

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**ESCOLA DE VETERINÁRIA**  
**Colegiado dos Cursos de Pós-Graduação em Ciência Animal**

Nathália Cristina Coelho Monteiro

**SÍNDROME METABÓLICA EQUINA – REVISÃO DE LITERATURA**

Belo Horizonte  
2022

Nathália Cristina Coelho Monteiro

## **SÍNDROME METABÓLICA EQUINA – REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada à Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção de título de Especialista – Residência em Medicina Veterinária.

Área de atuação: Clínica Médica de Equinos

Tutor: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Renata de Pino Albuquerque Maranhão

Belo Horizonte  
2022

M775s Monteiro, Nathália Cristina Coelho, 1997 -  
Síndrome metabólica equina – revisão de literatura /Nathália Cristina Coelho Monteiro. – 2022.  
41f: il.

Orientadora: Renata de Pino Albuquerque Maranhão  
Monografia apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária da UFMG, como requisito parcial  
para obtenção do título Especialista - Residência em Medicina Veterinária.  
Área de concentração: Clínica Médica de Equinos  
Referências bibliográficas: f. 33 – 41.

1. Equino - Teses - 2. Obesidade - Teses - 3. Laminite - 4. Distúrbio do metabolismo - Teses -  
I. Maranhão, Renata de Pino Albuquerque - II. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de  
Veterinária - III. Título.

**CDD – 636.089**

Bibliotecário responsável Cristiane Patrícia Gomes – CRB2569  
Biblioteca da Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais

ATA DE DEFESA DE TCR DE NATHALIA C. COELHO MONTEIRO (nome residente)

Às 14:30 horas do dia 18/11/22, reuniu-se, na Escola de Veterinária da UFMG a Banca Examinadora do Trabalho de Conclusão do Curso, para julgar em exame final, a defesa do TCR intitulado:

SINDROME METABÓLICA EQUINA - REVISÃO DE LITERATURA.

\_\_\_\_\_, como requisito final para a obtenção do Título de Especialista em CLÍNICA MÉDICA DE EQUINOS.

Abrindo a sessão, o Presidente da Banca, RENATA MARANHÃO, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares da Defesa do TCR, passou a palavra ao candidato(a), para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do(a) candidato(a). Logo após, a Banca se reuniu, sem a presença do(a) candidato(a) e do público, para julgamento da TCR, tendo sido atribuídas as seguintes indicações:

	Aprovada	Reprovada
Prof. <u>RENATA MARANHÃO</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. <u>Avilherme Costa Fausto</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. <u>Priscila Fantini</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. <u>Jessica Guerra de Oliveira</u>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pelas indicações, o (a) candidato (a) foi considerado (a):  Aprovado

Reprovado

Nota: 95

Para concluir o Programa, o(a) candidato(a) deverá entregar 3 volumes encadernados da versão final do TCR, acatando, se houver as modificações sugeridas pela banca, Para tanto terá o prazo máximo de 30 dias a contar da data da defesa.

O resultado final, foi comunicado publicamente ao(a) candidato(a) pelo Presidente da Banca. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ata, que será assinada por todos os membros participantes da Banca Examinadora.

Belo Horizonte, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2022.

Assinatura dos membros da Banca:

Avilherme Costa Fausto \_\_\_\_\_ Priscila Fantini \_\_\_\_\_  
Jessica Guerra de Oliveira \_\_\_\_\_ Renata Maranhão \_\_\_\_\_

**(Este documento não terá validade sem assinatura e carimbo do Coordenador e não poderá conter rasuras)**

## AGRADECIMENTOS

Encerrar ciclos nem sempre é algo fácil, principalmente quando temos uma relação grandiosa com as pessoas ao redor. O sentimento é de gratidão por todos os momentos vividos nesses dois últimos anos no HV-UFMG.

Agradeço primeiro à Deus, que me permitiu viver a residência, um sonho tão sonhado durante a graduação. E agradeço à Escola de veterinária da UFMG, por ter proporcionado tanto aprendizado e oportunidades para crescer profissionalmente e pessoalmente.

Aos meus pais, que sempre estiveram ao meu lado, me apoiaram e incentivaram a crescer e sempre fazer o meu melhor todos os dias. À minha irmã, que mesmo de longe, se fez tão presente e foi fundamental em todos os momentos, sempre dizendo as palavras confortantes e me fazendo sentir acolhida.

Aos meus orientadores, não poderia ser tão grata por tudo que fizeram para o meu crescimento.

Professor Guilherme, desde a graduação foi o meu “pai da vet”, sempre me acolheu, ensinou e proporcionou oportunidades que me fizeram ser a veterinária que sou hoje. Você é meu maior exemplo de pessoa e profissional. Obrigada por tudo.

Professora Renata, minha orientadora na residência, obrigada por ser esse ser evoluído, que sempre nos mostra o melhor lado da história. Obrigada por tornar os dias mais leves e sempre passar todo o conhecimento com a maior maestria. Você é uma das maiores responsáveis pelo meu crescimento dentro da residência!

Professora Priscila, como eu queria ter convivido mais tempo com você durante a residência. Mas, desde que você chegou foi para alegrar nossos dias. Em pouco tempo conquistou o coração de todos e se fez amiga. Além de tudo, sempre contribuiu com o conhecimento grandioso. Obrigada por tudo!

Professor Gabriel, o responsável por me mostrar que a reprodução é linda também e me fazer gostar de palpar, inseminar e ver os nossos nenéns crescendo. Agradeço por sempre nos aconselhar e querer nosso melhor. Com seus ensinamentos, evolui muito como pessoa. O seu amor pela reprodução, por poder ensinar e pelos cavalos é um exemplo para todos nós. Obrigada por ter feito parte da minha residência!

Agradeço às residentes Camila e Larissa, que me ensinaram tanto quando fui estagiária do HV-UFMG. Elas foram apoio e exemplo para que eu pudesse conseguir a aprovação na residência. Obrigada meninas por todo companheirismo de sempre.

A residência me fez conviver todos os dias, durante dois anos, com pessoas incríveis. E como foi gratificante meu primeiro ano de residência com André e Thayná, meus R2.

Agradeço ao André, que sempre representou calma e tranquilidade. Sempre trouxe harmonia para o ambiente de trabalho e conduzia muito bem todos os casos clínicos. Tive o prazer de ajudar em vários plantões e casos complicados. Apesar das nossas diferenças, sempre soubemos lidar e aprender com elas.

A Thayná, meu porto seguro durante o R1, era sempre para quem eu corria e pedia ajuda quando precisava. Era ela que sempre estava por perto, sem medir esforços para ajudar. Virou minha amiga, sempre aconselhou e me ensinou como ser forte. Obrigada por sempre me entender e compartilhar todos os bons momentos. Quero levar você para sempre comigo!

À minha Rparça, Loiane. Não tenho palavras para descrever o que é para mim. Sempre foi a calma nos momentos de dificuldades e angústia da residência. Me espelho em você em tanta coisa que você nem imagina. Obrigada por ser minha irmã, por estar sempre comigo, e por todos os momentos que vivemos na residência. Você foi um presente, não vou te soltar nunca mais! Espero que tenhamos ainda muitos momentos depois do término deste ciclo.

Às minhas RIs, que chegaram para formar o quarteto fantástico. Como foi bom dividir esse ano com vocês, Andreza e Bella.

Andreza, nossa menina da voz estridente, o que seria de nós sem você? Obrigada por ser luz em nossos caminhos, por ter nos mostrado como as coisas podem ser mais leves e como que vivemos uma vez só. Levarei nossos momentos para sempre dentro do coração. Obrigada por tanto companheirismo e alegrias sempre!

Bella, nosso ponto de paz. Obrigada por sempre nos mostrar o caminho certo, por ser a referência e sempre conduzir tudo com tranquilidade. Obrigada por todos os momentos vividos, todos os ensinamentos compartilhados e por sempre nosso equilíbrio. Os momentos com você sempre foram de alegria. Levarei você para vida toda!

Espero que nosso quarteto jamais se desfaça. Como foi bom todos os momentos com vocês. Todas nossas cervejinhas após sair do hospital, nossos rodízios mensais, nossas idas ao shopping. E claro, todos os nossos momentos vividos no hospital intensamente. Noites sem dormir, dias com 1001 coisas para resolver e estamos sempre em sintonia. Nossa irmandade construída ao longo desse ano é firme, tenho certeza que nunca vamos nos separar, mesmo com as intercorrências da vida. Eu amo muito vocês e só tenho a agradecer por tudo que passamos juntos.

À Thayná, mestranda da reprodução, mas que construímos uma amizade linda. Como é bom estar com você, nossos finais de semana na sua casa, nossos rodízios de japa. Obrigada por ser fonte de apoio e ensinar tanto sobre reprodução. Não precisa achar que vai ficar livre de mim, por que não vai. Nossa amizade é pra sempre!

À Bel, nossa enfermeira, mas que na verdade é muito mais que mãe. Sempre foi nosso ponto de apoio e conforto. Não sei o que vou fazer quando acabar nossos cafés matinais e nossos almoços coletivos. Obrigada por todos os conselhos, por todos os momentos e todos os aprendizados. Eu nunca mais vou fazer um curativo sem me lembrar de você. Saiba que não ficará livre de mim. Irei sempre te visitar. Obrigada por tudo. Amo você.

Agradeço à minha amiga de apartamento, Jordânia. Não poderia ter dividido a rotina de casa com pessoa melhor do que você. Todos os nossos momentos de “chorar as mágoas” pela residência e nossos momentos de descontração ficaram marcados. Obrigada por ter se tornado minha amiga e pela melhor companhia.

Aos estagiários, que sempre foram fontes de apoio em noites de plantão e rotinas difíceis. Vocês foram os melhores e consegui criar grandes amizades. Juliana, se tornou minha irmã, quantas saudades sinto. Helena, como é bom ter o carinho e a sua atenção. Obrigada pela companhia para andar a cavalo. Em especial ao Bernardo, por ser essa pessoa maravilhosa. Sempre foi um estagiário exemplar, se dedicou e conquistou seu espaço. Tornou-se uma pessoa muito importante para mim e mesmo sem saber, me ajudou e ajuda em tantas coisas. Obrigada por todos os momentos juntos, por todo companheirismo e toda força. Estamos construindo uma história linda. Gosto tanto de você que nem sei.

Por fim, gostaria de agradecer a todos os cavalos que passaram pela minha trajetória. Vocês foram fundamentais para a minha formação profissional. Obrigada por sempre ensinar com o olhar e demonstrarem os sentimentos mais puros. Sou muito feliz em poder ajudar e fazer meu máximo por vocês. Vocês merecem todo o carinho e respeito do mundo.

Hoje, termino a residência com o coração em paz e realizado por ter conhecido tantas pessoas importantes, que de alguma forma contribuíram para meu crescimento. Não sei o que teria sido da residência se não fossem por vocês, tornando tudo mais calmo e mais gostoso. Obrigada!!

## RESUMO

A caracterização da Síndrome Metabólica Equina (SME) se dá por um distúrbio metabólico insulínico e está, principalmente, associado à obesidade. Porém, animais que não são obesos podem apresentar SME, assim como nem todos os animais obesos manifestam a desregulação insulínica. A obesidade nesses animais pode ser generalizada ou regional. Os principais pontos de acúmulo de gordura são o pescoço, a espádua e a base da cauda, podendo ser mensurado por uma escala desenvolvida com as principais características de escore corporal. Com o acúmulo de gordura e o início de produção de citocinas pró inflamatórias pelos adipócitos, se desenvolve a resistência e a desregulação insulínica. A insulina tem sua produção principalmente pelo pâncreas, e através de seus transportadores, é direcionada para as membranas das células para carrear a glicose. Quando há desregulação insulínica, nem sempre toda a glicose circulante é direcionada para dentro das células, causando hiperglicemia. Em cavalos, a hiperglicemia não é um sinal clínico comum da SME, mas isso não significa que o animal não tenha resistência à insulina. Diante disso, a principal patologia associada às consequências de animais obesos com SME é a laminite. Em teoria, a resistência insulínica aumenta os fatores de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) circulantes, causando uma modificação nas células lamelares e conseqüentemente alterando a fisiologia do casco. Além disso, outro agravante é o aumento da vasodilatação, possibilitando a chegada de mais citocinas inflamatórias no interior dos cascos. Para fechar o diagnóstico de SME, existem alguns exames laboratoriais e testes dinâmicos a serem feitos. Os testes dinâmicos considerados como padrão ouro para diagnóstico de resistência à insulina são os de resposta glicêmica e insulinêmica à insulina e/ou glicose (clamp euglicêmico hiperinsulinêmico – EHC e teste de tolerância à glicose intravenosa com coleta frequente – FSIGTT), porém são testes de difícil realização na prática. Os testes de eleição para diagnosticar a SME são os testes de açúcar oral e teste de tolerância a glicose, sendo fáceis de realizar e interpretar. Alguns tratamentos medicamentosos já são usados para tratar a laminite em animais com SME, como a metformina e a levotiroxina e estudos recentes mostram a eficácia da velaglifoquina e da canaglifozina. Contudo, a SME relacionada com a laminite ainda demanda muitos estudos para novas comprovações.

