 (45.42)	292.27 (101.49)	301.56 (54.77)	0.122
Mediana [Min, Max]	272 [185, 369]	275.5 [109, 648]	288 [176, 409]	
Faltantes		1 (3.70%)		
<b>Albumina (2,1-3,3 g/dL)</b>				
Média (DP)	2.91 (0.51)	3.18 (0.50)	2.98 (0.44)	0.077
Mediana [Min, Max]	2.7 [2.3, 4]	3.0 [2.5, 4.2]	2.9 [2.3, 3.9]	
<b>Globulinas (2,6-5,1 g/dL)</b>				
Média (DP)	4.58 (0.907)	4.17 (0.978)	4.42 (0.879)	0.283
Mediana [Min, Max]	4.80 [2.70, 6.00]	4.10 [2.70, 6.50]	4.50 [2.90, 6.00]	
<b>Relação albumina/globulinas (0,45-1,19 índice)</b>				
Média (DP)	0.681 (0.305)	0.797 (0.293)	0.671 (0.213)	0.116
Mediana [Min, Max]	0.500 [0.400, 1.48]	0.700 [0.400, 1.40]	0.600 [0.400, 1.21]	
<b>Proteína total (5,4-7,8 g/dL)</b>				
Média (DP)	7.51 (0.51)	7.36 (0.75)	7.49 (0.62)	0.661
Mediana [Min, Max]	7.6 [6.5, 8.7]	7.3 [5.9, 9.2]	7.5 [5.9, 8.6]	

Letras diferentes na mesma linha indicam diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) segundo teste de comparações múltiplas de Kruskal-Wallis e Dunn (fosfatase alcalina, triglicerídeos, lipoproteína de muito baixa densidade) ou ANOVA com teste de comparações múltiplas de Tukey (lipoproteína de alta densidade).

Intervalos de referência para a espécie felina: Kaneko et al. (2008); Rizzi et al. (2010).

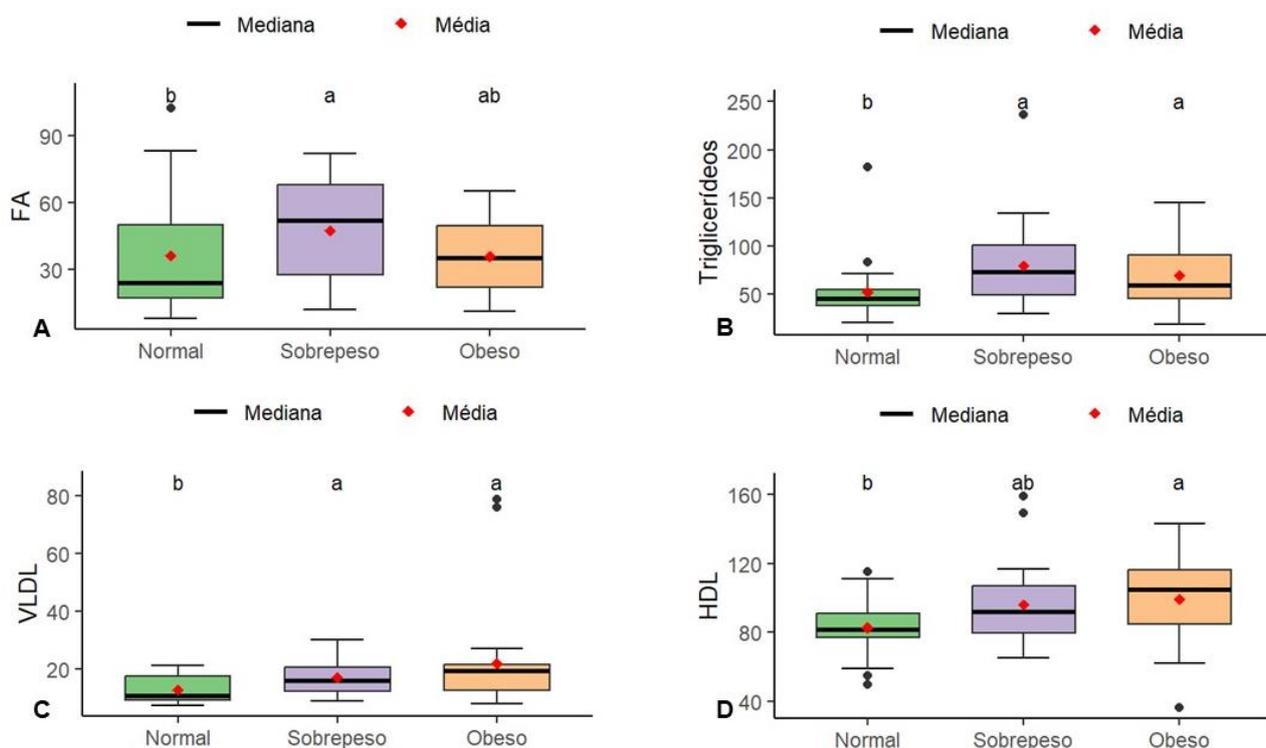


Figura 4. Fosfatase alcalina (FA, A), triglicerídeos (B), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL, C) e lipoproteína de alta densidade (HDL, D) em gatos com escore de condição corporal normal ( $n=25$ ), sobrepeso ( $n=27$ ) e obesos ( $n=27$ ) segundo Laflamme (1997). As barras indicam os valores mínimos e máximos e

as caixas representam o primeiro e terceiro quartis. A barra no interior da caixa indica a mediana (segundo quartil), pontos pretos representam outliers e pontos vermelhos representam a média. A diferença estatisticamente significativa é indicada por letras diferentes de acordo com teste de comparações múltiplas de Kruskal-Wallis e Dunn (FA, triglicerídeos e VLDL) ou ANOVA com teste de comparações múltiplas de Tukey (HDL).

Na análise de Correlação de Spearman comparando o peso de cada grupo com as variáveis hematológicas, de metabolismo de ferro e bioquímicas, não se obteve correlação significativa ( $p < 0,05$ ). Quando comparado os valores de hepcidina com as mesmas variáveis descritas acima demonstrou-se um aumento em sua concentração proporcional ao aumento da capacidade de ligação ao ferro nos gatos com sobrepeso ( $r 0,5$ ), contudo isso não ocorreu nos gatos obesos ( $r 0.02$ ), nesse mesmo grupo também foi observada uma correlação moderada negativa ( $r -0.5$ ) entre hepcidina e colesterol. Não se encontrou correlações importantes comparando as variáveis hematológicas, metabolismo de ferro e peso e as variáveis bioquímicas FA, triglicerídeos, VLDL e HDL, ALT, glicose, frutossamina e proteína total e frações.

Tabela 4. Matriz de correlação de Spearman em gatos com escore de condição corporal normal ( $n=25$ ), sobrepeso ( $n=27$ ) e obesos ( $n=27$ ) segundo Laflamme (1997).

	Normal (N=25)	Sobrepeso (N=27)	Obeso (N=27)
<b>Hepcidina</b>			
<b>Peso</b>			
Rho de Spearman	0.194	0.346	-0.110
p-value	0.352	0.083	0.592
<b>Eritrócitos</b>			
Rho de Spearman	0.018	0.099	-0.284
p-value	0.930	0.631	0.159
<b>Hemoglobina</b>			
Rho de Spearman	0.118	0.004	0.086
p-value	0.576	0.985	0.675
<b>Hematócrito</b>			
Rho de Spearman	0.158	0.001	-0.146

p-value	0.450	0.997	0.477
<b>Ferro</b>			
Rho de Spearman	0.350	-0.127	0.088
p-value	0.086	0.535	0.668
<b>Capacidade de ligação de ferro</b>			
Rho de Spearman	-0.069	0.508	-0.118
p-value	0.741	0.008*	0.565
<b>Colesterol</b>			
Rho de Spearman	-0.013	-0.503	-0.298
p-value	0.951	0.009*	0.139
<b>Triglicerídeos</b>			
Rho de Spearman	0.356	0.008	-0.099
p-value	0.081	0.969	0.631
<b>Lipoproteína de alta densidade</b>			
Rho de Spearman	0.109	0.033	-0.212
p-value	0.605	0.872	0.298
<b>Lipoproteína de muito baixa densidade</b>			
Rho de Spearman	0.248	-0.169	-0.280
p-value	0.233	0.410	0.165
<b>Fosfatase alcalina</b>			
Rho de Spearman	0.032	0.193	0.036
p-value	0.880	0.334	0.860
<b>Glicose</b>			
Rho de Spearman	-0.200	0.055	0.063
p-value	0.337	0.789	0.761
<b>Frutosamina</b>			
Rho de Spearman	0.087	0.048	-0.062
p-value	0.680	0.821	0.763

Valores seguidos de “\*” indicam diferença estatisticamente significativa ( $p \leq 0.05$ ) segundo correlação de Spearman. De acordo com Rumsey (2021),  $r \geq 0.5$  indicam correlações moderadas.

## 6. DISCUSSÃO

Este estudo abordou a análise de parâmetros hematológicos, bioquímicos e marcadores do metabolismo do ferro em três grupos distintos: gatos com obesidade, gatos com sobrepeso e gatos com escore corporal normal. Este estudo buscou preencher lacunas no entendimento atual, visto que, apesar de diversos estudos ao longo dos anos indicarem uma associação entre obesidade e anemia por deficiência de ferro em humanos, vários aspectos permanecem não totalmente esclarecidos nos felinos, já que esta espécie é considerada modelo experimental para obesidade em humanos (CHANDLER et al., 2017; CORBEE, 2014; HAMPER, 2016; VAN DE VELDE et al., 2013).