**Palavras-chave:** Síndrome metabólica equina, obesidade, resistência à insulina, citocinas inflamatórias, laminite.



## **ABSTRACT**

The Equine Metabolic Syndrome (EMS) is characterized by an insulin metabolic disorder and is mainly associated with obesity. However, animals that are not obese can present clinical signs of EMS and not all obese animals manifest insulin dysregulation. Obesity in these animals can be generalized or regional. The main points of fat accumulation occur on the neck, shoulder and base of the tail, and can be measured through a scale developed with the main characteristics of body score. With the accumulation of fat and the beginning of production of pro-inflammatory cytokines by adipocytes, resistance and insulin dysregulation develop. Insulin is produced mainly by the pancreas, and through its transporters, it is directed to the cell membranes to carry glucose. When someone have insulin dysregulation, not always all the circulating glucose is directed into the cells, causing hyperglycemia. In horses, it's not common to see hyperglycemia, but that doesn't mean they don't have insulin resistance. Therefore, the main pathology associated with the consequences of obese animals with EMS is laminitis. In theory, insulin resistance increases circulating insulin-like growth factors type 1 (IGF-1) causing a modification in lamellar cells and consequently altering hoof physiology. In addition, another aggravating factor is the increase in vasodilation, allowing the arrival of more inflammatory cytokines. To certify that the animal has EMS, there are some laboratory tests and dynamic tests to be done. The dynamic tests considered gold standard for the diagnosis of insulin resistance are the glycemic and insulinemic response to insulin and/or glucose (hyperinsulinemic euglycemic clamp - EHC and intravenous glucose tolerance test with frequent collection - FSIGTT), but they are difficult tests. to carry out in practice. The ones of choice for diagnosing EMS are the oral sugar tests and glucose tolerance test, which are easy to perform and interpret. Some drug treatments are already used to treat laminitis in animals with EMS, such as metformin and levothyroxine, and recent studies show the effectiveness of velaglifoazin and canagliflozin. However, EMS related to laminitis still requires many studies for further evidence.

**Keywords:** Equine metabolic syndrome, obesity, insulin resistance, inflammatory cytokines, laminitis.

---

## LISTA DE FIGURAS

---

Figura 1 -Pontos de deposição de tecido gorduroso em equinos machos e fêmeas.....	14
Figura 2 - Ilustração dos escores de deposição de gordura na crista do pescoço.....	19
Figura 3 - A correlação dos componentes da desregulação insulínica.....	24
Figura 4 - Fluxograma para diagnóstico de desregulação insulínica.....	27

---

## LISTA DE TABELAS

---

Tabela 1 - Demonstração das características físicas utilizando a escala de escore de condição corporal (ECC) segundo Henneke et al., 1983.....	16
Tabela 2 - Valores de referência em quintiles para os proxies RISQI e MIRG para a espécie equina. Adaptado de Treiber <i>et al.</i> (2005).....	28

---

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

AGNE	Ácidos graxos não esterificados
AGE	Produtos finais de glicação avançada
ACTH	Adrenocorticotropina
ACVM	American College of Veterinary Medicine
DI	Desregulação insulínica
DPPI	Disfunção da Pituitária Pars intermedia
ECC	Escore de condição corporal
GC	Glicocorticoide
G-I	Razão glicose e insulina
GLUT	Transportador de glicose
HOMA	Modelo de avaliação de homeostase
IL	Interleucinas
LPL	Lipoproteína lipase
MIF	Fator de inibição de macrófago
MIRG	Razão insulina-glicose modificada
MCP	Proteínas quimiotáticas de macrófago
MMP	Metaloproteinase
PAI	Inibidor de ativador de plasminogênio
PV	Peso vivo
QUICKI	Índice quantitativo de sensibilidade à insulina
RI	Resistência à insulina
RISQI	Razão da raiz quadrada da insulina
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SAA	Soro amiloide A
SME	Síndrome metabólica equina
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral a

## Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2. SÍNDROME METABÓLICA EQUINA (SME) .....</b>	<b>13</b>
<b>3. OBESIDADE .....</b>	<b>15</b>
3.1 ANÁLISE DO NÍVEL DE OBESIDADE .....	16
3.2 EXCESSO DE GORDURA LOCALIZADA .....	18
<b>4. SÍNTESE E SECREÇÃO DA INSULINA.....</b>	<b>20</b>
4.1 FUNÇÕES E EFEITOS DA INSULINA.....	21
4.2 RESISTÊNCIA À INSULINA (RI) .....	22
4.3 DESREGULAÇÃO DA INSULINA .....	24
4.4 A RELAÇÃO DA INSULINA COM A LAMINITE .....	25
<b>5 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DA SME.....</b>	<b>26</b>
5.1 TESTES LABORATORIAIS .....	26
5.2 TESTES DIAGNÓSTICOS.....	29
5.2.1 <i>Teste de Açúcar Oral e Teste de Tolerância à Glicose Oral</i> .....	29
5.2.2 <i>Teste Combinado de Glicose e Insulina Intravenoso (CGIT)</i> .....	30
5.2.3 <i>Teste de Tolerância Insulínica (ITT)</i> .....	30
5.3 EXAMES INDICATIVOS DE SME .....	31
<b>6. TERAPIAS UTILIZADAS PARA A SME .....</b>	<b>31</b>
6.1 EXERCÍCIO E REDUÇÃO DE PESO .....	31
6.2 LEVOTIROXINA SÓDICA .....	32
6.3 CLORIDATO DE METFORMINA .....	32
6.4 VELAGLIFOZINA E CANAGLIFOZNA.....	33
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>33</b>
<b>8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>34</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica equina (SME) é definida pelo Consenso do Colégio Europeu de Medicina Interna Equina (ECEIM), como uma síndrome que se caracteriza pelo aumento do risco de desenvolvimento de laminite endocrinopática, desregulação insulínica e obesidade/adiposidade regional que pode ou não estar presente (Frank *et al.*, 2010; Durham *et al.*, 2019). Existem algumas características que podem direcionar à suspeita da ocorrência de quadros de SME como, por exemplo, o aumento da adiposidade em locais específicos como a base da cauda e na região do pescoço, hiperinsulinemia causando uma predisposição a desenvolver laminite clínica ou subclínica na ausência de outras causas, como alto consumo de grãos, síndrome cólica, colite ou endometrites com retenção placentária (Frank *et al.*, 2010).

A desregulação insulínica (DI) é o principal fator gerador das alterações fisiológicas da SME e, com isso, a maioria dos animais, incluindo pôneis, apresentam obesidade ou acúmulos de gordura localizados. Entretanto, alguns cavalos com SME não são obesos e nem todos os animais obesos desenvolvem a DI (Treiber *et al.*, 2006). Alguns autores relatam que a manifestação de quadros de laminite não deve ser um parâmetro para diagnóstico de síndrome metabólica (Vick *et al.*, 2007). Isso acontece porque a laminite em animais com SME se apresenta como uma claudicação leve ou até imperceptível, com pouca ou nenhuma manifestação de dor quando comparado a um quadro de laminite aguda por outras causas. Porém, animais com SME, apresentam deformidades no crescimento do casco e alterações nas imagens radiográficas da terceira falange (Longland e Byrd, 2006., Longland, 2007).

## 2. SÍNDROME METABÓLICA EQUINA (SME)

A SME é um conjunto de anormalidades clínicas identificadas em um paciente, com maior risco de desenvolver laminite quando comparado com outro animal que não apresenta essas alterações (Jhonson, 2002).

O termo SME passou a ser utilizado devido a semelhança com a síndrome metabólica em humanos, que se manifesta com um conjunto de riscos que predispõe a doença arterial coronariana e “diabetes mellitus” tipo 2 (Fulop *et al.*, 2006).

Na medicina veterinária, o termo Síndrome Metabólica Equina é usado para distinguir esses animais dos equinos com Disfunção da *Pars intermedia* da Pituitária (DPPI) e daqueles com hipotireoidismo. (Reeves *et al.*, 2001, Johnson, 2002, Schott, 2002, Matos *et al.*, 2003, Donaldson *et al.*, 2004).

Foram publicados em 2010, pelo “American College of Veterinary Medicine” (ACVIMM), os fenótipos característicos de um animal com síndrome metabólica demonstrado

na figura 1. Os principais são: animais obesos e com acúmulo de gordura em locais específicos envolvendo o ligamento nugal, base da cauda, por trás da paleta ou na região de prepúcio ou glândula mamária; apresentação de resistência à insulina, manifestando-se por hiperinsulinemia e glicemia alterada, resultados alterados de insulina e glicose sistêmicas quando submetidos a testes de glicose por via oral ou intravenosa; e predisposição de desenvolver laminite, mesmo na ausência de outras causas conhecidas como sobrecarga de grãos, síndrome cólica, retenção de placenta e endometrite.

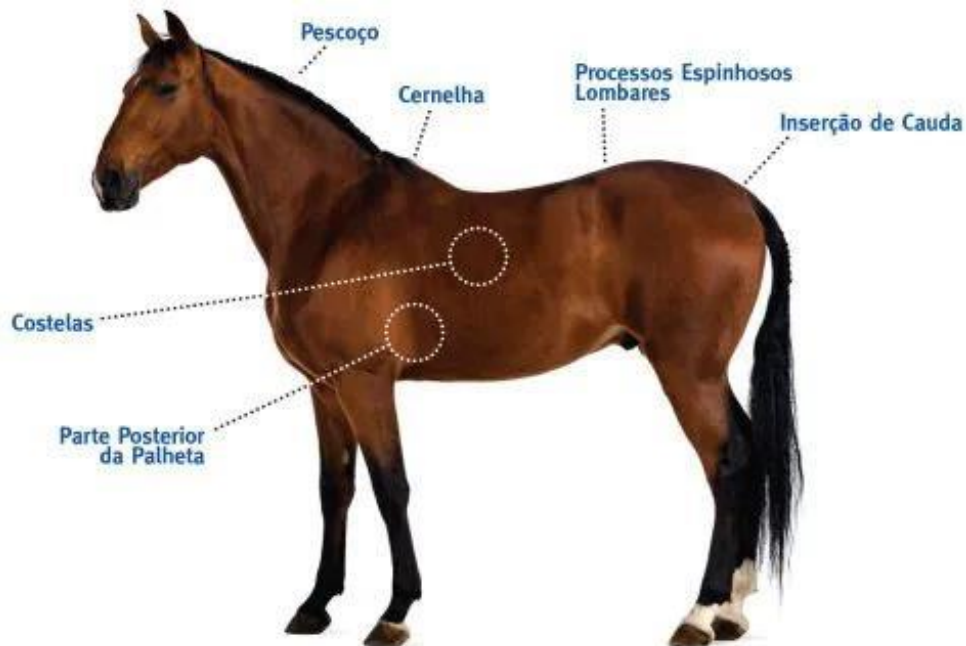


Figura 1: Pontos de deposição de tecido gorduroso em equinos machos e fêmeas, Avaliacaorural.

Alguns outros fenótipos foram incluídos com o avanço dos estudos, para sinalizar sobre a fisiologia da SME, sendo eles: a supra regulação de marcadores inflamatórios, predisposição de desenvolver hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, hiperleptinemia e infertilidade (Vick et al., 2007, Vick et al., 2008, Bailey et al., 2008, Carter et al., 2009, Frank et al., 2010).