Os valores hematológicos de contagem de eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, VGM, CHGM e reticulócitos não sofreram alterações significativas entre gatos com sobrepeso ou obesos e gatos do grupo normal, mantendo-se dentro dos valores de referência para a espécie, portanto, sem anemia aparente. Mesmo na medicina humana alterações nesses parâmetros hematológicos são contraditórios, Cheng et al. (2012) mostraram concentrações mais altas de hemoglobina em pessoas obesas, porém, outros estudos observaram níveis mais baixos (FARHANGI et al., 2013; KHAN et al., 2016). Na análise de correlação as variáveis hematológicas (hematócrito, hemoglobina e eritrócitos) não demonstraram qualquer correlação com peso, concentração de ferro, capacidade de ligação de ferro ou hepcidina, o que já foi observado em outros estudos onde não demonstraram correlação entre obesidade humana e alterações hematológicas/anemia (ARSHAD et al., 2017; GHOSE et al., 2016; QIN et al., 2013; WANG et al., 2016). Estudo avaliando achados hematológicos em gatos com sobrepeso ou obesidade, observou um valor significativamente maior de VGM em gatos obesos (MARTINS et al., 2022). Estudo de Hoenig et al. (2013) também não encontrou valores de hematócrito alterados ou com diferenças significativas quando comparado gatos obesos, sobrepeso, normais ou diabéticos.

Outras variáveis hematológicas, como contagem de leucócitos, plaquetas e proteínas plasmáticas totais também não divergiram entre os grupos, embora a média de plaquetas ter sido superior nos gatos obesos, como demonstrado por Martins et al. (2022). Já Purdy et al. (2021) observaram uma correlação positiva entre obesidade e aumento na contagem de plaquetas nesta espécie, assim como demonstrado em ratos obesos (VERA et al., 2013) e humanos obesos (FARHANGI et al., 2013; RAGHAVAN et al., 2016).

Nas variáveis de metabolismo de ferro, a capacidade de ligação ao ferro se apresentou significativamente maior em gatos com sobrepeso e obesos em relação aos gatos do grupo normal. De acordo com Fraenkel (2017) esta análise representa quanto de ferro consegue circular no sangue ligado as proteínas, sendo a transferrina a principal proteína transportadora do ferro, portanto, a avaliação da capacidade de ligação do ferro se torna uma medida indireta eficaz para determinar a quantidade disponível de transferrina. A partir dessa avaliação,

se pode inferir que os gatos com excesso de peso e obesos apresentaram uma maior concentração de transferrina circulante. Esse mesmo resultado foi observado em humanos em processo de perda de peso, onde apresentaram uma maior saturação de transferrina (FRAENKEL, 2017). Sal et al. (2018) destacaram que o receptor de transferrina serve como um marcador insensível à inflamação, possibilitando seu uso no diagnóstico de deficiência de ferro em pacientes com inflamação concomitante.

A concentração sérica de ferro corroborou com os resultados da capacidade de ligação ao ferro, demonstrando estar significativamente maior nos gatos obesos e com sobrepeso. Esses dados divergem de estudos realizados em humanos que demonstram uma baixa concentração sérica de ferro em pacientes obesos (PURDY & SHATZEL, 2021), com uma chance 1,31 vezes maior de pessoas obesas apresentarem uma saturação de ferro e concentração de transferrina menor que as pessoas não obesas (ZHAO et al., 2015). Vale destacar que adicionalmente à concentração sérica de ferro, os estudos em humanos analisam a ferritina, proteína responsável pelo armazenamento de ferro nos tecidos, e que níveis baixos de ferritina podem indicar deficiência de ferro, mesmo com as concentrações séricas de ferro normais (PANTOPOULOS et al., 2012; ZHAO et al., 2015), porém não analisada neste estudo.

A concentração sérica de hepcidina, apesar de não ser estatisticamente significativa, apresentou-se superior em gatos obesos e com sobrepeso em relação ao grupo normal, resultado esperado considerando o caráter inflamatório crônico da obesidade e da evidência do aumento dessa proteína em gatos com processos inflamatórios (JAVARD et al., 2017; ŞAHINDURAN et al., 2022). Portanto, a maior concentração da hepcidina encontrada nos gatos desta pesquisa não foi suficiente para alterar o metabolismo do ferro e induzir a deficiência de ferro ou anemia nos gatos obesos/sobrepeso, como demonstrado em humanos, onde o aumento expressivo dessa proteína frequentemente está associado a deficiência de ferro (PURDY & SHATZEL, 2021; TUSSING-HUMPHREYS et al., 2012), isto é respaldado pelo aumento observado da hepcidina proporcional ao aumento da capacidade de ligação ao ferro nos gatos com sobrepeso ( $r$  0,5).

A ausência de uma correlação significativa entre o peso corporal dos gatos estudados e a concentração de hepcidina reforça a hipótese de que a hepcidina pode não estar exercendo uma influência substancial nos gatos com sobrepeso ou obesos. Essa falta de correlação sugere que fatores adicionais, além do peso corporal, podem estar desempenhando um papel preponderante na regulação do metabolismo do ferro nesses animais. Essa observação levanta a possibilidade de que outros mecanismos ou variáveis, como o estado inflamatório (KARASKOVA et al., 2021), a presença de outros reguladores do ferro (SAL et al., 2018), ou características específicas da dieta (CLARK & HOENIG, 2021), podem estar modulando a dinâmica do ferro nos gatos obesos e com sobrepeso, além disso pode haver mecanismos compensatórios não conhecidos que minimizam o impacto da hepcidina nos níveis de ferro em gatos obesos, garantindo uma homeostase adequada. Estudo de Aigner et al. (2014) encontrou que existe uma síndrome de sobrecarga dismetabólica de ferro com elevação da ferritina em alguns humanos obesos, o que compensaria uma possível deficiência de ferro evitando a ocorrência de anemia nessas pessoas. Outra hipótese levantada é que se os gatos com sobrepeso ou obesos estiverem em um estado inflamatório subclínico, não identificado no momento do estudo, isso pode ter interferido na ação da hepcidina, já que esta é frequentemente regulada por sinais inflamatórios (KARASKOVA et al., 2021). No entanto, não podemos deixar de ressaltar que não existe até o momento, um valor de referência para a concentração sérica de hepcidina, portanto, não se pode afirmar que o aumento encontrado nestes gatos é realmente expressivo a ponto de induzir a deficiência de ferro.

Na análise bioquímica, houve diferença estatística nas concentrações de fosfatase alcalina entre gatos normais e com sobrepeso. Gatos com sobrepeso mostraram níveis mais altos, embora dentro dos limites normais. A variação pode ser devido a características individuais, sem indicar necessariamente condição patológica. A elevação da fosfatase alcalina está associada a processos inflamatórios, hepáticos e renais. Variações individuais devem ser consideradas na interpretação dos resultados (CLARK & HOENIG, 2021). Os parâmetros bioquímicos como alanina aminotransferase, proteína total, globulinas, albumina e relação globulinas/albumina não apresentaram alterações ou correlações

(entre variáveis hematológicas, metabolismo de ferro e bioquímicas) relevantes nos gatos com sobrepeso ou obesos do estudo.

A obesidade tem sido associada a elevação nas concentrações séricas de compostos de gordura como triglicerídeos e colesterol (CLARK & HOENIG, 2021), tanto em humanos quanto em felinos (FREITAS et al., 2018; LIMA et al., 2021). A elevação nas concentrações séricas de triglicerídeos e as frações HDL e VLDL do colesterol estiveram presentes de forma significativa nos gatos obesos e com sobrepeso neste estudo, além disso foi observado uma correlação moderada negativa ( $r -0.5$ ) entre o colesterol e hepcidina, indicando que à medida que os níveis de colesterol aumentam, os níveis de hepcidina tendem a diminuir. Muranaka et al. (2011) observou que gatos obesos apresentaram uma redução significativa na concentração plasmática de adiponectina e um aumento significativo na porcentagem de colesterol LDL em comparação com animais controle saudáveis, levando ainda em consideração que as concentrações de hepcidina são influenciadas pelo aumento de adiponectina em humanos (KARASKOVA et al., 2021), poderia explicar esse resultado, entretanto para um entendimento mais aprofundado dessa relação, seria necessário avaliar as concentrações de adiponectina, porém não foram realizadas. Estudos demonstram que aumento na concentração de colesterol está associado a uma diminuição na expressão do receptor para a lipoproteína de baixa densidade, resultando em um aumento nas concentrações plasmáticas dessa lipoproteína (DUVILLARD et al., 2003; NIESEN et al., 2008), conseqüentemente ocorre elevação das concentrações de triglicerídeos, como foi observado em gatos obesos e com sobrepeso nos estudos de Hoenig et al. (2003) e Hoenig et al. (2013) e os valores de triglicerídeos no presente estudo foram significativamente maiores nos gatos com sobrepeso e obesos, e próximo ao valor máximo de referência para espécie. Nesta pesquisa é importante ressaltar que não houve uma distinção clara nas concentrações de colesterol ou triglicerídeos entre os grupos estudados, e os valores abrangeram uma ampla faixa.

Em humanos a relação entre anemia por deficiência de ferro e obesidade é bem conhecida e já foi demonstrado que humanos obesos com resistência à insulina apresentavam anemia concomitante, com elevadas concentrações de hepcidina (ALKAZEMI et al., 2021; CAREAGA et al., 2015; CHENG et al., 2012;

SAL et al 2018), no entanto, uma relação clara entre esses fatores não foi determinada. Embora a média e mediana da glicose e frutossamina estarem dentro da normalidade nos três grupos, contudo, próximos ao limite superior, pode indicar indícios de resistência à insulina nesses gatos. Porém, não foi detectada correlação entre os valores de glicose e frutossamina sérica e as variáveis de metabolismo de ferro, tampouco com peso, ademais, os níveis de hepcidina nesses gatos variou muito.

As limitações deste estudo incluíram a falta de padronização na alimentação, baixo número de participantes em cada grupo experimental e a ausência de medição de ferritina e outros marcadores inflamatórios (interleucina-6, adiponectina e leptina). A pesquisa destaca a necessidade de estudos adicionais sobre citocinas inflamatórias, enzimas e proteínas no metabolismo de ferro e síndrome metabólica em gatos obesos, dada a escassez de pesquisas nesse campo específico e a dependência de dados extrapolados de outras espécies, principalmente humanos.