A principal doença que os animais com SME podem desenvolver é a laminite crônica. Entretanto, afecções como osteocondrose, “diabetes mellitus” tipo 2 e a síndrome hiperlipidêmica equina (lipidose hepática) podem ser diagnosticadas nesses pacientes (Johnson, 2002, Frank et al., 2010, Frank, 2011).

A esteatose hepática em humanos é análoga a síndrome hiperlipidêmica e hipertrigliceridemia equina, e ocorre geralmente em raças de cavalos e pôneis metabolicamente eficientes como “American Miniature Horse”, Puro Sangue Árabe, “Stockt” entre outras (Waitt et al., 2009). Animais jovens alimentados com dietas com alto teor energético apresentam com mais facilidade a osteocondrose associada à hiperinsulinemia (Johnson et al., 2012).

A “diabetes mellitus” tipo 2 não é comumente diagnosticada em equinos, provavelmente por estes serem animais herbívoros e seu tempo de vida ser menor que dos seres humanos, mas pode acontecer devido à resistência à insulina em conjunto com SME (Johnson et al., 2009, Waitt et al., 2009, Johnson et al., 2012).

O termo Desregulação Insulínica (DI) tornou-se usual para descrever as alterações do metabolismo insulínico em animais com SME, que acontece após a administração de glicose por via oral ou intravenosa e a hiperinsulinemia em jejum. A obesidade está diretamente ligada com a alimentação e atividade que o animal realiza, tornando-se uma característica da disfunção metabólica. A inferência do emagrecimento é importante para o tratamento da SME, contudo, as alterações metabólicas podem continuar mesmo após a perda de peso do paciente. Nota-se que as associações entre os fenótipos e as medidas de diagnósticos da SME são complexas, uma vez que são diretamente ligadas ao ambiente, raça, idade e sexo, dificultando as ferramentas diagnósticas (Geor et al., 2013)

Alguns estudos observaram que animais das raças “Welsh”, “Morgans”, Árabe, Crioula, Mangalarga Marchador, Campolina e raças de origem britânica são mais predispostos a apresentar SME devido sua genética (Manso Filho et al., 2009, Karikoski et al., 2011, Geor et al., 2013, Magalhães et al., 2014, Drumond et al., 2016). A idade, assim como a raça, é outro ponto importante para desenvolvimento da SME. Alguns autores relatam a possibilidade de 15% dos animais acima de 15 anos desenvolverem a síndrome (Schott et al., 2001, Donaldson et al., 2002, McGowan e Neiger, 2003).

### **3. OBESIDADE**

É estabelecido pela Organização Mundial da Saúde que a obesidade é um acúmulo anormal ou excessivo de tecido adiposo no corpo do animal (Geor, 2008). Foi desenvolvido por Henneke et al. (1983) o agrupamento de mensuração de escore de condição corporal (ECC) definido de 1 a 9. Cavalos e pôneis que apresentam ECC 7 são considerados com sobre peso e com ECC 8 ou 9 já são considerados obesos (Wild e Byrne, 2006).

A obesidade é proveniente do fornecimento de dietas ricas em grãos e volumosos com alto teor de carboidratos não estruturais, disponibilizando ao organismo nutrientes em excesso, além das exigências metabólicas do animal (Schott et al., 2001, Johnson, 2002).

Como consequência da obesidade, quadros de intolerância ao exercício, falha na atividade reprodutiva, alterações termorregulatórias e aumento das chances de desenvolvimento de lipomas mesentéricos começam a ser presentes (Garcia-Seco et al., 2005).

Ao atingir o limite máximo de capacidade, os adipócitos começam a ter modificações como estresse celular, processos inflamatórios e ineficiência energética, além de processos de hipóxia no tecido adiposo. Devido ao excesso de gordura no interior dos adipócitos, eles se expandem, comprometendo o transporte de oxigênio por compressão dos capilares adjacentes.



Diante desta condição, o endotélio dos capilares passa a não responder com eficiência ao estímulo do óxido nítrico, reduzindo sua vasodilatação. A ação mitocondrial será comprometida devido ao quadro de hipóxia e, como resultado, o processo inflamatório é estimulado, liberando proteínas quimiotáticas de macrófagos e citocinas (Goossens, 2008).

Vale a pena salientar que o tecido adiposo passou a ser considerado um órgão endócrino com ação parácrina e autócrina. Esse tecido produz hormônios como as adipocinas ou adipocitocinas, que são liberadas através dos adipócitos e de outras células existentes no mesmo tecido. Os adipócitos podem excretar leptina, resistina, adiponectina, visfatina e apelina. E ainda libera citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), as interleucinas 1 (IL-1) e 6 (IL-6), proteínas quimiotáticas dos macrófagos (MCP-1), fator de inibição do macrófago (MIF), além de proteínas inflamatórias como haptoglobina, inibidor de ativador de plasminogênio 1 (PAI-1) e a proteína soro amiloide A (SAA) (Gerhardt et al., 2001, Sartipy e Loskutoff, 2003, Rajala e Scherer, 2003, Trayhun e Wood, 2004, Rasouli e Kern, 2008, Burns e Toribio, 2017, Marycz et al., 2018).

### 3.1 Análise do nível de obesidade

A forma mais utilizada para avaliar o grau de obesidade em equinos é através da tabela desenvolvida por Henneke e colaboradores (1983). Esse método avalia a deposição de gordura no subcutâneo por meio de observação visual ou palpação nas regiões do pescoço, espáduas, dorso e garupa, seguindo uma classificação de 1 a 9, como demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1: Demonstração das características físicas utilizando a escala de escore de condição corporal (ECC) segundo Henneke et al., 1983.

<b>1 – Magreza Extrema</b>
Processo espinhoso, costela, inserção da cauda, ílio e ísquio proeminentes. Estrutura óssea da cernelha, espádua e pescoço facilmente visíveis. Não se observa presença de gordura em nenhuma parte do corpo do animal.
<b>2 – Muito Magro</b>
Gordura cobrindo a base dos processos espinhosos. Extremidade dos processos transversos das vértebras lombares arredondadas. Costelas, inserção da cauda, ílio e ísquio proeminentes. Estruturas ósseas da cernelha, espádua e pescoço menos visíveis.
<b>3 – Magro</b>

<p>Gordura cobrindo a metade dos processos espinhosos. Processos transversos das vértebras lombares não são palpáveis. Pouca gordura cobrindo as costelas. Processo espinhoso e costelas totalmente visíveis. Inserção de cauda proeminente, porém, as vértebras não são visíveis. Íleo e ísquio arredondados porém, ainda visíveis. Estruturas ósseas da cernelha, espádua com alguma cobertura de gordura.</p>
<p><b>4 – Moderadamente Magro</b></p>
<p>Sulco ao longo da região lombar. Espaço entre as costelas visíveis. Gordura pode ser palpada na inserção da cauda e sua proeminência depende da conformação do animal. Ílio e ísquio não são visíveis. Estrutura óssea da cernelha, espádua com alguma cobertura de gordura.</p>
<p><b>5 – Moderado (ideal)</b></p>
<p>Costelas não são visíveis, porém, facilmente palpadas. Gordura na inserção da cauda se torna esponjosa. Cernelha arredondada, cobrindo o processo espinhoso. Espádua e pescoço ligados suavemente ao corpo do animal.</p>
<p><b>6 – Moderadamente Gordo</b></p>
<p>Pode haver sulco suave ao longo da região dorsolombar. Gordura cobrindo as costelas. Gordura mais macia na inserção da cauda. Gordura começa a ser depositada atrás e sobre a espádua e pescoço.</p>
<p><b>7 – Gordo</b></p>
<p>Pode haver um sulco suave ao longo da região dorsolombar. Costelas podem ser palpadas individualmente, com depósito de gordura entre elas. Gordura mais macia na inserção da cauda. Gordura depositada atrás e sobre a espádua e pescoço.</p>
<p><b>8 – Obeso</b></p>
<p>Depressão ao longo da região dorsolombar. Costelas são difíceis de serem palpadas. Gordura da inserção da cauda torna-se muito macia. Área ao redor da cernelha e atrás da espádua com muita gordura. Pescoço espesso. Gordura depositada na parte interna das patas traseiras do animal.</p>
<p><b>9 – Muito Obeso</b></p>
<p>Depressão evidente ao longo da região dorsolombar. Acúmulo de gordura sobre as costelas, formando placas. Acúmulo de gordura sobre a inserção da cauda, atrás da espádua e pescoço, formando dobras na pele. Gordura depositada na parte interna dos membros traseiros do animal, formando dobras.</p>

Quando é necessário avaliar o acúmulo de gordura em regiões específicas, o ECC não é muito preciso, pois as deposições de gordura tendem a ser assimétricas, dificultando a mensuração real (Geor, 2008).

### **3.2 Excesso de gordura localizada**

Na maioria dos estudos realizados notou-se que o acúmulo de gordura regional está diretamente ligado com as alterações de DI, hiperinsulinemia, dislipidemia, elevação da concentração de leptina, elevação dos ácidos graxos não esterificados, expressão do gene pró-inflamatório de citocinas e aumento do risco de desenvolver laminite (Johnson, 2002, Sutherland et al., 2004, Vick et al., 2007, Carter et al., 2009).

Independente do escore corporal do animal, é visto que existe uma ligação positiva entre acúmulos de gordura regionais e a predisposição de desenvolver doenças metabólicas. Seguindo essa ideia, Geor (2008) notou quadros de laminite em equinos com ECC <7 com alimentação a base de gramíneas, mas com acúmulo de gordura localizada em pescoço, tórax e base da cauda.

Packer et al. (2010) notou que a resistência à insulina está diretamente relacionada com a deposição de gordura no pescoço, além da relação entre o acúmulo de gordura retro abdominal em equinos com a expressão de genes de leptina. Xavier et al. (2014) e Burns e Toribio (2017) constataram também uma correlação com a avaliação de gordura por via ultrassonográfica na região da base da cauda com alterações radiográficas significativas de laminite.

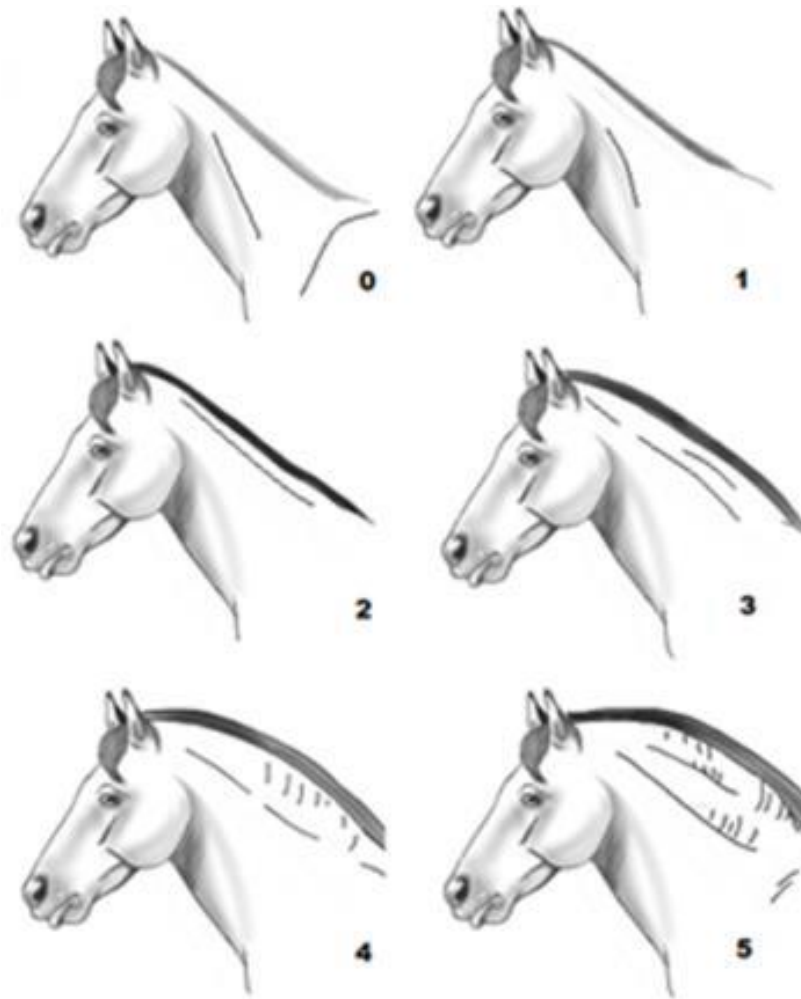


Figura 2: Ilustração dos escores de deposição de gordura na crista do pescoço. Frank et al 2006.

É válido ressaltar que os adipócitos localizados em diferentes partes do corpo possuem características diferentes entre si, uma vez que alguns adipócitos secretam sinais endócrinos que podem causar DI e hipertensão. Observa-se que os adipócitos presentes no omento e região retroperitoneal possuem atividades endócrinas ativas, que são as adipocinas, sendo incluídas no grupo da angiotensina, resistina, leptina, ácidos graxos não esterificados, adiponectina e certas citocinas inflamatórias (Chaldakov et al., 2003, Lyon et al., 2003).

Dessa forma, em animais obesos, essas citocinas pró-inflamatórias derivadas do tecido adiposo, principalmente dos adipócitos localizados no omento, são liberadas em grande quantidade, exercendo ação sistêmica e originando uma sinalização inflamatória exagerada (Matsuzawa, 2008).

Outra particularidade dos adipócitos omentais é a função de conversores esteroidais, entre eles a enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteróide desidrogenase – 1 (1 - 11 $\beta$  – HSD), que converte

acortisona inativa para o cortisol ativo. Esse cortisol está intimamente ligado na fisiopatologia da resistência insulínica e síndrome metabólica (Masuzaki et al., 2001, Salinas et al., 2020).

Além disso, a gordura depositada no pescoço em equinos demonstra maior expressão dos genes de IL-1 $\beta$  e IL-6. Já na gordura visceral, notou-se maior quantidade de macrófagos e leptina. Com isso, considera-se que as expressões locais de moléculas inflamatórias exercem um dos principais papéis para o desenvolvimento sistêmico de resistência à insulina em animais obesos (Maury e Brichard, 2010, Burns et al., 2010, Weber et al., 2013).

Contudo, são descritas duas teorias que correlacionam a obesidade com a resistência à insulina. A primeira se dá pela diminuição da sinalização de insulina derivada da ação das adipocinas e citocinas produzidas pelo tecido adiposo. A segunda, pelo acúmulo intracelular de lipídios nos tecidos sensíveis a insulina. Essa condição pode acontecer após uma alimentação rica em glicose, que é convertida em gordura pelo processo de lipogênese. O aumento da quantidade de gordura circulante será armazenado na região de tecidos não adiposos como fígado, músculo esquelético e pâncreas. Esse quadro acontece quando não é possível mais armazenar gordura no tecido adiposo, acarretando no acúmulo de lipídios dentro de outras células e ocasionando o comprometimento da sinalização de insulina (Summers, 2006).

#### **4. SÍNTESE E SECREÇÃO DA INSULINA**

A molécula de insulina é uma proteína composta por duas cadeias: cadeia  $\alpha$  com 21 aminoácidos (aa) e cadeia  $\beta$  com 30 aa, ligadas por duas pontes de dissulfeto. A diferença da insulina entre as espécies é mínima e, por isso, suas atividades biológicas são muito semelhantes. É um hormônio indispensável na manutenção da homeostase da glicose, do crescimento e diferenciação celular (Carvalho et al., 2002).

A insulina é produzida pelas células  $\beta$  presentes nas ilhotas de Langerhans pancreáticas, e excretada em resposta à hiperglicemia. Sua síntese é através da clivagem da pró-insulina em grânulos secretores, originando duas moléculas distintas: insulina e peptídeo C. Apesar desse peptídeo ser metabolicamente inerte, ele é liberado em quantidades iguais às de insulina, exercendo uma função de marcador da produção de insulina (Engelking, 2010). A insulina é produzida como uma molécula de pró-hormônio (pró-insulina) que passa por uma ação proteolítica e é convertida em um hormônio ativo. Sua liberação acontece quando a glicose entra nas células  $\beta$  pancreáticas através do receptor do transportador de glicose 2 (GLUT2). Após sua excreção, a insulina age através de receptores de insulina, presente nos tecidos insulino-dependentes. A insulina tem como função induzir a captação de glicose para o interior dos tecidos insulino-dependentes, como o músculo esquelético, tecido adiposo e fígado (Saltiel e Pessin, 2003).

Além da alta de glicose sistêmica como estímulo para a liberação da insulina, também existem outros compostos que atuam em sua secreção como alguns aminoácidos essenciais

(arginina, lisina e leucina), ácidos graxos voláteis de cadeia curta (acetato, propionato e butirato) e corpos cetônicos. Esses componentes são dependentes do estado nutricional do animal e sua alimentação (Engelking, 2010).

Para aferir fidedignamente a insulina em equinos, recomenda-se que o animal passe por uma restrição de grãos e alimentos ricos em carboidratos não estruturais por, pelo menos, 4-5h e repouso. A liberação de adrenalina ou cortisol por estresse ou dor, além de exercício ou uso de glicocorticoides podem alterar o valor da insulina sistêmica (Durham et al., 2019, Frank et al., 2020).

De acordo com Walsh et al. (2009), as principais patologias que desenvolvem risco para a RI são a DPPI e SME. As decorrências causadas pela RI são a absorção deficiente de glicose pelos tecidos, aumento da síntese hepática da glicose pela via de gliconeogênese, aumento da lipólise e como consequência aumento das concentrações de ácidos graxos livres e triglicérides (Waller et al., 2001, Frank e Tadros, 2014).

#### **4.1 Funções e efeitos da insulina**

Assim que é liberada pelas células  $\beta$ , a sinalização intracelular da insulina se inicia pela ligação a um receptor específico, o receptor de insulina (InsR), localizado nas membranas celulares. Ao se ligar, a insulina induz uma autofosforilação, formando uma cascata de reações de fosforilação e desfosforilação, realizando efeitos metabólicos e de crescimento (Haber et al., 2001).

São produzidos então, resíduos de tirosina através da ativação da fosfoinositide-3 quinase do receptor. Com isso, é transmitido um sinal do receptor ao efetor final, realizando a translocação dos transportadores de glicose tipo 4 (GLUT4), do interior da célula para a membrana plasmática. A maioria dos GLUT4 se dirigem para a membrana plasmática por estímulo insulínico, atividade física, pelo hormônio tireoidiano, levotiroxina e leptina (Zecchins et al., 2004).

A translocação da glicose para o interior das células acontece por difusão facilitada, dependente de proteínas transportadoras (GLUT) presentes na superfície de todas as células. Porém, o processo de absorção e reabsorção da glicose nas células do intestino delgado e do túbulo renal ocorre de forma diferente, através de um transporte acoplado aos íons de sódio, que é feito pelas proteínas transportadoras de sódio-glicose (SGLTs), localizadas na borda da célula epitelial em formato de escova, realizando 90% de reabsorção de glicose (White, 2010).

Assim, a quantidade de glicose no sangue é controlada pela insulina, protegendo o organismo contra as consequências da hiperglicemia pós-prandial. O apetite e o balanço energético são controlados pela insulina e leptina, que possuem acesso ao sistema nervoso central. Em um ciclo vicioso, animais obesos se tornam resistentes à insulina, aumentando o ganho de peso (Sower e Frohlich, 2004).

No fígado, a insulina faz o armazenamento de energia nos hepatócitos, através da síntese do glicogênio, inibindo a gliconeogênese e a glicogenólise. Além disso, também estimula a secreção das proteínas de muito baixa densidade (Very low-density lipoprotein-VLDL) e distribuição dos triglicérides para o tecido adiposo, através da lipogênese do fígado (Engelking, 2010).

No músculo, a insulina propicia a entrada de potássio para dentro das células, favorecendo o armazenamento de glicose, promovendo a síntese de tecido proteico (Engelking, 2010).

No tecido adiposo, por incentivar a ação da lipoproteína lipase (LPL), a insulina estimula a produção dos adipócitos. Essa atividade ocorre devido aos ácidos graxos livres e VLDL circulante. Ao interagir com os adipócitos, esse hormônio inibe a lipólise diminuindo a lipase e conseqüentemente aumentando a produção de gordura no organismo do animal (Engelking, 2010).

Contudo, em estudos que induziram laminite por hiperinsulinemia, aumentou-se a infiltração de leucócitos no tecido lamelar, a concentração de metaloproteinase 9 (MMP-9) e a quantidade de TNF $\alpha$  e IL6, considerando então a insulina como fator pró-inflamatório (Suagee et al., 2011).

## **4.2 Resistência à Insulina (RI)**

Sabe-se que a RI ocorre de forma fisiológica em algumas situações, como em éguas gestantes, por exemplo. Mas, de forma patológica, a RI ocorre em casos de obesidade, inflamação sistêmica, hiperadrenocorticismismo e acromegalia. Isso acontece por uma falta dos receptores de insulina nas paredes celulares, dificultando a ligação da insulina com seus receptores, principalmente nos tecidos muscular e adiposo. Como consequência, se tem a diminuição da absorção de glicose e ácidos graxos não esterificados (AGNE) e ação da insulina sobre o óxido nítrico, gerando vasodilatação (Corry e Tuck, 2001).

O comprometimento da ação da insulina pode ocorrer devido alguns fatores, sendo eles o comprometimento das vias de transmissão do sinal por causa da diminuição dos seus receptores, ineficiência da fosforilação da fosfoinositide-3-quinase, falha na atividade dos receptores de insulina (InsR-1, InsR-2) e falha do transporte dos GLUT-4 (Rhodes, 2005).

Outros fatores influenciam diretamente na ação da insulina, como os glicocorticoides (GCs), os ácidos graxos livres e as adipocinas. Quando a insulina não consegue remover a

glicose da circulação, a concentração de glicose no plasma aumenta, estimulando continuamente as ilhotas pancreáticas e resultando em hiperinsulinemia (Fonseca et al., 2004).

Os GCs são considerados hormônios com ação contrária à insulina, e assim promovem ação sobre o metabolismo intermediário, principalmente sobre os tecidos hepático, muscular e adiposo. Isso causa a inibição da sinalização de insulina devido a diminuição do transporte de GLUT 4 e da atividade da LPL, causando a diminuição da captura de triglicérides na circulação (Shanik et al, 2008).

Além disso, o receptor de insulina possui um efeito de feedback negativo com o volume de insulina circulante, ou seja, quanto mais insulina plasmática, menor é a disponibilidade de receptores nas paredes celulares. Tal fato acontece devido a diminuição da afinidade dos receptores e diminuição do receptor como transmissor dos sinais estimulatórios (Shanik et al., 2008). Portanto, a hiperinsulinemia, por si só, possibilita a resistência à insulina.

Alguns estudos têm correlacionado o aumento da ativação do receptor tool-like (TLR) com a resistência à insulina. A ativação dos TLRs está diretamente ligada com o comprometimento da regulação dos GLUT. Os TLRs são sinalizadores do sistema imunológico inato, que são responsáveis pela sinalização e ativação de citocinas inflamatórias como a IL-6 e TNF $\alpha$  (Konner e Bruning, 2011). A ativação dos TLRs é devido a ação dos ácidos graxos livres e dos lipopolissacarídeos. Ambos sofrem aumento nas concentrações em animais com resistência à insulina (Kummann et al., 2016).

Devido a intolerância à glicose causada pela ação falha da insulina, pode-se observar um aumento relativo na glicemia. Porém, em equinos que apresentam RI, a hiperglicemia é discreta. Isto pode ser explicado porque a elevação da produção da insulina parece compensar sua ação reduzida. O aumento da exposição das células que não são insulino-dependentes à glicose, pode acarretar em glicotoxicidade, mesmo com um leve aumento das concentrações plasmáticas de glicose (Kashyap e DeFronzo, 2007).

Essa glicotoxicidade causa lesões que são mais facilmente observadas em tecidos endoteliais, facilitando alterações como hipertensão. O aumento da glicose provoca glicolisação das proteínas celulares normais, originando os produtos finais de glicação avançada (AGEs). Os AGEs estimulam uma peroxidação lipídica intracelular, resultando em espécies reativas de oxigênio (ROS), como os radicais de superóxido (Hayden e Tyagi, 2003, Valgimigli et al., 2003, Rosedale, 2004).