## **7. CONCLUSÕES**

A obesidade, como uma inflamação crônica, não induziu a anemia e nem influenciou no metabolismo de ferro nos gatos avaliados. Não foram encontrados indícios de anemia, deficiência de ferro ou diminuição na capacidade de ligação de ferro, pelo contrário, esses parâmetros foram maiores em relação a gatos com escore corporal normal. A concentração de hepcidina foi maior em gatos com sobrepeso e obesidade, porém este aumento não interferiu nas concentrações séricas de ferro. A associação entre obesidade e alterações nos níveis de colesterol e suas frações e triglicerídeos destaca a importância de abordar não apenas as questões relacionadas ao peso, mas também os distúrbios metabólicos que frequentemente acompanham a condição de obesidade felina, como diabetes e síndrome metabólica.

## **8. REFERÊNCIAS**

AIGNER, E. et al. Obesity as an emerging risk factor for iron deficiency. **Nutrients**, v. 6, n. 9, p. 3587-3600, 2014.

ALI, N. B. et al. Overweight and obesity among urban women with iron deficiency anaemia in Bangladesh. **Maternal & Child Nutrition**, v. 17, n. 2, p. e13102, 2021.

ALKAZEMI, D. et al. Alterations in glutathione redox homeostasis among adolescents with obesity and anemia. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 3034, 2021.

ALVES, R. S. et al. Frequência e fatores de risco da obesidade em uma população de gatos domésticos no Rio de Janeiro. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v. 39, n. 1, p. 33-45, 2017.

ANON. **Press Release and Summary of the Veterinary Clinic: Pet Obesity Prevalence Survey & Pet Owner: Weight Management, Nutrition, and Pet Food Survey. Association for Pet Obesity Prevention**. 2018. Available at: <https://petobesityprevention.org/2018>. Access: set 26, 2023.

ARSHAD, M. et al. Iron deficiency anemia and megaloblastic anemia in obese patients. **Romanian Journal of Internal Medicine**, v. 55, n. 1, p. 3-7, 2017.

BACKUS, R.; WARA, A. Development of obesity: mechanisms and physiology. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 46, n. 5, p. 773-784, 2016.

BAYS, H. Central obesity as a clinical marker of adiposopathy; increased visceral adiposity as a surrogate marker for global fat dysfunction. **Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity**, v. 21, n. 5, p. 345, 2014.

BRASSE-LAGNEL, C. et al. Intestinal DMT1 cotransporter is down-regulated by hepcidin via proteasome internalization and degradation. **Gastroenterology**, v. 140, n. 4, p. 1261-1271. e1, 2011.

BRENNAN, C. L. et al. GLUT4 but not GLUT1 expression decreases early in the development of feline obesity. **Domestic animal endocrinology**, v. 26, n. 4, p. 291-301, 2004.

CAREAGA, M. et al. Inflammation and iron status in bariatric surgery candidates. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 11, n. 4, p. 906-911, 2015.

CHANDLER, M. et al. Obesity and associated comorbidities in people and companion animals: a one health perspective. **Journal of Comparative Pathology**, v. 156, n. 4, p. 296-309, 2017.

CHAUDHARI, U. K. et al. Iron deficiency, but not anemia, is identified in naturally occurring obesity and insulin resistance in male nonhuman primates. **Journal of Medical Primatology**, v. 51, n. 3, p. 165-171, 2022.

CHENG, H. L. et al. The relationship between obesity and hypoferraemia in adults: a systematic review. **Obesity Reviews**, v. 13, n. 2, p. 150-161, 2012.

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

CLARK, M.; HOENIG, M. Feline comorbidities: Pathophysiology and management of the obese diabetic cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 23, n. 7, p. 639-648, 2021.

CONTE, C. et al. Multiorgan insulin sensitivity in lean and obese subjects. **Diabetes care**, v. 35, n. 6, p. 1316-1321, 2012.

CORBEE, R. J. Obesity in show cats. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 98, n. 6, p. 1075-1080, 2014.

DUVILLARD, L. et al. Cell surface expression of LDL receptor is decreased in type 2 diabetic patients and is normalized by insulin therapy. **Diabetes Care**, v. 26, n. 5, p. 1540-1544, 2003.

FARHANGI, M. A. et al. White blood cell count in women: relation to inflammatory biomarkers, haematological profiles, visceral adiposity, and other cardiovascular risk factors. **Journal of Health, Population, and Nutrition**, v. 31, n. 1, p. 58, 2013.

FELDMAN, B.F., et al. **Schalm's Veterinary Hematology**. 5th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

FRAENKEL, P. G. Anemia of inflammation: a review. **Medical Clinics**, v. 101, n. 2, p. 285-296, 2017.

FREITAS, V. D. et al. Metabolic evaluation in overweight and obese cats and association with blood pressure. **Ciência Rural**, v. 48, 2017.

FRIEDEWALD, W. et al. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical chemistry**, v. 18, n. 6, p. 499-502, 1972.

GHOSE, B. et al. Anemia status in relation to body mass index among women of childbearing age in Bangladesh. **Asia Pacific Journal of Public Health**, v. 28, n. 7, p. 611-619, 2016.

HAMPER, B. Current topics in canine and feline obesity. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 46, n. 5, p. 785-795, 2016.

HOENIG, M. et al. Effects of obesity on lipid profiles in neutered male and female cats. **American Journal of Veterinary Research**, v. 64, n. 3, p. 299-303, 2003.

HOENIG, M. et al. Activity and tissue-specific expression of lipases and tumor-necrosis factor  $\alpha$  in lean and obese cats. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 30, n.4, p. 333-344, 2006.

HOENIG, M. et al. 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. R227-R234, 2007.

HOENIG, M. et al. Evaluation of routine hematology profile results and fructosamine, thyroxine, insulin, and proinsulin concentrations in lean, overweight, obese, and diabetic cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 243, n. 9, p. 1302-1309, 2013.

HUANG-DORAN, I. et al. Lipodystrophy: metabolic insights from a rare disorder. **The Journal of endocrinology**, v. 207, n. 3, p. 245-255, 2010.

JAVARD, R. et al. Acute-phase proteins and iron status in cats with chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, n. 2, p. 457-464, 2017.

KANEKO, J.J. et al. (Ed.). **Clinical biochemistry of domestic animals**. Academic press, 2008.

KARASKOVA, E. et al. Importance of hepcidin in the etiopathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. **Digestive Diseases and Sciences**, p. 1-7, 2021.

KHAN, A. et al. Ferritin is a marker of inflammation rather than iron deficiency in overweight and obese people. **Journal of Obesity**, v. 2016, 2016.

KIENZLE, E.; BERGLER, R. Human-animal relationship of owners of normal and overweight cats. **The Journal of Nutrition**, v. 136, n. 7, p. 1947S-1950S, 2006.

KLEY, S. et al. The impact of obesity, sex, and diet on hepatic glucose production in cats. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 296, n. 4, p. R936-R943, 2009.

LAFLAMME, D. P. Development and validation of a body condition score system for cats: a clinical tool. **Feline Practice**, v. 25, n. 5-6, p. 13-17, 1997.

LAWEN, A.; LANE, D. JR. Mammalian iron homeostasis in health and disease: uptake, storage, transport, and molecular mechanisms of action. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 18, n. 18, p. 2473-2507, 2013.

LETO, D.; SALTIEL, A. R. Regulation of glucose transport by insulin: traffic control of GLUT4. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 13, n. 6, p. 383-396, 2012.

LIMA, C. M. et al. Feline obesity: risk factors and clinical and metabolic findings. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 42, n. 6, p. 3305-3320, 2021.

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

MARTINS, T. O. et al. Feline obesity causes hematological and biochemical changes and oxidative stress—a pilot study. **Veterinary Research Communications**, v. 47, n. 1, p. 167-177, 2022.

MCCOWN, J. L.; SPECHT, A. J. Iron homeostasis and disorders in dogs and cats: a review. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 47, n. 3, p. 151-160, 2011.

MURANAKA, S. et al. 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.

NIESEN, M. et al. Diabetes alters LDL receptor and PCSK9 expression in rat liver. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 470, n. 2, p. 111-115, 2008.

PANTOPOULOS, K. et al. Mechanisms of mammalian iron homeostasis. **Biochemistry**, v. 51, n. 29, p. 5705-5724, 2012.

PURDY, J. C.; SHATZEL, J. J. The hematologic consequences of obesity. **European Journal of Haematology**, v. 106, n. 3, p. 306-319, 2021.

QIN, Y. et al. Anemia in relation to body mass index and waist circumference among Chinese women. **Nutrition Journal**, v. 12, n. 1, p. 1-3, 2013.

RAGHAVAN, V. et al. Relevance of haematologic parameters in obese women with or without metabolic syndrome. **Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR**, v. 10, n. 5, p. EC11, 2016.

RIZZI, T. E. et al. Normal hematology of the cat. WEISS, D.J; WARDROP, K.J. **Schalm's Veterinary Hematology**, v. 6, p. 811-820, 2010.

ROWE, E. et al. Risk factors identified for owner-reported feline obesity at around one year of age: Dry diet and indoor lifestyle. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 121, n. 3-4, p. 273-281, 2015.

RUCHALA, P.; NEMETH, E. The pathophysiology and pharmacology of hepcidin. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 35, n. 3, p. 155-161, 2014.

RUMSEY, D.J. **How to Interpret a Correlation Coefficient r**. In: *Statistic for Dummies*, Ed. Wiley, 2021. Disponível em: <https://www.dummies.com/article/academics-thearts/math/statistics/how-to-interpret-a-correlation-coefficient-r-169792>. Acesso em: 23/01/2024.

ŞAHINDURAN, Ş. et al. Investigation of some acute phase proteins, cytokines and hepcidin values in feline enteric corona virus antibodies and feline infectious peritonitis antigen positive cats. **Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society**, v. 73, n. 4, p. 4697-4702, 2022.

SAL, E. et al. Relationship between obesity and iron deficiency anemia: is there a role of hepcidin? **Hematology**, v. 23, n. 8, p. 542-548, 2018.

SALTIEL, A. R.; KAHN, C. R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. **Nature**, v. 414, n. 6865, p. 799-806, 2001.