O aumento de ROS resulta em estresse oxidativo, e como consequência a diminuição da produção de óxido nítrico, a elevação da produção de endotelina e a elevação de uma atividade pró-coagulativa. Derivado desses fatores, nota-se elevação da vasoespasticidade, hipercoagulabilidade e interferência da perfusão capilar. Tais fatos são considerados como risco para desenvolvimento de laminite em equinos, confirmado nos estudos de Zhang et al. (2012) e de Laat et al. (2014), que analisaram que o aumento de glicose plasmática pode ser responsável pela elevação da secreção de insulina endógena e alteração da atividade endotelial. Entretanto, nesses estudos não foram observados efeitos diretos da glicolisação dos aminoácidos.



Além de todas as mudanças metabólicas que podem levar ao surgimento da laminite endocrinopática, a resistência à insulina também pode favorecer fatores pró-trombóticos como o inibidor do plasminogênio-1, fator de Von Willebrand, fibrinogênio, Fator VII e a concentração circulante do complexo de trombina-antitrombina, e os fatores que são diminuídos são antitrombina III, Proteína S e C (Zhang et al., 2012).

A figura 3 é um breve resumo dos processos fisiológicos da resistência insulínica, segundo Duham et al., 2019.

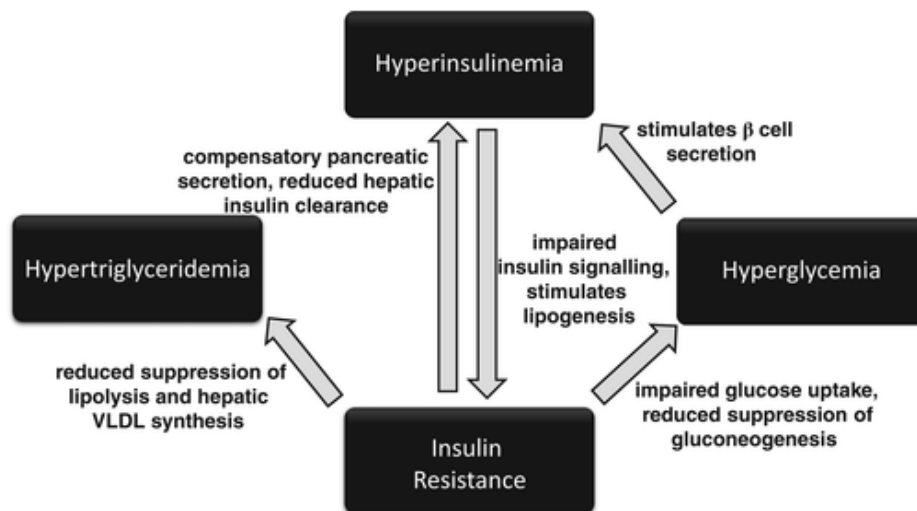


Figura 3: A correlação dos componentes da desregulação insulínica, Duham et al., 2019.

### 4.3 Desregulação da Insulina

Quando um indivíduo apresenta alterações no metabolismo que são responsáveis por hiperinsulinemia persistente, mesmo com valores de glicemia normais, é utilizado o termo desregulação da insulina (Boston e Nicholas, 2013).

Antigamente, consentia-se que a hiperinsulinemia estaria relacionada apenas à RI derivada da redução da resposta normal dos tecidos a níveis normais de insulina circulante, com o aumento do tempo que o hormônio fica circulante. Entretanto, outras pesquisas em equinos observaram que tanto o aumento da secreção como a diminuição da insulina são fatores que levam a hiperinsulinemia (Boston e Frank, 2013).

Existem também outros hormônios que podem ser liberados pelo organismo e interferir no metabolismo, como as incretinas. E o hormônio principal é o peptídeo glucagon – like 1 e o peptídeo insulinotrópico glicose-dependente, secretados pelas células L e K que se encontram na mucosa intestinal e são degradadas pela enzima peptidase dipeptidil após refeições contendo

açúcares, aminoácidos e gorduras. As incretinas tem como função estimular a secreção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas e diminuir a rapidez do esvaziamento estomacal, interferindo na hiperglicemia pós-prandial. Dessa forma, em animais com SME os quadros de hiperinsulinemia podem ser derivados da estimulação da produção das incretinas ou pela falha da ação da enzima peptidase dipeptidil. Os estudos observaram também que em testes com ratos, as incretinas promovem a hiperplasia das células  $\beta$  pancreáticas (Drucker, 2003, Mudaliar e Henry, 2010, Kheder et al., 2018).

Outra hipótese em cavalos com SME é que o aumento da insulina plasmática acontece sobre intervenção da liberação de insulina pelo fígado. O fígado com lipidose interfere na liberação de insulina quando tem um volume maior que 70% da insulina produzida pelas células  $\beta$  do pâncreas e é liberado pelo acesso portal antes de ser distribuído para a circulação periférica (Toth et al., 2010).

#### **4.4 A relação da Insulina com a laminite**

Antes, pensava-se que a causa da separação das células lamelares epiteliais na laminite endocrinopática (LE), seria a privação de glicose (Pass et al., 1998). Diferente do que acontece na musculatura e no fígado, as lâminas do casco em equinos não sofrem carência de energia derivada da falha no transporte de glicose ou por isquemia durante a laminite endocrinopática. Sugere-se então que as causas são relacionadas a efeitos locais da hiperinsulinemia ou fluxo aumentado de glicose (Burns et al., 2014).

Recentemente, a teoria da LE provavelmente está ligada à superestimulação de receptores do fator de crescimento IGF-1 pelo excesso de insulina circulante e diminuição da concentração da proteína quinase ativada nas células lamelares, causando desregulação do controle do citoesqueleto, falha na aderência celular e redução do metabolismo energético celular, respectivamente (Toribio e Burns, 2017, Durham et al., 2019). Receptores de GLP-1 causam estímulo à proliferação celular de forma parecida ao IGF-1 e estão presentes nas lâminas dos cascos, existindo assim a possibilidade do envolvimento dessa incretina no desenvolvimento da LE (Kheder et al., 2018).

Demonstrou-se em estudos que células epiteliais proliferam em cultivo celular e em implantes lamelares frescos após serem incubadas com insulina e, não proliferam ao serem co-incubadas com um antagonista de IGF-1 (Rahnama et al., 2020). Além disso, outros estudos mostraram que equinos submetidos ao clamp euglicêmico hiperinsulinêmico tiveram menor expressão de receptores de IGF-1 no tecido lamelar, condizente com a inibição causada pela estimulação exacerbada de insulina. Contudo, a insulina também é capaz de aumentar a concentração plasmática de endotelina-1, que causa vasoconstrição e participa da patofisiologia da laminite (Maricz et al., 2018).

Outra observação é que animais com LE derivada da síndrome metabólica, apresentavam níveis de insulina plasmática mais altos do que animais que não apresentam laminite, quando submetidos as mesmas condições, resultando em relação direta entre o grau de claudicação e a concentração de insulina. Entretanto, mesmo com essa relação positiva, não observou-se diminuição dos níveis de insulina em animais tratados com dieta e exercícios para a regressão da síndrome metabólica, apesar do tratamento demonstrar melhora no quadro de laminite (Walsh et al., 2009).

## 5 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DA SME

O primeiro passo para diagnosticar a SME é fazer um exame físico completo e ter em mãos o histórico detalhado do paciente. Alguns fatores podem nos ajudar a direcionar o diagnóstico como raça, gordura localizada, ingestão de dieta rica em carboidratos, facilidade em ganhar peso e histórico de laminite. Achados como histórico de disfunção reprodutiva e hipertensão também podem estar relacionados com a síndrome, apesar de serem menos comuns (Bailey et al., 2008; Frank, 2009; Durham, 2017).

### 5.1 Testes Laboratoriais

Existem testes laboratoriais que consistem, principalmente, em constatar se há desregulação de insulina desenvolvida na SME. Primeiramente, deve-se fazer o exame de triagem, que consiste em uma coleta de sangue em animais que estão de 3 a 6 horas sem ingerir concentrados ou alimentos ricos em carboidratos, fornecendo informações particulares do estado endocrinológico basal e auxiliando na avaliação do risco de laminite e progressão da doença (Toribio e Burns, 2017, Durhem et al., 2019, Frank et al., 2020).

Os testes mais completos e que vão fornecer informações importantes sobre como o metabolismo reage à glicose ou insulina, e sobre diagnóstico e prognóstico, progressão da doença e probabilidade de desenvolver laminite, são os testes dinâmicos. Esses testes são considerados padrão ouro para o diagnóstico de resistência à insulina, sendo os principais os de resposta glicêmica e insulinêmica à insulina e/ou glicose (*clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico – EHC e teste de tolerância à glicose intravenosa com coleta frequente – FSIGTT), desenvolvidos para espécie humana e adaptados para a espécie equina. Porém, são testes dificilmente aplicados na prática devido ao custo, complexidade e risco para os animais (Toribio e Burns, 2017, Marycz et al., 2018).

Existem outros testes com menor confiabilidade e que podem sofrer interferência de fatores apresentados por animais com SME, mas são mais práticos e testam a insulinemia e glicemia em repouso (Frank et al., 2020). O teste da tolerância à glicose oral é o mais simples e prático de ser realizado, apresentando boa comparação com os testes padrão ouro. Entretanto, para um bom diagnóstico é necessário entender a dinâmica do teste diagnóstico escolhido (Durham et al., 2019).

O grupo de pesquisa *Equine Endocrinology Group* apresenta uma organização dos testes para o diagnóstico de desregulação insulínica, como demonstrado na Figura 4 (Frank et al., 2020).

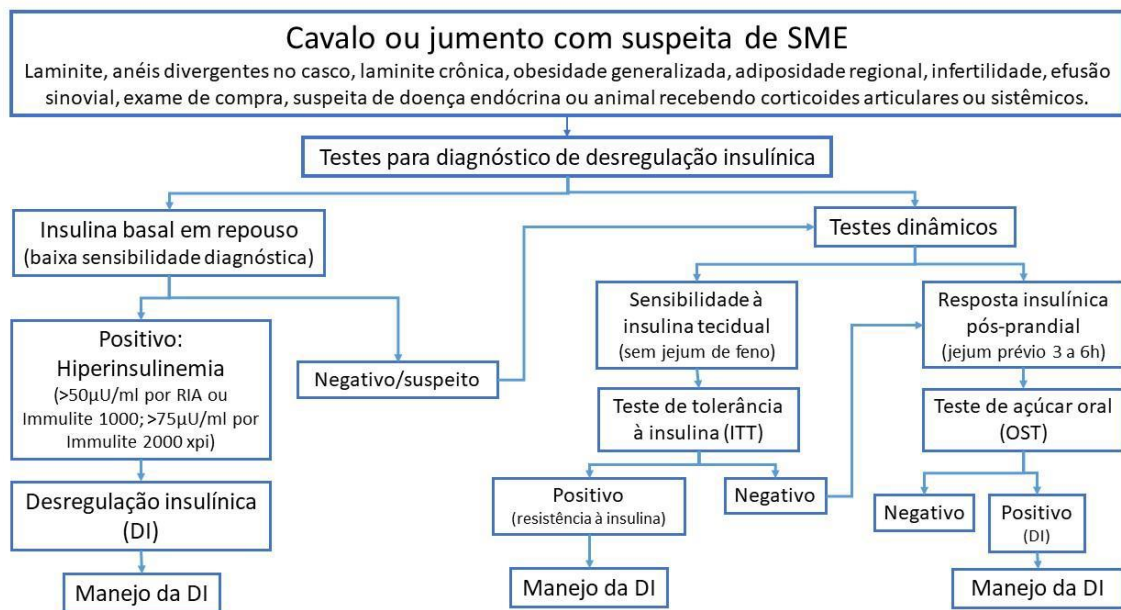


Figura 4: Fluxograma para diagnóstico de desregulação insulínica adaptado de Frank et al., 2020. RIA: radioimunoensaio.

Certifica-se então que o animal apresenta DI quando a insulina em jejum está acima de 50  $\mu\text{U}/\text{ml}$  ou 75  $\mu\text{U}/\text{ml}$ , de acordo com o equipamento que foi utilizado para mensurar, como demonstrado na figura do manual *do Equine Endocrinology Group* (Frank et al., 2020). Segundo o Consenso dos colégios Americano e Europeu de Medicina Interna Veterinária (Durham et al., 2019), consideram-se anormais valores acima de 20  $\mu\text{IU}/\text{mL}$ , aferido por radioimunoensaio. Mesmo com essas referências, não é possível dizer que o animal não seja insulino-resistente somente com a mensuração de insulina, que, mesmo sendo específica para o diagnóstico, é pouco sensível (Toribio e Burns 2017, Frank et al., 2020).