SERISIER, S. et al. Faster growth rate in ad libitum-fed cats: a risk factor predicting the likelihood of becoming overweight during adulthood. **Journal of nutritional science**, v. 2, p. e11, 2013.

SPEAKMAN, J. R. et al. Set points, settling points and some alternative models: theoretical options to understand how genes and environments combine to regulate body adiposity. **Disease Models & Mechanisms**, v. 4, n. 6, p. 733-745, 2011.

SPEAKMAN, J. R. Obesity: the integrated roles of environment and genetics. **The Journal of Nutrition**, v. 134, n. 8, p. 2090S-2105S, 2004.

TUSSING-HUMPHREYS, L. et al. Rethinking iron regulation and assessment in iron deficiency, anemia of chronic disease, and obesity: introducing

hepcidin. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 112, n. 3, p. 391-400, 2012.

TVARIJONAVICIUTE, A. et al. Obesity-related metabolic dysfunction in dogs: a comparison with human metabolic syndrome. **BMC Veterinary Research**, v. 8, p. 1-8, 2012.

VAN DE VELDE, H. et al. 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.

VERA, R. H. et al. Obesity with insulin resistance increase thrombosis in wild-type and bone marrow-transplanted Zucker Fatty rats. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 109, n. 02, p. 319-327, 2013.

WANG, C. et al. Prevalence of electrolyte and nutritional deficiencies in Chinese bariatric surgery candidates. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 12, n. 3, p. 629-634, 2016.

WHO. **Acceleration plan to stop obesity**. World Health Organization, 2023. (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240075634>, accessed 10 feb 2014).

WITZEL, A. L. et al. Use of a morphometric method and body fat index system for estimation of body composition in overweight and obese cats. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 244, n. 11, p. 1285-1290, 2014.

YAMAUCHI, T. et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. **Nature Medicine**, v. 7, n. 8, p. 941-946, 2001.

ZHAO, L. et al. Obesity and iron deficiency: a quantitative meta-analysis. **Obesity Reviews**, v. 16, n. 12, p. 1081-1093, 2015.

## 9. APÊNDICES

### APÊNDICE A – QUALIS E FATOR DE IMPACTO DA REVISTA

**Sage Journals** Search this journal ▾ Enter search terms...  [Advanced search](#)

Browse by discipline ▾ Information for ▾

# Journal of Feline Medicine and Surgery

  **Impact Factor: 1.7 / 5-Year Impact Factor: 1.9**



*JFMS* is an online, [open access](#), international, peer-reviewed journal. It is an official journal of both the [International Society of Feline Medicine](#) and the [American Association of Feline Practitioners](#). The journal disclaimer can be found [here](#).  
This journal is a member of the [Committee on Publication Ethics \(COPE\)](#).

  ACESSO

INÍCIO >> Qualis >> Qualis Periódicos

**Qualis Periódicos**

\* Evento de Classificação:  
CLASSIFICAÇÕES DE PERIÓDICOS QUADRIÊNIO 2017-2020 ▾

Área de Avaliação:  
 -- SELECIONE -- ▾ +

ISSN:

Título:  
 Journal of Feline Medicine and Surgery

Classificação:  
 -- SELECIONE -- ▾

1098-612X	JOURNAL OF FELINE MEDICINE AND SURGERY	MEDICINA VETERINÁRIA	A2	MEDICINA VETERINÁRIA
-----------	--	----------------------	----	----------------------

Ativar o Windows  
Arroba Confinarções para ativ

## APÊNDICE B – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO A REVISTA

14/02/2024, 12:37 ScholarOne Manuscripts

 **Journal of Feline Medicine and Surgery**

[# Home](#)

[/ Author](#)

---

## Submission Confirmation Print

---

Thank you for your submission

---

**Submitted to**  
Journal of Feline Medicine and Surgery

**Manuscript ID**  
JFMS-24-0021

**Title**  
Hepcidin, hematological parameters and iron metabolism in obese and overweight cats.

**Authors**  
Coelho, Edison  
Guerra, Thais  
Almeida, Elianara  
Magalhães, Tayane  
Mendonça, Adriane  
Sousa, Valeria  
Almeida, Arleana

**Date Submitted**  
14-Feb-2024



APÊNDICE C – ARTIGO SUBMETIDO A REVISTA

**Hepcidin, hematological parameters and iron metabolism in obese and overweight cats.**

**Edison Lorrان Jerdlicka Coelho**

Veterinary Hospital, Federal University of Mato Grosso, Cuiabá, Mato Grosso, Brazil.

**Thais Guerra**

Veterinary Hospital, Federal University of Mato Grosso, Cuiabá, Mato Grosso, Brazil.

**Elianara Martins de Almeida**

Department of Statistics/ICET, Federal University of Mato Grosso, Cuiabá, Mato Grosso, Brazil.

**Tayane Bruna Magalhães**

Veterinary Hospital, Federal University of Mato Grosso, Cuiabá, Mato Grosso, Brazil.

**Adriane Jorge Mendonça**

Veterinary Hospital, Federal University of Mato Grosso, Cuiabá, Mato Grosso, Brazil.

**Valéria Régia Franco Sousa**

Veterinary Hospital, Federal University of Mato Grosso, Cuiabá, Mato Grosso, Brazil.

**Arleana do Bom Parto Ferreira de Almeida**

Veterinary Hospital, Federal University of Mato Grosso, Cuiabá, Mato Grosso, Brazil.

Email for correspondence: [arleferreira@gmail.com](mailto:arleferreira@gmail.com)

**Keywords:** Anemia. Iron Deficiency. Hepcidin. Obesity.

## **ABSTRACT**

**Objectives:** To evaluate the hematological profile, iron metabolism, and serum concentrations of hepcidin in obese and overweight cats.

**Materials and Methods:** Complete hematological analysis, iron, iron-binding capacity, serum hepcidin levels, lipid profile, and hepatic profile were performed on 79 felines (25 with normal body condition score, 27 overweight, and 27 obese).

**Results:** No significant hematological alterations or anemia were found in the evaluated cats. Obese cats exhibited higher concentrations of triglycerides and cholesterol and their fractions. No alterations in iron metabolism were observed, even with higher hepcidin concentrations in obese and overweight cats; on the contrary, iron concentration and iron-binding capacity were higher in obese/overweight cats.

**Conclusions:** In this study, overweight or obesity did not influence iron metabolism nor induce anemia in cats. However, further complementary studies should be conducted to better elucidate the relationship between iron levels and feline obesity.

## INTRODUCTION

According to the World Health Organization, 800 million people worldwide suffer from obesity, a disease that has become a significant public health issue globally<sup>1</sup>. Current data has observed a similar panorama in feline medicine, associated with the close relationship between humans and cats. The increasing humanization of cats has led to complications, including high rates of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, and certain types of cancer, with obesity being a significant triggering factor<sup>2</sup>. Obesity in cats results in a positive energy imbalance, leading to the accumulation of adipose tissue at the expense of lean mass, which can cause increased morbidity and mortality. Adipose tissue plays essential functions such as fat storage and structural support, in addition to playing a relevant role as an endocrine gland, secreting hormones and mediators that affect adipocyte functions and modulate metabolic pathways<sup>3,4,5</sup>.

The progression of obesity in cats can lead to metabolic syndrome, characterized by dysregulations of adipokines, chronic inflammation, and lipotoxicity, similar to what occurs in humans<sup>6,7,8</sup>. Biomarkers such as adiponectin, pro-inflammatory cytokines, tumor necrosis factor, and leptin reflect changes in energy metabolism related to weight gain, being strongly correlated with the amount of adipose tissue and contributing to insulin resistance in obese cats<sup>9,10,11</sup>.

Additionally, obesity in cats is associated with anemia linked to chronic inflammatory processes<sup>12</sup>, with studies indicating a strong relationship between iron deficiency and obesity. During inflammatory processes, hepcidin, secreted by the liver, regulates intestinal iron absorption, contributing to functional iron deficiency in obese patients and affecting erythropoiesis<sup>13,14</sup>.

Feline obesity shares pathophysiological similarities with human obesity, such as genetic predisposition, reduced physical activity, unregulated feeding, and alterations in

hepatic fat metabolism. Obese cats exhibit similar development of insulin resistance and metabolic syndrome, suggesting that felines can serve as an experimental model for understanding human obesity<sup>5,15,16,17</sup>. Considering this, the objective of this study was to assess the hematological profile, iron metabolism, and serum concentrations of hepcidin in obese and overweight cats.

## **MATERIAL AND METHODS**

The present study was submitted to and approved by the Ethics Committee for Animal Use (CEUA) of the Federal University of Mato Grosso under protocol number 23108.002575/2020-16. From March to December 2022, adult cats aged between 2 and 9 years, without defined breed, and regardless of gender, were selected from clinical care at the Veterinary Hospital of the Federal University of Mato Grosso, Cuiabá, Mato Grosso. This selection was carried out after obtaining informed consent and authorization from the owners. All cats underwent a comprehensive clinical examination, including measurement of body weight, blood pressure, heart and respiratory rate, assessment of mucous membranes and lymph nodes, and rectal temperature evaluation. The cats were divided into three groups according to the body condition score (BCS)<sup>18</sup> (Figures 1 and 2) and morphometric measurements<sup>19</sup>, as follows: Normal Group - cats with BCS 4 and 5; Overweight Group - cats with BCS 6 and 7; Obese Group - cats with BCS 8 and 9.

For hematological analysis, blood samples were collected by puncture of the cephalic or jugular vein. Blood samples were placed in tubes with ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) anticoagulant (+/- 2mL) for complete blood count, in tubes with fluoride for glucose measurement, and in tubes without anticoagulant (+/- 5mL) for serum collection.

The complete blood count was performed using the Poch-100 iv Diff Automated Hematology Analyzer (Roche®), and the obtained values were compared with those reported by Feldman et al. (2000)<sup>20</sup>, Kaneko et al. (2008)<sup>21</sup>, and Rizzi et al. (2010)<sup>22</sup>, in addition to cytological analysis of the slides by light microscopy.

The alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), total protein (TP), albumin, and globulins (TP - albumin), cholesterol, triglycerides, serum fructosamine, serum iron concentration, iron-binding capacity (TIBC), and high-density lipoproteins (HDL) were measured using an automated biochemical analyzer (Wiener Lab©, Argentina). The measurement of low-density lipoproteins (LDL) and very low-density lipoproteins (VLDL) was calculated using the equation from Friedewald et al. (1972)<sup>23</sup>. The hepcidin assay was performed using a specific commercial ELISA kit for cats (Cat Hepcidin, HEPC ELISA kit) from MyBiosource®. Samples were analyzed in triplicate at 450nm following the manufacturer's recommendations. Reference values for feline hepcidin were not found in the consulted literature.

The data were analyzed using ANOVA and Tukey or Kruskal-Wallis test and Dunn-Bonferroni post-hoc test, with a significance level of 5%. Spearman correlation was performed between the variables and analyzed according to the method proposed by Rumsey (2021)<sup>24</sup>. The analyses were conducted using R software (2023), version 4.3.2.

## **RESULTS**

Seventy-nine cats were selected, comprising 46 (58.22%) males and 33 (41.77%) females, all neutered. According to the BCS, the cats were grouped as follows: Normal body condition score (BCS) group - consisting of 25 cats; Overweight group - consisting of 27 cats; and Obese group - consisting of 27 cats. The average age of cats with normal BCS was 4.33 years (minimum 2 and maximum 8); 5.34 years (minimum 2 and maximum

9) in overweight cats; and 5.74 years (minimum 2 and maximum 9) in obese cats. The average weight of each group was 3.78 kg, 4.9 kg, and 6.19 kg, respectively.

The hematological parameters did not show significant differences between the groups ( $p < 0.05$ ). Table 1 presents the mean values, standard deviation, median, minimum, and maximum of the hematological variables analyzed.

Regarding iron, no statistically significant difference was observed between the groups ( $p > 0.05$ ); however, their mean values were higher in the overweight and obese groups compared to the normal BCS group (Table 2). The iron-binding capacity was significantly lower in the group of cats with normal BCS compared to the group of overweight and obese cats ( $p = 0.002$ ) (Table 2; Figure 3). Hepcidin showed higher mean values for the overweight and obese cat groups compared to the group with normal BCS, but without statistically significant differences between the groups (Table 2).

In the analysis of serum biochemistry, the means and medians of the variables analyzed were within the reference range for the species in all groups. Despite being within the normal range, statistically significant differences were obtained for the variables alkaline phosphatase (between the normal BCS group and overweight group), triglycerides and very low-density lipoprotein (between the normal BCS group and overweight and obese groups), and high-density lipoprotein (between the normal BCS group and obese group) (Table 3).

In Figure 4, it is observed that in the comparison between the normal BCS and overweight groups, the latter group presents significantly higher mean alkaline phosphatase levels ( $p = 0.047$ ) compared to the normal BCS group, which is not observed in the obese group, where the mean is similar. The same pattern is observed in the comparison of triglycerides between the groups; however, it is noted that the values in the normal BCS group are significantly ( $p = 0.003$ ) lower compared to the overweight and

obese groups. Regarding the cholesterol level, no significant difference was observed ( $p = 0.163$ ); however, when analyzing its fractions (HDL and VLDL), it is observed that the mean HDL values in the obese group are significantly higher ( $p = 0.016$ ) compared to the normal BCS group, and the VLDL values are significantly higher ( $p < 0.001$ ) in the overweight and obese groups compared to the normal BCS group.

In the Spearman correlation analysis comparing the weight of each group with the hematological, iron metabolism, and biochemical variables, no significant correlation ( $p < 0.05$ ) was found. When comparing hepcidin values with the same variables described above, a moderate and positive correlation ( $r = 0.5$ ) was observed between iron-binding capacity and hepcidin in the overweight group. In this same group, a moderate negative correlation ( $r = -0.5$ ) was also observed between hepcidin and cholesterol. No significant correlations were found when comparing hematological parameters, iron metabolism, and weight with biochemical parameters such as ALP, ALT, triglycerides, VLDL, HDL, glucose, fructosamine, total protein, and fractions.

## **DISCUSSION**

This study addressed the analysis of hematological, biochemical parameters, and markers of iron metabolism in three distinct groups: cats with obesity, cats with overweight, and cats with normal body condition score. This study aimed to fill gaps in current understanding since, despite studies over the years indicating an association between obesity and iron deficiency anemia in humans, this association is not fully elucidated in felines. This species is considered an experimental model for obesity in humans<sup>2,17,25,26</sup>.

The hematological values of erythrocyte count, hemoglobin, hematocrit, MCV, MCHC, and reticulocytes did not show significant alterations between overweight or

obese cats and cats in the normal group, remaining within the reference values for the species, therefore, without apparent anemia. Indeed, even in human medicine, alterations in these hematological parameters are contradictory. Cheng et al. (2012)<sup>27</sup> showed higher concentrations of hemoglobin in obese individuals; however, other studies have observed lower levels<sup>28,29</sup>. In the correlation analysis, hematological parameters (hematocrit, hemoglobin, and erythrocytes) did not show any correlation with weight, iron concentration, iron-binding capacity, or hepcidin, consistent with observations in other studies where no correlation between human obesity and hematological alterations was found<sup>30,31,32,33</sup>. A study evaluating hematological findings in overweight or obese cats observed a significantly higher mean corpuscular volume (MCV) in obese cats<sup>34</sup>. Similarly, a study by Hoenig et al. (2013)<sup>10</sup> did not find altered hematocrit values or significant differences when comparing overweight cats, obese cats, normal weight cats, or diabetic cats.

Other hematological parameters, such as white blood cell count, platelets, and total plasma proteins, also did not differ among the groups, although the platelet mean was higher in obese cats, as demonstrated by Martins et al. (2022)<sup>34</sup>. Purdy et al. (2021)<sup>35</sup> observed a positive correlation between obesity and an increase in platelet count in this species, similar to findings in obese rats<sup>36</sup> and obese humans.<sup>28,37</sup>

In the iron metabolism parameters, iron-binding capacity was significantly higher in overweight and obese cats compared to cats in the normal group. According to Fraenkel (2017)<sup>38</sup>, this analysis represents how much iron can circulate in the blood bound to proteins, with transferrin being the main iron-transporting protein. Therefore, evaluating iron-binding capacity becomes an effective indirect measure to determine the available amount of transferrin. Therefore, overweight and obese cats showed a higher concentration of circulating transferrin. This same result has been observed in humans

undergoing weight loss, where they exhibited higher transferrin saturation<sup>38</sup>. Sal et al. (2018)<sup>39</sup> highlighted that the transferrin receptor serves as a marker insensitive to inflammation, allowing its use in diagnosing iron deficiency in patients with concurrent inflammation.

The serum iron concentration corroborated with the results of iron-binding capacity, demonstrating to be significantly higher in overweight and obese cats. These data diverge from studies conducted in humans, which show a low serum iron concentration in obese patients<sup>35</sup>, with a 1.31 times higher likelihood of obese individuals having lower iron saturation and transferrin concentration than non-obese individuals<sup>40</sup>. It is worth noting that in addition to serum iron concentration, studies in humans analyze ferritin, a protein responsible for iron storage in tissues. Low ferritin levels can indicate iron deficiency even with normal serum iron concentrations<sup>40,41</sup>, however, this study did not analyze ferritin levels.

The serum hepcidin concentration, although not statistically significant, was higher in overweight and obese cats compared to the normal group. This result was expected considering the chronic inflammatory nature of obesity and evidence of increased levels of this protein in cats with inflammatory processes<sup>42,43</sup>. Therefore, the higher concentration of hepcidin found in the cats in this study was not sufficient to alter iron metabolism and induce iron deficiency or anemia in overweight/obese cats. This differs from findings in humans, where a significant increase in this protein is often associated with iron deficiency<sup>14,35</sup>, this is supported by the observed increase in hepcidin proportional to the increase in iron-binding capacity in overweight cats ( $r$  0.7).

The absence of a significant correlation between the body weight of the studied cats and the concentration of hepcidin reinforces the hypothesis that hepcidin may not be exerting a substantial influence in overweight or obese cats. This lack of correlation

suggests that additional factors, beyond body weight, may be playing a predominant role in regulating iron metabolism in these animals. This observation raises the possibility that other mechanisms or variables, such as inflammatory status<sup>13</sup>, the presence of other iron regulators<sup>39</sup>, or specific dietary characteristics<sup>5</sup>, may be modulating iron dynamics in these cats. Additionally, there may be unknown compensatory mechanisms that minimize the impact of hepcidin on iron levels in obese cats, ensuring adequate homeostasis. The study by Aigner et al. (2014)<sup>44</sup> describes a dismetabolic iron overload syndrome with elevated ferritin levels in some obese humans, which could compensate for a potential iron deficiency, preventing anemia in these individuals. Another hypothesis raised is that if overweight or obese cats are in a subclinical inflammatory state, unidentified at the time of the study, it may have interfered with the action of hepcidin, as it is regulated by inflammatory signals<sup>13</sup>. However, it is worth noting that there is currently no reference value for serum hepcidin concentration, so it cannot be stated whether the increase found in these cats is truly significant enough to induce iron deficiency.

In the biochemical analysis, there was a statistical difference in the concentrations of alkaline phosphatase between normal-weight and overweight cats. Overweight cats showed higher levels, although within normal limits. The variation may be due to individual characteristics, without necessarily indicating a pathological condition. Elevated alkaline phosphatase is associated with inflammatory, hepatic, and renal processes<sup>5,6</sup>. Individual variations should be considered when interpreting the results<sup>5,6</sup>. Biochemical parameters such as alanine aminotransferase, total protein, globulins, albumin, and globulin/albumin ratio did not show significant changes or correlations (between hematological, iron metabolism, and biochemical variables) in overweight or obese cats in the study.

Obesity has been associated with elevated serum concentrations of fat compounds such as triglycerides and cholesterol<sup>5</sup>, both in humans and in felines<sup>45,46</sup>. The elevation in serum triglyceride concentrations and the HDL and VLDL fractions of cholesterol were significantly present in overweight and obese cats in this study. Additionally, a moderate negative correlation ( $r -0.5$ ) was observed between cholesterol and hepcidin, indicating that as cholesterol levels increase, hepcidin levels tend to decrease. Muranaka et al. (2011)<sup>47</sup> observed that obese cats showed a significant reduction in plasma adiponectin concentration and a significant increase in LDL cholesterol percentage compared to healthy control animals. Since hepcidin concentrations are influenced by increased adiponectin levels in humans<sup>13</sup>, this could explain this result. However, for a deeper understanding of this relationship, it would be necessary to assess adiponectin concentrations, which were not measured in this study. Studies demonstrate that an increase in cholesterol concentration is associated with a decrease in low-density lipoprotein receptor expression, resulting in elevated plasma concentrations of this lipoprotein<sup>48,49</sup>, consequently, there is an increase in triglyceride concentrations, as observed in overweight and obese cats in the studies by Hoenig et al. (2003)<sup>50</sup> and Hoenig et al. (2013)<sup>10</sup>. In the present study, triglyceride values were significantly higher in overweight and obese cats, approaching the maximum reference value for the species. In this research, it is important to note that there was no clear distinction in cholesterol or triglyceride concentrations among the studied groups, and the values spanned a wide range.

In humans, the relationship between iron deficiency anemia and obesity is well-known, and it has been shown that obese individuals with insulin resistance often present concurrent anemia, along with elevated concentrations of hepcidin<sup>27,51,52</sup>, however, a clear relationship between these factors has not been determined. Although the mean and

median glucose and fructosamine levels were within the normal range in all three groups, they were close to the upper limit, which may indicate signs of insulin resistance in these cats. However, no correlation was found between the levels of serum glucose and fructosamine and the variables of iron metabolism, nor with weight; moreover, the levels of hepcidin in these cats varied widely.

The limitations of this study included the lack of standardization in diet, low number of participants in each experimental group, and the absence of measurement of ferritin and other inflammatory markers (interleukin-6, adiponectin, and leptin). The research highlights the need for further studies on inflammatory cytokines, enzymes, and proteins in iron metabolism and metabolic syndrome in obese cats, given the scarcity of research in this specific field and the reliance on extrapolated data from other species, mainly humans.

## **CONCLUSION**

Obesity, as a chronic inflammation, did not induce anemia nor influence iron metabolism in the evaluated cats. There were no signs of anemia, iron deficiency, or decreased iron binding capacity. On the contrary, these parameters were higher compared to cats with normal body condition scores. The concentration of hepcidin was higher in overweight and obese cats; however, this increase did not interfere with serum iron levels in the evaluated cats. The association between obesity and changes in cholesterol levels and its fractions, as well as triglycerides, highlights the importance of addressing not only weight-related issues but also the metabolic disorders that often accompany feline obesity, such as diabetes and metabolic syndrome.

**Acknowledgments:** We would like to thank the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior for the scholarship provided during the master's degree program.

**Conflicts of interest:** There is no conflict of interest regarding the development and results of the study.

**Funding:** The authors did not receive any financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

**Informed consent:** Informed consent (verbal and written) was obtained from the owner or legal custodian of all animal(s) described in this work (experimental or non-experimental animals, including cadavers) for all procedure(s) undertaken (prospective or retrospective studies).

**Ethical Approval:** The work described in this manuscript involved the use of non-experimental (owned or unowned) animals and procedures that differed from established internationally recognised high standards ('best practice') of veterinary clinical care for the individual patient. The study therefore had prior ethical approval from an established (or ad hoc) committee as stated in the manuscript.

## REFERENCES

1. Who. **Acceleration plan to stop obesity.** *World Health Organization*, 2023. (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240075634>, accessed 10 feb 2014).
2. Chandler, M, et al. **Obesity and associated comorbidities in people and companion animals: a one health perspective.** *Journal of comparative pathology* 2017, v. 156, n. 4, p. 296-309. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2017.03.006>

3. Bartges, J, et al. **Nutritional management of diseases. IN: LITTLE S.E. The Cat Clinical Medicine and Management.** St. Louis: Elsevier; cap 18, p. 255 – 288, 2012.
4. Bays, H. **Central obesity as a clinical marker of adiposopathy; increased visceral adiposity as a surrogate marker for global fat dysfunction.** *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* 2014, v. 21, n. 5, p. 345. DOI: 10.1097/MED.0000000000000093
5. Clark, M and Hoenig, M. **Feline comorbidities: Pathophysiology and management of the obese diabetic cat.** *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2021, v. 23, n. 7, p. 639-648. DOI: <https://doi.org/10.1177/1098612X211021540>
6. Backus, R, and wara, A. **Development of obesity: mechanisms and physiology.** *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 2016, v. 46, n. 5, p. 773-784. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.04.002>
7. Okada, Y, et al. **Comparison of visceral fat accumulation and metabolome markers among cats of varying BCS and novel classification of feline obesity and metabolic syndrome.** *Frontiers in veterinary science* 2017, v. 4, p. 17. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00017>
8. Mizorogi, T, et al. **Effects of age on inflammatory profiles and nutrition/energy metabolism in domestic cats.** *Veterinary Medicine: Research and Reports* 2020, p. 131-137. DOI: <https://doi.org/10.2147/VMRR.S277208>
9. Tvarijonavičiute, A, et al. **Obesity-related metabolic dysfunction in dogs: a comparison with human metabolic syndrome.** *BMC Veterinary Research* 2012, v. 8, p. 1-8. DOI: <https://doi.org/10.1186/1746-6148-8-147>
10. Hoenig, M, et al. **Evaluation of routine hematology profile results and fructosamine, thyroxine, insulin, and proinsulin concentrations in lean,**

- overweight, obese, and diabetic cats.** *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2013, v. 243, n. 9, p. 1302-1309. DOI: <https://doi.org/10.2460/javma.243.9.1302>
11. Öhlund, M, et al. **Overweight in adult cats: a cross-sectional study.** *Acta Veterinaria Scandinavica* 2018, v. 60, n. 1, p. 1-10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13028-018-0359-7>
  12. Olson, SW, and Hohenhaus, AE. **Feline non-regenerative anemia: Diagnostic and treatment recommendations.** *Journal of feline medicine and surgery* 2019, v. 21, n. 7, p. 615-631. DOI: <https://doi.org/10.1177/1098612X19856178>
  13. Karaskova, E, et al. **Importance of hepcidin in the etiopathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease.** *Digestive Diseases and Sciences* 2021, p. 1-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06652-1>
  14. Tussing-humphreys, L. et al. **Rethinking iron regulation and assessment in iron deficiency, anemia of chronic disease, and obesity: introducing hepcidin.** *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2012, v. 112, n. 3, p. 391-400. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jada.2011.08.038>
  15. Kienzle, E, and Bergler, R. **Human-animal relationship of owners of normal and overweight cats.** *The Journal of nutrition* 2006, v. 136, n. 7, p. 1947S-1950S.
  16. Hoenig, M, et al. **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* 2007, v. 292, n. 1, p. R227-R234. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00313.2006>

17. Van de Velde, H, et al. **The cat as a model for human obesity: insights into depot-specific inflammation associated with feline obesity.** *British Journal of Nutrition* 2013, v. 110, n. 7, p. 1326-1335. DOI: 10.1017/S0007114513000226.
18. Laflamme, DP. **Development and validation of a body condition score system for cats: a clinical tool.** *Feline Practice* 1997, Santa Barbara, v. 25, n. 5-6, p. 13-17.
19. Witzel, AL, et al. **Use of a morphometric method and body fat index system for estimation of body composition in overweight and obese cats.** *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2014, v. 244, n. 11, p. 1285-1290. DOI: <https://doi.org/10.2460/javma.244.11.1285>
20. Feldman, BF, et al. **Schalm's Veterinary Hematology.** 5th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
21. Kaneko, JJ, et al. **Clinical biochemistry of domestic animals.** *Academic press*, 2008.
22. Rizzi, TE, et al. **Normal hematology of the cat.** WEISS, DJ, WARDROP, KJ. *Schalm's veterinary hematology* (2010), v. 6, p. 811-820.
23. Friedewald, W, et al. **Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge.** *Clinical chemistry* 1972, v. 18, n. 6, p. 499-502. DOI: <https://doi.org/10.1093/clinchem/18.6.499>
24. Rumsey, DJ. **How to Interpret a Correlation Coefficient r.** In: *Statistic for Dummies*, Ed. Wiley, 2021. Access: <https://www.dummies.com/article/academics-thearts/math/statistics/how-to-interpret-a-correlation-coefficient-r-169792>. Acesso em: 23/01/2024.