Tentando reverter o problema da pouca sensibilidade da mensuração de insulina e glicose, foram testados indicadores indiretos, ou proxies, na tentativa de determinar a sensibilidade à insulina nos equinos. Os proxies foram desenvolvidos para a medicina humana e consistem em valores obtidos por fórmulas que utilizam os valores basais de insulina e glicose,

e o valor final é analisado através de referências para equinos (Treiber et al., 2005). A tradução de cada sigla é: modelo de avaliação de homeostase (HOMA), razão da raiz quadrada da insulina (RISQI), razão glicose e insulina (G:I), razão insulina-glicose modificada (MIRG) e índice quantitativo de sensibilidade à insulina (QUICKI).

Seguem as fórmulas:

$$\text{HOMA} = (\text{glicose} - \text{insulina})/22,5$$

$$\text{RISQI} = 1/\sqrt{\text{insulina}} = \text{insulina}^{-0,5}$$

$$\text{G:I} = \text{glicose}/\text{insulina}$$

$$\text{MIRG} = (800 - 0,3 [\text{insulina} - 50]^2) / (\text{glicose} - 30)$$

$$\text{QUICKI} = [\log (\text{glicose} + \text{insulina})]^{-1}$$

Os proxies são válidos especialmente na mensuração repetida ou avaliação simultânea de um número grande de animais quanto à resistência à insulina. Na tabela 2, é demonstrado os quintiles para RISQI e MIRG, sendo que, para o primeiro, menores quintiles refletem menos sensibilidade à insulina enquanto para o segundo, maiores quintiles representam maior resposta insulina à glicose. No proxy HOMA, menores valores estão associados a maior sensibilidade à insulina, já para G:I e QUICKI menores valores refletem menor sensibilidade à insulina. A razão glicose-insulina pode ser considerada normal acima de 10, indicativo de resistência à insulina compensada os valores estão entre 4,5 e 10 e abaixo de 4,5 o animal apresenta resistência à insulina descompensada (Treiber et al., 2005, Frank, 2011).

Tabela 2. Valores de referência em quintiles para os proxies RISQI e MIRG para a espécie equina. Adaptado de Treiber *et al.* (2005).

<b>Proxies</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>RISQI (mU/L)<sup>-0,5</sup></b>	0,152- 0,295	0,296- 0,335	0,336- 0,393	0,394- 0,470	0,471- 0,953
<b>MIRG</b> <b>(mU<sub>insulina</sub><sup>2</sup>/[10*I*mg<sub>glicose</sub>])</b>	1,20-2,12	2,13-3,48	3,49-4,54	4,55-5,27	5,27- 10,67

Alguns novos proxies foram estimados pelos autores Lewis et al. (2018) para cavalos árabes, utilizando o MIRG e a relação circunferência torácica/altura de cernelha, prevendo uma SME. Já Ribeiro (2017) notou alteração significativa dos proxies ao submeter cavalos da raça Manga-larga Marchador à dieta hipercalórica. Com isso, segundo o grupo de pesquisadores do grupo *Equine Endocrinology Group* (Frank et al, 2020), os proxies não substituem a realização dos testes dinâmicos.

## 5.2 Testes Diagnósticos

Os testes dinâmicos consistem em medir a resposta do organismo quando desafiado por carboidratos, orais ou intravenosos, ou por insulina. A intenção dos testes orais é simular a resposta que acontece com a concentração de insulina e a glicemia após a alimentação, enquanto os testes intravenosos possibilitam avaliar a sensibilidade tecidual à insulina e resposta das células  $\beta$ -pancreáticas (Durham et al., 2019).

O teste de tolerância oral é mais confiável na avaliação da DI quando comparado aos testes de tolerância à glicose intravenosa. Isto acontece devido ao efeito aditivo das incretinas sobre a secreção de insulina, uma vez que esses hormônios são liberados apenas pelo intestino quando estimulado por nutrientes. Com esta resposta do eixo enteroinsular nos equinos, a resposta insulínica é mais expressiva no teste oral quando comparado ao intravenoso (De laet et al., 2016). Abaixo serão descritos brevemente os testes de tolerância à glicose ou açúcar oral, teste combinado de glicose e insulina intravenoso e teste de tolerância insulínica.

### 5.2.1 Teste de Açúcar Oral e Teste de Tolerância à Glicose Oral

Para a realização deste teste, o jejum é variável de acordo com diferentes autores. Segundo Frank et al. (2018) e Durham et al. (2019) o jejum prévio adequado é de 3 a 12 horas, podendo oferecer feno (0,2-0,4 kg/100 kg PV) na noite anterior ao teste. Bertin et al. (2016), recomendam retirar a alimentação apenas 3 horas antes do teste e destaca que a resposta insulinêmica pode variar com o tempo de jejum.

No teste de açúcar oral, é realizada a primeira coleta de sangue para saber o valor basal da insulina. Após, é ofertada a dose de 15 ml de xarope de milho (Karo®) para cada 100 kg de peso vivo (PV) do animal e coletas de sangue são realizadas aos 60 e 90 minutos da administração do xarope para mensuração de insulina. Se a insulina mensurada por radioensaio for maior que 60  $\mu$ IU/ml em qualquer um dos tempos, considera-se que o animal apresenta DI (Toribio e Burns, 2017, Durham et al., 2019). Atualmente, o *Equine Endocrinology Group* sugere um limite de insulina mais baixo, de 45  $\mu$ IU/ml, utilizando o mesmo procedimento (Durham et al., 2019, Frank et al., 2020).

O teste de tolerância à glicose oral é definido pela administração de glicose ou dextrose em pó na dose de 0,25 a 1 g/kg de PV misturado em 450g de alimento de baixo índice glicêmico ou em solução de 20% administrada via sonda nasogástrica. É realizada a coleta para mensuração do valor basal da insulina e após 2 horas da administração de glicose ou dextrose é realizada uma nova coleta (Toribio e Burns, 2017). Os valores de 68 ou 80-90  $\mu$ IU/ml mensurados por quimioluminescência, são condizentes com desregulação insulínica, dependendo da dose de glicose/dextrose. Mensurações repetidas a cada 30 ou 60 minutos até 6

horas após a administração de dextrose permitem um diagnóstico mais preciso. Os picos de glicose (120-180mg/dL) e insulina (60-150  $\mu$ UI/ml) devem acontecer após 1-2h e 1,5-2,5h, respectivamente, com o retorno dos valores basais após 4 a 5h. É válido ressaltar que os valores de referência vão depender do equipamento utilizado e da dose de dextrose utilizada (Frank et al, 2018, Durham et al., 2019).

### **5.2.2 Teste Combinado de Glicose e Insulina Intravenoso (CGIT)**

Para iniciar o teste combinado de insulina com glicose (CGIT) é colocado um catéter na jugular do animal no dia anterior ao início do teste, evitando estresse do paciente, já que as coletas são realizadas em intervalos curtos de tempo. É feita então a coleta de sangue para mensuração das concentrações de glicose e de insulina basais para iniciar a infusão intravenosa de 150 mg/kg de glicose/dextrose (solução a 50%) seguida de 0,1 UI/kg de insulina. Os tempos de coleta de sangue para mensuração de glicose são 0, 1, 5, 15, 25, 35, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135 e 150 minutos, e a insulina mensurada no tempo de 45 minutos. É considerado que o animal apresente resistência à insulina quando qualquer das mensurações de glicose estiver acima do basal ou se a insulina estiver maior que 100  $\mu$ UI/ml (Toribio e Burns, 2017). Para facilitar, as coletas podem ser reduzidas apenas na amostra basal e nos tempos 45 e 75 minutos, mensurando a glicose e a insulina. Considera-se que o valor de insulina deve estar abaixo de 20  $\mu$ IU/mL na amostra basal e aos 75 minutos, e manter abaixo de 100  $\mu$ IU/mL aos 45 minutos quando mensurado com radioimunoensaio. É necessário lembrar que o animal pode entrar em hipoglicemia e apresentar sudorese e fasciculações musculares e, com isso, é importante ter em mãos uma solução de dextrose para reverter essa complicação, caso seja necessário (Toribio e burns, 2017, Durham et al., 2019).

### **5.2.3 Teste de Tolerância Insulínica (ITT)**

O teste de tolerância à insulina (ITT) afere a resposta glicêmica à insulina exógena, avaliando diretamente a captação de glicose dependente de insulina e a sensibilidade à insulina. Como a hipoglicemia é um dos maiores riscos deste teste, o animal não deve ficar em jejum em nenhum momento (Durham et al., 2019).

Após a mensuração basal da glicose, realiza-se a administração de 0,02 a 0,125 UI/kg de insulina IV e avaliação da glicemia nos tempos 20-30 min e 2 horas. A glicemia deve reduzir para 50% ou menos do valor aferido no tempo de 20-30 minutos e retornará aos níveis basais em 2 horas. Em cavalos com RI, a concentração de glicose ficará alta por mais tempo e retornará ao basal antes das 2 horas (Caltabilota et al., 2009). Existe um protocolo mais simples, proposto

por Bertin e Sojka-Kritchevsky (2016), que sugere mensurar a glicose antes e 30 minutos depois da administração de 0,1 UI/kh de insulina, ficando atento à necessidade de administrar dextrose em casos de hipoglicemia intensa. O resultado é baseado no cálculo do tempo que a glicose alcançará 50% do valor basal. Se for após os 30 minutos, o animal é considerado insulino-resistente.

### **5.3 Exames indicativos de SME**

Serão comentados neste tópico alguns exames laboratoriais que podem ajudar a diagnosticar a SME, considerando que a síndrome acompanha diversas alterações no metabolismo de lipídios, incretinas, adipocinas e citocinas, assim como na síndrome metabólica em humanos.

Existe um alelo genético que foi relacionado com a SME, uma vez que esse alelo tem relação com triglicérides e colesterol alto, enfatizando que esses animais apresentam desregulação no metabolismo de gorduras. Porém, estudos dizem que a hipertrigliceridemia ainda não pode ser um teste diagnóstico confiável, devido a inconstância e mudança rápida dos valores dos triglicérides (Lewis et al., 2017, Durham et al., 2019).

Sabe-se que a adiponectina e a leptina estão relacionadas com a laminite endocrinopática, mas ainda são necessários mais estudos para obter valores de referência e de diagnóstico na SME (Durham et al., 2019).

Outro ponto importante é o IGF-1, que pode estar ligado à fisiopatologia da laminite endocrinopática. Em humanos, a mensuração da IGF-1 é usada como marcador de resistência insulínica. Porém em equinos, os resultados são conflitantes (Sesti et al., 2005). No estudo de Meier et al. (2020) relataram que valores de IGF-1 plasmáticos, em pôneis, estão ligados a um risco maior de desenvolver laminite. Considerando estes estudos, pode ser que encontrem uma forma de utilizar o IGF-1 como diagnóstico da síndrome metabólica equina.

## **6. TERAPIAS UTILIZADAS PARA A SME**

### **6.1 Exercício e redução de peso**

Uma dieta composta por feno juntamente com suplemento de proteínas e vitaminas, deve ser usada em animais obesos. Inicialmente, esses animais devem receber feno equivalente a 1,5% do PV por dia. Caso o paciente não demonstre emagrecimento, a quantidade de feno deve ser reduzida para 1% do PV. Além disso, não deve ser fornecido concentrado. É interessante que seja realizada a análise do feno, garantindo que não é um volumoso rico em



carboidratos não estruturais. O ideal é que o feno tenha teor de carboidratos não estruturais menor que 10% (Dugdale et al., 2010).

Considerado um método barato, o exercício ajuda a melhorar a sensibilidade à insulina, devido ao gasto energético. Recomenda-se que sejam realizados apenas 30 minutos por dia de exercício, durante 5 dias na semana, incluindo o trote rápido. O exercício só deve ser realizado em animais que não estiverem em quadros de laminite ou que estão se recuperando (Bamford et al., 2019).

## **6.2 Levotiroxina Sódica**

Tem função de induzir a perda de peso, acompanhada por um aumento da sensibilidade à insulina. Os estudos indicam que a levotiroxina leva a uma perda de peso devido ao aumento de tiroxina circulante e estimula a taxa basal metabólica. Pode ser associada com a dieta restritiva, aumentando a taxa de emagrecimento. A dose estipulada é de 0,1 mg/kg, podendo ser prescrita por 3 a 6 meses (Toth et al., 2010).

## **6.3 Cloridato de Metformina**

Em humanos, o cloridato de metformina atua controlando a hiperglicemia e aumentando a sensibilidade à insulina. A atuação desta droga é em suprimir a produção hepática de glicose pela ativação da proteína-quinase, que inibe a gliconeogênese e a lipogênese, enquanto aumenta a oxidação de ácidos graxos e a lipólise. Os efeitos da metformina também podem ser pela adenosina monofosfato quinase do músculo esquelético (AMPK), causando aumento de GLUT-4 dentro das membranas celulares, conseqüentemente aumento da captação de glicose (Chameroy et al., 2010).

A dose usada em trabalhos com equinos com SME é de 15 a 30 mg/kg a cada 12 horas, por via oral, preferencialmente 30 a 60 minutos antes da alimentação. Porém, sabe-se que a biodisponibilidade desta droga em equinos é muito baixa. Mesmo nos estudos que constataram baixa disponibilidade o resultado é de melhora clínica dos pacientes. Ainda deve ser feito maior detalhamento e novas especificações das doses a serem usadas em equinos (Durham et al., 2019).

## 6.4 Velaglifoquina e Canaglifoquina

A velaglifoquina é um inibidor do transportador-2 ligado a glicose-sódio (SGLT-2), que pode ser uma solução para a desregulação insulínica e, conseqüentemente, a SME e suas complicações. Este medicamento tem como função reduzir a reabsorção de glicose renal através dos SGLT-2, e promover a excreção urinária de glicose. Além disso, estudos demonstraram que essa droga pode diminuir também a liberação excessiva de insulina. A dose descrita é de 0,3 mg/kg, e pode ser utilizada por um período de até 16 semanas (Meier et al., 2018).

Uma vez que a velaglifoquina não está mais disponível no mercado, novos estudos usaram um análogo, a canaglifoquina. Porém, ainda não se sabe os efeitos adversos que essa droga tem sobre os cavalos, e por isso é recomendada apenas em casos extremos. As doses usadas em trabalhos variam de 0,3 a 0,6 mg/kg, uma vez ao dia. Recomenda-se o tratamento da canaglifoquina associada à dieta e exercícios, quando possível. Pode ser administrado por longo tempo em humanos, mas em cavalos isso ainda não é bem definido, apesar de ter demonstrado efeitos rápidos nos estudos (Kellon e Gstaftson, 2022).

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Entende-se que a síndrome metabólica equina é uma enfermidade comum em cavalos, principalmente os obesos. Porém, suas causas ainda são muito discutidas, bem como a forma que a síndrome altera o metabolismo de glicose e insulina. É de extrema importância a avaliação da dieta dos cavalos, garantindo que seja sempre balanceada e proporcional ao gasto energético diário de cada animal. Vale ressaltar o índice elevado de animais com síndrome metabólica que apresentam quadros de laminite, por relação com essa desregulação ou resistência insulínica. Mesmo com novos medicamentos usados para o tratamento apresentando bons resultados e melhora clínica dos pacientes, são drogas de uso humano e, por isso, ainda se sabe pouco sobre os efeitos em equinos, havendo a necessidade de mais estudos.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAILEY, S. R.; HABERSHON-BUTCHER, J. L.; RANSOM, K. J.; et al. **Hypertension and insulin resistance in a mixed-breed population of ponies predisposed to laminitis.** *Am. J. Vet. Res.*, v. 69, n. 1, p. 122-129, 2008.

BAMFORD, N.J., POTTER, S.J., BASKERVILLE C.L., et al. **Influence of dietary restriction and low-intensity exercise on weight loss and insulin sensitivity in obese equids,** *J Vet Inter Med* 2019, 33 (1):280-6.

BERTIN, F. R., SOJKA-KRITCHEVSKY, J. E. **Comparison of a 2-step insulin-response test to conventional insulin-sensitivity testing in horses.** *Domest. Anim. Endocrinol.*, v. 44, n. 1, p. 19-25, 2016.

BOSTON, R.; NICHOLAS, F. **Insulin dysregulation diabetes mellitus, and equine metabolic syndrome: lessons learned from modeling glucose and insulin dynamics in the horse.** *Journal os Equine Veterinary Science.* v. 33, p. 841, 2013.

BURNS, T. A.; GEOR, R. J.; MUDGE, M. C.; et al. **Proinflammatory Cytokine and Chemokine Gene Expression Profiles in Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue Depots of InsulinResistant and Insulin-Sensitive Light Breed Horses.** *J. Vet. Intern. Med.*, v. 24, p. 932 – 939, 2010.

BURNS, T. A., WATTS, M. R., WEBER, P. S., et al. **Effect of Dietary Nonstructural Carbohydrate Content on Activation of 5'-Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase in Liver, Skeletal Muscle, and Digital Laminae of Lean and Obese Ponies.** *J. Vet. Intern. Med.*, v.28, n.4, p.1280-1288, 2014.

CALTABILOTA, T. J., THOMPSON, D. L., CLAVIER, S. E., et al. **Evaluation of the Combined Intravenous Glucose and Insulin Test for Assessing Insulin Sensitivity.** *J. Equine Vet. Sci.*, v. 29, n. 5, p. 409–410, 2009. doi:10.1016/j.jevs.2009.04.108

CARTER, R. A.; GEOR, R. J.; STANIAR, W. B.; et al. **Apparent adiposity assessed by standardized scoring systems and morphometric measurements in horses and ponies.** *The Vet. J.*, v. 179, p. 204 – 210, 2009

CARVALHEIRA, J.B.; RIBEIRO, E.B.; TELLES, M. M.; et al. **Characterization of selective insulin resistance to insulin signaling in the hypothalamus of obese Zucker rats.** *Diabetes*, v. 51, p. A41, 2002.

CHALDAKOV, G. N.; STANKULOV, I. S.; HRISTOVA, M.; GHENEV, P. I. **Adipobiology of disease: adipokines and adipokine-targeted pharmacology.** *Curr. Pharm. Des.*, v. 9, p. 1023- 1031, 2003.

CHAMEROY K., FRANK N., ELLIOTT S.B. **Effects of metformin hydrochloride on glucose dynamics during transition to grass paddocks in insulin-resistant horses** [abstract]. *J Vet Intern Med* 2010;24(3):690.

CORRY, D.B.; TUCK, M.L. **Selective aspects of the insulin resistance syndrome.** *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, v. 10, p. 507-514, 2001.

DE LAAT, M. A., MCGREE, J. M., SILLENCE, M. N. **Equine hyperinsulinemia: investigation of the enteroinsular axis during insulin dysregulation.** *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, v.310, n.1, p.E61-E72, 2016.

DONALDSON, M.T.; LAMONTE, B.H.; MORRESEY, P.; et al. **Treatment with pergolide or cyproheptadine of pituitary pars intermedia dysfunction (equine Cushing's disease).** *J. Vet. Intern. Medicine.*, v. 16, n. 6, p.742–746, 2002.

DONALDSON, M.T.; JORGENSEN, A.J.; BEECH, J. **Evaluation of suspected pituitary pars intermedia dysfunction in horses with laminitis.** *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 224, p.1123–1127, 2004.

DRUCKER, D.J. **Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis.** *Mol. Endocrinol.* v.17, p. 161-171, 2003.

DRUMOND, B.; GINELLI, A. M. G.; FALEIROS, R. R.; et al. **Hoof capsule distortion and radiographic measurements of the front feet in Mangalarga Marchador horses subjected to athletic training.** *Pferdeheilkunde.* v. 31, p. 110 – 118, 2016.

DUGDALE A.H., CURTIS G.C., CRIPPS P., et al. **Effect of dietary restriction on body condition, composition and welfare of overweight and obese pony mares.** *Equine Vet J* 2010;42(7):600–10.

DURHAM, A. E.. **Laminitis in Equine Metabolic Syndrome.** In: Belknap, J. K., Geor, R. J. (Eds.). *Equine Laminitis.* John Wiley & Sons, 2017a, p. 196-201.

DURHAM, A. E., FRANK, N., MCGOWAN, C. M., et al. **ECEIM consensus statement on equine metabolic syndrome.** *J. Vet. Intern. Med.*, 33(2), 335-349, 2019.

ENGELKING, L. R. **Insulina, Ações e Degradação. Fisiologia Endócrina e Metabólica.** Segunda edição. São Paulo: Roca, 2010, 114 – 118p.

FONSECA, V.; DESOUZA, C.; ASNANI, S.; et al: **Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes.** *Endocrin Vet.* v. 25, p. 153-175, 2004

FRANK, N. **Equine metabolic syndrome.** *J. Equine Vet. Sci.*, v. 29, n. 5, p. 259-267, 2009.

FRANK, N.; GEOR, R. J.; BAILEY, S. R.; et al. **Equine Metabolic Syndrome.** *J. Vet. Intern. Med.* V., v. 24, p. 467 – 475, 2010.

FRANK, N. **Equine metabolic syndrome.** Vet. Clinic No. Am. Equine Pract., v. 27, f. 1, p. 73–92, 2011.

FRANK, N.; TADROS, E. M. **Insulin dysregulation.** Equine Vet. J., v. 46, p. 102 -112, 2014.

FRANK, N., BAILEY, S, BERTIN, F., et al. **Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Equine Metabolic Syndrome.** In: Equine Endocrinology Group. June 2018. Disponível em [https://sites.tufts.edu/equineendogroup/files/2018/09/2018FinalEMS\\_Recommendations\\_Web.pdf](https://sites.tufts.edu/equineendogroup/files/2018/09/2018FinalEMS_Recommendations_Web.pdf). Acessado em setembro de 2022.

FRANK, N., BAILEY, S, BERTIN, F., et al. **Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Equine Metabolic Syndrome.** In: Equine Endocrinology Group. June 2020. Disponível em: <https://sites.tufts.edu/equineendogroup/>. Acessado em setembro de 2022.

FULOP, T.; TESSIER, D.; CARPENTIER, A. **The metabolic syndrome.** Pathologie Biologie (Paris), v. 54, p. 375–386, 2006.

GARCIA-SECO, E.; WILSON, D.A.; KRAMER, J.; et al. **Prevalence and risk factors associated with outcome of surgical removal of pedunculated lipomas in horses: 102 cases (1987-2002).** J. Ame. Vet. Medical Ass., v. 226, n. 9, p.1529-1537, 2005.

GEOR, R. J. **Metabolic Predispositions to Laminitis in Horses and Ponies: Obesity, Insulin Resistance and Metabolic Syndromes.** J. Equine Vet. Sci., v. 28, n. 12, p. 753 – 759, 2008.

GEOR, R.J.; McCUE, M. E.; SCHULTZ, N. **Current understanding of the equine metabolic syndrome phenotype.** J. Equine Vet. Sci., v. 33, p. 841-842, 2013.

GERHARDT, C. C.; ROMERO, I. A.; CANCELLO, R.; et al. **Chemokines control fat accumulation and leptin secretion by cultured human adipocytes.** Mol. Cell. Endocrinol., v. 175, p. 81–92, 2001.

GOOSSENS, G. H. **The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance.** Physiol. Behav., v. 94, p. 206-218, 2008.

HAYDEN, M. R.; TYAGI, S. C. **Myocardial redox stress and remodeling in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and congestive heart failure.** Med. Sci. Monit., v. 9, p. SR35-SR52, 2003.

HABER, E. P.; CURI, R.; CARVALHO, C. R. O.; CARPINELLI, A. R. **Secreção da insulina: efeito autócrino da insulina e modulação por ácidos graxos.** Arq. Br. Endocrin. Metab., v. 45, n. 3 p. 219 – 227, 2001.