25. Corbee, RJ. **Obesity in show cats.** *Journal of animal physiology and animal nutrition* 2014, v. 98, n. 6, p. 1075-1080. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpn.12176>
26. Hamper, B. **Current topics in canine and feline obesity.** *Veterinary Clinics: Small Animal Practice* 2016, v. 46, n. 5, p. 785-795. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.04.003>
27. Cheng, HL, et al. **The relationship between obesity and hypoferraemia in adults: a systematic review.** *Obesity Reviews* 2012, v. 13, n. 2, p. 150-161. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00938.x>
28. Farhangi, MA, et al. **White blood cell count in women: relation to inflammatory biomarkers, haematological profiles, visceral adiposity, and other cardiovascular risk factors.** *Journal of health, population, and nutrition* 2013, v. 31, n. 1, p. 58. DOI: [10.3329/jhpn.v31i1.14749](https://doi.org/10.3329/jhpn.v31i1.14749)
29. Khan, A, et al. **Ferritin is a marker of inflammation rather than iron deficiency in overweight and obese people.** *Journal of obesity* 2016, v. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/1937320>
30. Qin, Y, et al. **Anemia in relation to body mass index and waist circumference among Chinese women.** *Nutrition journal* 2013, v. 12, n. 1, p. 1-3. DOI: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-10>
31. Wang, C, et al. **Prevalence of electrolyte and nutritional deficiencies in Chinese bariatric surgery candidates.** *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2016, v. 12, n. 3, p. 629-634. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.12.009>
32. Ghose, B, et al. **Anemia status in relation to body mass index among women of childbearing age in Bangladesh.** *Asia Pacific Journal of Public Health* 2016, v. 28, n. 7, p. 611-619. DOI: <https://doi.org/10.1177/1010539516660374>

33. Arshad, M, et al. **Iron deficiency anemia and megaloblastic anemia in obese patients.** *Rom J Intern Med* 2017, v. 55, n. 1, p. 3-7. DOI:10.1515/rjim-2016-0046
34. Martins, TO, et al. **Feline obesity causes hematological and biochemical changes and oxidative stress—a pilot study.** *Veterinary Research Communications* 2022, v. 47, n. 1, p. 167-177. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11259-022-09940-5>
35. Purdy, JC, and Shatzel, JJ. **The hematologic consequences of obesity.** *European journal of haematology* 2021, v. 106, n. 3, p. 306-319. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejh.13560>
36. VERA, RH, et al. **Obesity with insulin resistance increase thrombosis in wild-type and bone marrow-transplanted Zucker Fatty rats.** *Thrombosis and haemostasis* 2013, v. 109, n. 02, p. 319-327. DOI: 10.1160/TH12-09-0696
37. Raghavan, V, et al. **Relevance of haematologic parameters in obese women with or without metabolic syndrome.** *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 2016, v. 10, n. 5, p. EC11. DOI: 10.7860/JCDR/2016/18779.7732
38. Fraenkel, PG. **Anemia of inflammation: a review.** *Medical Clinics* 2017, v. 101, n. 2, p. 285-296. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.005>
39. Sal, E, et al. **Relationship between obesity and iron deficiency anemia: is there a role of hepcidin?** *Hematology* 2018, v. 23, n. 8, p. 542-548. DOI: <https://doi.org/10.1080/10245332.2018.1423671>
40. Zhao, L, et al. **Obesity and iron deficiency: a quantitative meta-analysis.** *Obesity reviews* 2015, v. 16, n. 12, p. 1081-1093. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.12323>

41. Pantopoulos, K, et al. **Mechanisms of mammalian iron homeostasis.** *Biochemistry* 2012, v. 51, n. 29, p. 5705-5724. DOI: <https://doi.org/10.1021/bi300752r>
42. Javard, R, et al. **Acute-phase proteins and iron status in cats with chronic kidney disease.** *Journal of veterinary internal medicine* 2017, v. 31, n. 2, p. 457-464. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvim.14661>
43. Şahinduran, Ş, et al. **Investigation of some acute phase proteins, cytokines and hepcidin values in feline enteric corona virus antibodies and feline infectious peritonitis antigen positive cats.** *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society* 2022, v. 73, n. 4, p. 4697-4702. DOI: <https://doi.org/10.12681/jhvms.24162>
44. Aigner, E, et al. **Obesity as an emerging risk factor for iron deficiency.** *Nutrients* 2014, v. 6, n. 9, p. 3587-3600. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu6093587>
45. Lima, CM, et al. **Feline obesity: risk factors and clinical and metabolic findings.** *Semina: Ciências Agrárias* 2021, v. 42, n. 6, p. 3305-3320. DOI: <https://doi.org/10.5433/1679-0359.2021v42n6p3305>
46. Freitas, VD, et al. **Metabolic evaluation in overweight and obese cats and association with blood pressure.** *Ciência Rural* 2018, v. 48. DOI: <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20170217>
47. Muranaka, S, et al. **Obesity induced changes to plasma adiponectin concentration and cholesterol lipoprotein composition profile in cats.** *Research in veterinary science* 2011, v. 91, n. 3, p. 358-361. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.09.012>

48. Duvillard, L, et al. **Cell surface expression of LDL receptor is decreased in type 2 diabetic patients and is normalized by insulin therapy.** *Diabetes Care* 2003, v. 26, n. 5, p. 1540-1544. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.5.1540>
49. Niesen, M, et al. **Diabetes alters LDL receptor and PCSK9 expression in rat liver.** *Archives of biochemistry and biophysics* 2008, v. 470, n. 2, p. 111-115. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2007.11.009>
50. Hoenig, M, et al. **Effects of obesity on lipid profiles in neutered male and female cats.** *American journal of veterinary research* 2003, v. 64, n. 3, p. 299-303. DOI: <https://doi.org/10.2460/ajvr.2003.64.299>
51. Careaga, M, et al. **Inflammation and iron status in bariatric surgery candidates.** *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2015, v. 11, n. 4, p. 906-911. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2014.09.028>
52. Alkazemi, D, et al. **Alterations in glutathione redox homeostasis among adolescents with obesity and anemia.** *Scientific Reports* 2021, v. 11, n. 1, p. 3034. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82579-5>

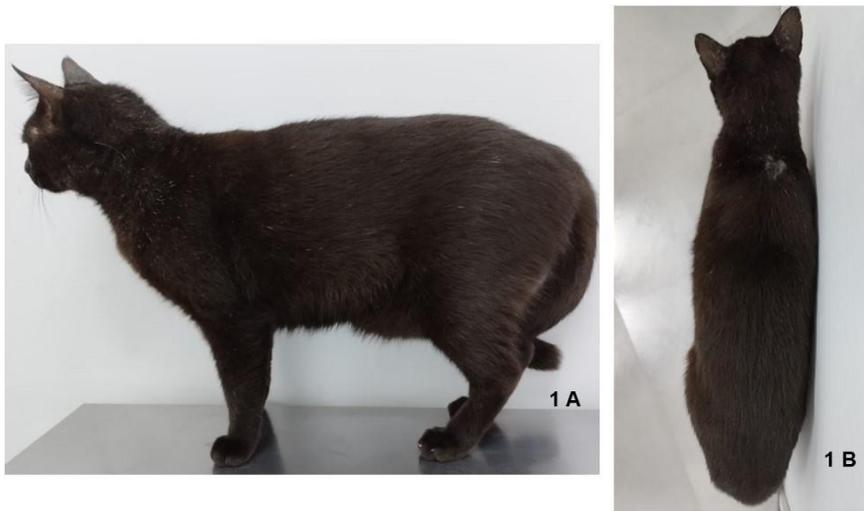


Figure 1. Image representing a male, mixed-breed cat with overweight (body condition score 6). Ribs are not visible but are palpable (1A). Mild abdominal tuck (1A). Dorsal view, the waist is not well-defined (1B).



Figure 2. Image representing a male, mixed-breed cat with obesity (body condition score 9). Ribs not palpable under a thick layer of fat. Absent waist (2A). Obvious abdominal distension (2A). Abdomen with large fat deposits (2B).

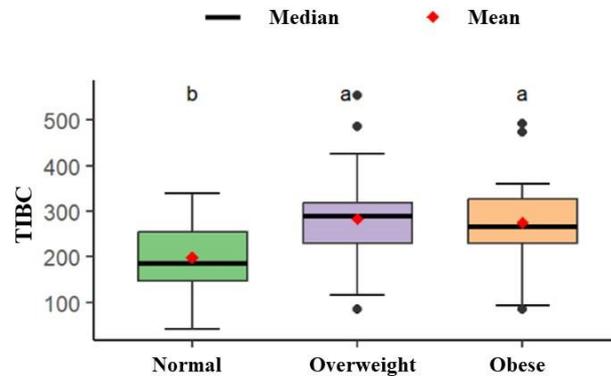


Figure 3. Iron-binding capacity (TIBC) in cats with normal body condition score (n=25), overweight (n=27), and obese (n=27) according to Laflamme (1997)<sup>18</sup>. The bars indicate the minimum and maximum values, and the boxes represent the first and third quartiles. The line inside the box indicates the median (second quartile), black dots represent outliers, and red dots represent the mean. Statistically significant differences are indicated by different letters according to ANOVA with Tukey's multiple comparison test.

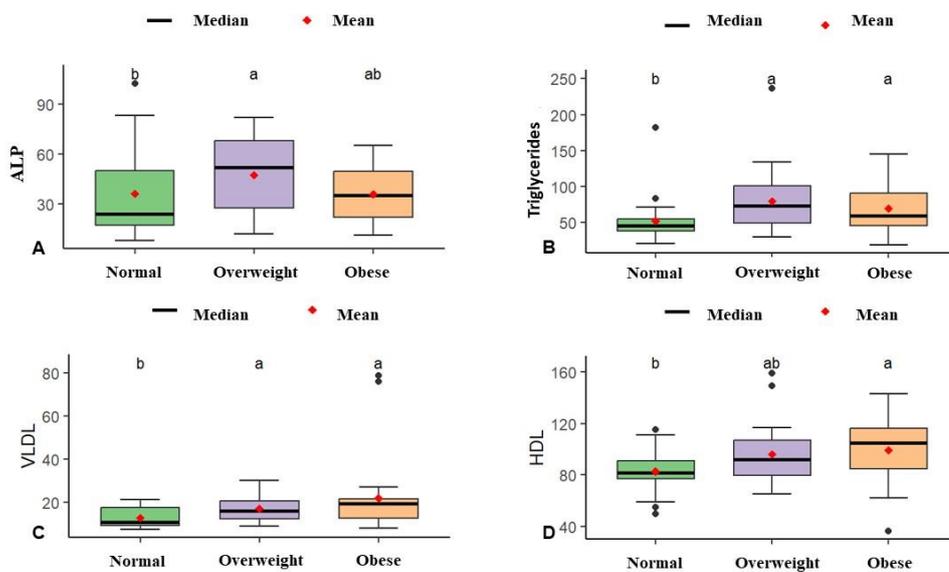


Figure 4. Alkaline phosphatase (ALP, A), triglycerides (B), very low-density lipoprotein (VLDL, C), and high-density lipoprotein (HDL, D) in cats with normal body condition score (n=25), overweight (n=27), and obese (n=27) according to Laflamme (1997)<sup>18</sup>. The bars indicate the minimum and maximum values, and the boxes represent the first and third quartiles. The line inside the box indicates the median (second quartile), black dots represent outliers, and red dots represent the mean. Statistically significant differences are indicated by different letters according to Kruskal-Wallis and Dunn's multiple comparison test (ALP, triglycerides, and VLDL) or ANOVA with Tukey's multiple comparison test (HDL).

Table 1. Hematological parameters (mean, standard deviation [SD], median, minimum, and maximum) in cats with normal body condition score (n=25), overweight (n=27), and obese (n=27) according to Laflamme (1997)<sup>18</sup>.

	Normal (N=25)	Overweight (N=27)	Obese (N=27)	p-value
<b>Erythrocytes (5-10 x10<sup>6</sup>/μl)</b>				
Mean (SD)	9.38 (1.40)	9.66 (1.54)	9.48 (0.93)	0.718
Median [Min, Max]	9.30 [7.22, 13.1]	9.46 [6.68, 14.2]	9.42 [8.15, 11.7]	
<b>Hemoglobin (8-15 g/dl)</b>				
Mean (SD)	12.73 (1.91)	13.21 (1.51)	13.07 (0.975)	0.384
Median [Min, Max]	12.6 [9.50, 18.8]	12.9 [9.40, 16.9]	12.9 [11.5, 15.8]	
<b>Hematocrit (24-45%)</b>				
Mean (SD)	41.06 (5.80)	42.62 (4.86)	42.25 (3.55)	0.336
Median [Min, Max]	41.0 [30.0, 59.0]	43.0 [30.0, 55.0]	43.0 [37.0, 53.0]	
<b>Mean glomerular volume (39-55 fL)</b>				
Mean (SD)	43.61 (3.36)	45.06 (3.37)	44.78 (3.90)	0.305
Median [Min, Max]	43.7 [37.7, 50.1]	44.9 [38.5, 51.1]	44.5 [36.4, 53.6]	
<b>Average glomerular hemoglobin concentration (31-35%)</b>				
Mean (SD)	31.16 (1.20)	30.85 (1.77)	30.91 (1.10)	0.573
Median [Min, Max]	31.1 [27.8, 33.9]	31.0 [28.1, 37.1]	31.1 [29.1, 33.2]	
<b>Reticulocytes (1.4-10.8%)</b>				
Mean (SD)	2.30 (2.12)	1.92 (1.50)	2.07 (1.96)	0.774
Median [Min, Max]	1.80 [0, 9.60]	1.60 [0, 7.40]	1.40 [0.100, 7.10]	
<b>Leukocytes totals (5.5-19.5 x10<sup>3</sup>/μl)</b>				
Mean (SD)	12.2 (4.98)	9.80 (4.25)	9.29 (2.41)	0.059
Median [Min, Max]	10.8 [5.40, 27.5]	8.60 [3.40, 19.1]	9.00 [4.20, 15.1]	
Losses	1 (4%)			
<b>Platelets (300-800 x10<sup>3</sup>/μl)</b>				
Mean (SD)	383.29 (135.40)	361.70 (74.86)	414.68 (78.54)	0.091
Median [Min, Max]	417 [186, 552]	342 [228, 534]	396 [282, 546]	
Losses	7 (28.0%)	4 (14.8%)	2 (7.4%)	
<b>Total plasma proteins (6-8 g/dl)</b>				
Mean (SD)	8.08 (0.465)	8.11 (0.702)	8.04 (0.438)	0.941
Median [Min, Max]	8.00 [7.20, 9.00]	8.00 [7.00, 10.6]	8.00 [7.00, 9.00]	

Reference ranges for the feline species: Feldman et al. (2000)<sup>20</sup>; Rizzi et al. (2010)<sup>22</sup>.

Table 2. Iron metabolism parameters (mean, standard deviation [SD], median, minimum, and maximum) in cats with normal body condition score (n=25), overweight (n=27), and obese (n=27) according to Laflamme (1997)<sup>18</sup>.

	Normal (N=25)	Overweight (N=27)	Obese (N=27)	p-value
<b>Iron (68-215 mg/dl)</b>				
Mean (SD)	82.08 (16.84)	91.55 (24.52)	91.40 (21.41)	0.307
Median [Min, Max]	83.0 [52.0, 121]	92.0 [59.0, 154]	94.0 [56.0, 132]	
<b>Iron binding capacity (147-423 µg/dl)</b>				
Mean (SD)	199 (73.72) <i>b</i>	283 (106.46) <i>a</i>	275 (91.97) <i>a</i>	0.002*
Median [Min, Max]	187 [42.0, 340]	290 [85.0, 554]	267 [85.0, 492]	
<b>Hepcidin (ng/ml)</b>				
Mean (SD)	0.64 (0.74)	0.95 (0.67)	0.92 (0.62)	0.102
Median [Min, Max]	0.37 [0, 2.20]	0.95 [0, 2.92]	0.90 [0, 2.17]	
Losses		1 (3.70%)	1 (3.70%)	

Different letters in the same line indicate statistically significant differences ( $p < 0.05$ ) according to ANOVA with Tukey's multiple comparison test (iron-binding capacity). Reference ranges for the feline species: Kaneko et al. (2008)<sup>21</sup>; Rizzi et al. (2010)<sup>22</sup>.

Table 3. Biochemical parameters (mean, standard deviation [SD], median, minimum, and maximum) in cats with normal body condition score (n=25), overweight (n=27), and obese (n=27) according to Laflamme (1997)<sup>18</sup>.

	Normal (N=25)	Overweight (N=27)	Obese (N=27)	p-value
<b>Alanine aminotransferase (6-83 IU/L)</b>				
Mean (SD)	80.40 (59.81)	59.11 (29.16)	51.07 (26.05)	0.088
Median [Min, Max]	67.0 [9.00, 261]	52.0 [11.0, 139]	54.0 [5.00, 133]	
<b>Phosphatase alkaline (25-93 IU/L)</b>				
Mean (SD)	36.16 (25.23) <i>b</i>	47.37 (21.35) <i>a</i>	35.70 (16.05) <i>ab</i>	0.047*
Median [Min, Max]	24.0 [8.00, 102]	52.0 [12.0, 82.0]	35.0 [11.0, 65.0]	
<b>Triglycerides (10-114 mg/dL)</b>				
Mean (SD)	52.36 (30.55) <i>b</i>	79.55 (42.57) <i>a</i>	69.62 (33.52) <i>a</i>	0.003*
Median [Min, Max]	46.0 [21.0, 182]	73.0 [30.0, 236]	59.0 [19.0, 145]	
<b>High-density lipoprotein (58-120 mg/ dL )</b>				
Mean (SD)	82.79 (17.08) <i>b</i>	95.98 (22.52) <i>a</i>	99.29 (23.10) <i>a</i>	0.016*
Median [Min, Max]	81.6 [50.0, 115]	92.0 [65.4, 159]	105 [36.6, 143]	
<b>Low-density lipoprotein (mg/ dL )</b>				
Mean (SD)	23.1 (18.7)	9.91 (22.4)	17.9 (24.4)	0.113
Median [Min, Max]	19.4 [-4.6, 67.6]	11.6 [-46.6, 69.4]	13.8 [-26.8, 106]	
<b>Very low density lipoprotein (71-406 mg/ dL )</b>				
Mean (SD)	12.58 (4.34) <i>b</i>	17.04 (5.68) <i>ab</i>	21.81 (16.80) <i>a</i>	<0.001*
Median [Min, Max]	10.8 [7.30, 21.0]	16.0 [8.70, 30.0]	19.3 [7.80, 78.8]	
<b>Glucose serum (72-134 mg/dL)</b>				
Mean (SD)	106.20 (20.51)	117.33 (32.25)	132.14 (83.87)	0.549
Median [Min, Max]	99 [75.0, 157]	108 [86.0, 230]	104 [86.0, 348]	
<b>Cholesterol (95-130 mg/dL)</b>				
Mean (SD)	116.36 (30.52)	121.81 (36.75)	131.11 (30.99)	0.163
Median [Min, Max]	113 [68.0, 175]	113 [79.0, 250]	134 [83.0, 217]	
<b>Fructosamine (219-347 µmol/L)</b>				
Mean (SD)	268.96 (45.42)	292.27 (101.49)	301.56 (54.77)	0.122
Median [Min, Max]	272 [185, 369]	275.5 [109, 648]	288 [176, 409]	
Losses		1 (3.70%)		
<b>Albumin (2.1-3.3 g/dL)</b>				
Mean (SD)	2.91 (0.51)	3.18 (0.50)	2.98 (0.44)	0.077
Median [Min, Max]	2.7 [2.3, 4]	3.0 [2.5, 4.2]	2.9 [2.3, 3.9]	
<b>Globulin (2.6-5.1 g/dL)</b>				
Mean (SD)	4.58 (0.907)	4.17 (0.978)	4.42 (0.879)	0.283
Median [Min, Max]	4.80 [2.70, 6.00]	4.10 [2.70, 6.50]	4.50 [2.90, 6.00]	
<b>Relationship albumin globulin (0.45-1.19 index )</b>				
Mean (SD)	0.681 (0.305)	0.797 (0.293)	0.671 (0.213)	0.116
Median [Min, Max]	0.500 [0.400, 1.48]	0.700 [0.400, 1.40]	0.600 [0.400, 1.21]	
<b>protein (5.4-7.8 g/dL)</b>				
Mean (SD)	7.51 (0.51)	7.36 (0.75)	7.49 (0.62)	0.661
Median [Min, Max]	7.6 [6.5, 8.7]	7.3 [5.9, 9.2]	7.5 [5.9, 8.6]	

Different letters in the same line indicate statistically significant differences ( $p < 0.05$ ) according to Kruskal-Wallis and Dunn's multiple comparison test (alkaline phosphatase, triglycerides, very low-density lipoprotein) or ANOVA with Tukey's multiple comparison test (high-density lipoprotein).

Reference ranges for the feline species: Kaneko et al. (2008)<sup>21</sup> and Rizzi et al. (2010)<sup>22</sup>.