- HENNEKE, D.R.; POTTER, G.D.; KREIDER, J.L. **Body condition during pregnancy and lactation and reproductive efficiency of mares.** *Theriogenology*, v. 21, p. 897-909, 1983
- JOHNSON, P. **The equine metabolic syndrome peripheral cushing's syndrome.** *Vet. Clin. Equine Pract.*, v. 18, p. 271–293, 2002.
- JOHNSON, P. J.; WIEDMEYER, C. E.; MESSER, N. T.; GANJAM, V. K. **Medical Implications of Obesity in Horses—Lessons for Human Obesity.** *J. Diab. Sci. Technol.*, v.3, n.1, p.163-174, 2009.
- JOHNSON, P. J.; WIEDMEYER, C. E.; LACARRUBBA, A.; et al. **Diabetes, Insulin Resistance, and Metabolic Syndrome in Horses.** *J. Diab. Sci. Technology*, v. 6, f. 3, p. 534-540, 2012.
- KARIKOSKI, N. P., HORN, I., MCGOWAN, T. W.; MCGOWAN, C. M. **The prevalence of endocrinopathic laminitis among horses presented for laminitis at a first-opinion/referral equine hospital.** *Domestic. Animal Endoc.*, v. 41, p. 111-117, 2011.
- KASHYAP, S. R. e DEFRONZO, R. A. **The insulin resistance syndrome: Physiological considerations.** *Diab. Vasc. Disease Res.*, v.4, p.13–19, 2007.
- KELLON, E. M., GUSTAFSON, K. M. **Use of the SGLT2 inhibitor canagliflozin for control of refractory equine hyperinsulinemia and laminitis.** *Equine Cushing's and Insulin Resistance Group*, Inc. 2307 Rural Road, Tempe, AZ 85282, 2022.
- KHEDER, M. H., BAILEY, S. R., DUDLEY, K. J., *et al.* **Equine glucagon-like peptide-1 receptor physiology.** *PeerJ*, v.6, p. e4316, 2018.
- KÖNNER, A. C. e BRÜNING, J. C. **Toll – like receptors: linking inflammation to metabolism.** *Trends. Endocrinol. Metab.*, v. 22, p.16–23, 2011.
- KULLMANN, A.; WEBER, P. S.; BISHOP, J. B.; et al. **Equine insulin receptor and insulin-like growth factor-1 receptor expression in digital lamellar tissue and insulin target tissues.** *Equine Vet. J.*, v. 48, p. 626 – 632, 2016.
- LEWIS, S. L., HOLL, H. M., STREETER, C., et al. **A. Genomewide association study reveals a risk locus for equine metabolic syndrome in the Arabian horse.** *J. Anim. Sci.*, v.95, n.3, p.1071-1079, 2017.
- LEWIS, S. L., HOLL, H. M., LONG, M. T., et al. **Use of principle component analysis to quantitatively score the equine metabolic syndrome phenotype in an Arabian horse population.** *PLoS one*, v. 13, n. 7, p. e0200583, 2018.
- LONGLAND, A. C.; BYRD, B. M. **Pasture nonstructural carbohydrates and equine laminitis.** *J. Nut.*, v.136, p. 2099-2102, 2006.

LONGLAND, A. C. **Starch, sugar and fructans: what are they and how important are they in diets for horses?** In: HARRIS, P.A.; HILL, S.J.; ELLIOTT, J., et al, editors. The latest findings in laminitis research. The first WALTHAM-Royal. Veterinary College Laminitis Conference. Suffolk (UK): Equine Vet. J. Limited, p. 7–14, 2007.

LYON, C. J.; LAW, R.E.; HSUEH, W. A. **Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis.** *Endocrinol.*, v. 144, p. 2195-2200, 2003.

MACHADO, U.F.; SCHAAN, B.D.; SERAPHIM, P.M. **Transportadores de glicose na síndrome metabólica.** *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia*, v.50, n.2, p.117-189, 2006.

MAGALHÃES, J. F.; LIMA, I. R.; LIMA, L. R.; et al. **Estudo da correlação de medidas radiográficas indicadoras de laminite em éguas da raça Mangalarga Marchador com e sem sinais de sobrepeso.** *Arq. Brasileiro Médico Vet. Zootec.*, v. 66, f. 4, p. 1032-1032, 2014.

MANSO FILHO, H. C.; MANSO, H. E. C. C.; FERREIRA, L. M. C.; et al. **Percentagem de gordura de cavalos criados em região tropical.** *Acta Scient. Vet.*, v. 37, f. 3, p. 239 – 243, 2009.

MARYCZ, K., MICHALAK, I., KORNICKA, K. **Advanced nutritional and stem cells approaches to prevent equine metabolic syndrome.** *Res. Vet. Sci.*, v. 118, p. 115-125, 2018.

MASUZAKI, H.; PATERSON, J.; SHINYAMA, H.; et al. **Atransgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome.** *Science*, v. 294, p. 2166-2170, 2001.

MATOS, A. F. G.; MOREIRA, R. O.; GUEDES, E. P. **Aspectos neuroendócrinos da síndrome metabólica.** *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v. 47, p. 410–420, 2003.

MATSUZAWA, Y. **The role of fat topology in the risk of disease.** *Int. J. Obes. (Lond)*., v. 32, f. 7, p.S83–92, 2008.

MAURY, E.; BRICHARD, S. M. **Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome.** *Mol. Cell. Endocrinol.*, v. 314, p. 1–16, 2010

McGOWAN, C. M.; NEIGER, R: **Efficacy of trilostane for the treatment of equine Cushing's syndrome,** *Equine Vet. J.*, v. 35, p. 414, 2003.

MEIER A., DE LAAT M., POLLITT C., WALSH D., SILLENCE M. **The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor velagliflozin reduces hyperinsulinemia and prevents laminitis in insulin-dysregulated ponies.** *PLoS One*. 2018;13(9):e0203655.

MEIER, A. D., DE LAAT, M. A., REICHE, D. B., SILLENCE, M. N. **Glucagon-like peptide1, insulin-like growth factor-1, and adiponectin in insulin-dysregulated ponies:**

**effects of feeding a high nonstructural carbohydrate diet and association with prospective laminitis.** *Domest. Anim. Endocrinol.*, v. 71, p. 106397, 2020.

MUDALIAR, S.; HENRY, R.R. **Effects of incretin hormones on beta-cell mass and function, body weight, and hepatic and myocardial function.** *Ame. J. Med.*, v. 123, p. S19-S27, 2010.

PACKER, M.J.; HUNTER, G.L.; TRAYHURN, P., et al. **Adipose tissue-derived adiponectin expression is significantly associated with increased post operative mortality in horse undergoing emergency abdominal surgery.** *Equine vet. J.*, v. 43, n. 39, p. 26-33, 2010.

PASS, M. A., POLLITT, S., POLLITT, C. C. **Decreased glucose metabolism causes separation of hoof lamellae in vitro: a trigger for laminitis?.** *Equine Vet. J.*, v. 30, p.133-138, 1998. doi:10.1111/j.2042-3306.1998.tb05132.x

RAHNAMA, S., VATHSANGAM, N., SPENCE, R., et al. **The insulin-like growth factor-1 receptor: a potencial target to treat equine endocrinopathic laminitis.** In: *Global Equine Endocrine Symposium, 4th, 2020, Alemanha. Global Equine Endocrine Symposium Proceedings, Bavaria, Alemanha: 2020. p 72. (Resumo).*

RAJALA, M.W.; SCHERER, P.E. **Minireview: the adipocyte—at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis.** *Endocrinology.* v. 144, p. 3765–3773, 2003.

RALSTON, S. L. **Insulin and glucose regulation.** *Vet. Clin. N. Ame. Equine Pract.*, v. 18, p. 295-304, 2002.

RASOULI, N.; KERN, P.A. **Adipocytokines and the metabolic complications of obesity.** *J. Clin. Endocrin. Metabolism.*, v. 93, p. 564–573, 2008.

REEVES, H. J.; LEES, R.; MCGOWAN, C. M. **Measurement of basal serum insulin concentration in the diagnosis of Cushing's disease in ponies.** *Vet. Rec.*, v. 149, p. 449–452, 2001.

RIBEIRO, R. M. **Relação entre obesidade induzida e laminite endocrinopática em equinos Mangalarga Marchador: aspectos clínicos, laboratoriais, morfométricos e patológicos.** 2017. 153 p. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) – Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte

RHODES, C. **Type 2 diabetes - A matter of b-cell life and death?** *Science*, v. 307, 2005

SALINAS, C., ESPINOSA, G., MORALES, N., et al. **Assessment of peripheral blood neutrophil respiratory burst, phagocytosis and apoptosis in obese non-insulin dysregulated horses.** *Res. Vet. Sci.*, v. 132, p.127-132, 2020.



SALTIEL, A.R.; PESSIN, J.E. **Insulin signaling in microdomains of the plasma membrane.** *Traffic.*, v. 4, p.711-716, 2003.

SARTIPY, P.; LOSKUTOFF, D.J. **Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, v. 100, p. 7265–7270, 2003.

SCHOTT, H.C.; COURSEN, C.L.; EBERHART, S.W.; et al. **The Michigan Cushing's project.** In: *Proceedings of the 47th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners.* p. 22–24, 2001.

SCHOTT, H. C. **Pituitary pars intermedia dysfunction: Equine Cushing's disease.** *Vet. Clin. N. Ame. Equine Pract.*, v. 18, p. 237– 270, 2002.

SESTI, G., SCIACQUA, A., CARDELLINI, M., et al. **Plasma concentration of IGF-I is independently associated with insulin sensitivity in subjects with different degrees of glucose tolerance.** *Diabetes care*, v. 28, n. 1, p. 120-125, 2005.

SHANIK, M. H.; XU, Y.; SKRHA, J.; et al. **Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse?** *Diabetes Care.*, v. 31, Suppl. 2, p. S262-S268, 2008.

SOWERS, J.R.; FROHLICH, E.D. **Insulin and insulin resistance: Impact on blood pressure and cardiovascular disease.** *Med. Clin. N. Ame.*, v. 88, p. 63-82, 2004.

SUAGEE, J. K.; CORL, B. A.; CRISMAN, M. V.; et al. **Effects of acute hyperinsulinemia on inflammatory proteins in horses.** *Vet. Immunol. Immunopathol.*, v. 142, p. 141-146, 2011.

SUMMERS, S.A. **Ceramides in insulin resistance and lipotoxicity.** *Progr. Lipid Res.*, v. 45, p. 42–72, 2006.

SUTHERLAND, J. P.; MCKINLEY, B.; ECKEL, R. H. **The metabolic syndrome and inflammation.** *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, v. 2, p. 82–104, 2004.

TORIBIO, R. E., BURNS, T. A. **Endocrine and Metabolic Evaluation in horses with Laminitis.** In: Belknap, J. K., Geor, R. J. (Eds.). *Equine Laminitis.* John Wiley & Sons, 2017, p. 252-265.

TOTH, F.; FRANK, N.; MARTIN-JIMENEZ, T.; et al. **Measurement of C-peptide concentrations and responses to somatostatin, glucose infusion, and insulin resistance in horses.** *Equine Vet. J.*, v. 42, p. 149-155, 2010.

TRAYHURN, P., WOOD, I.S. **Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue.** *Bra. J. Nut.*, v. 92, p. 347–355, 2004.

- TREIBER, K. H., KRONFELD, D. S., HESS, T. M., et al. **Use of proxies and reference quintiles obtained from minimal model analysis for determination of insulin sensitivity and pancreatic beta-cell responsiveness in horses.** *Am. J. Vet. Res.*, v. 66, n. 12, p. 2114-2121, 2005.
- TREIBER, K.H.; KRONFELD, D.S.; GEOR, R.J. **Insulin resistance in equids; possible role in laminitis.** *J. Nutr.*, v. 136, p. 2094S–2098S, 2006.
- VICK, M. M.; ADAMS, A. A.; MURPHY, B. A.; et al. **Relationships among inflammatory cytokines, obesity, and insulin sensitivity in the horse.** *J. An. Sci.*, v. 85, n. 5, p. 1144–55, 2007.
- VICK, M. M.; MURPHY, B. A.; SESSIONS, D. R.; et al. **Effects of systemic inflammation on insulin sensitivity in horses and inflammatory cytokine expression in adipose tissue.** *Am. J. Vet. Res.*, v. 6, n. 1, p. 130–139, 2008.
- WAITT, L. H.; CEBRA, C. K. **Characterization of hypertriglyceridemia and response to treatment with insulin in horses, ponies, and donkeys: 44 cases (1995-2005).** *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 234, n. 7, p. 915–919, 2009.
- WALLER, A. P.; BURNS, T. A.; MUDGE, M. C.; et al. **Insulin resistance selectively alters cell-surface glucose transporters but not their total protein expression in equine skeletal muscle.** *J. Vet. Intern. Med.*, v. 25, p. 315-321, 2011.
- WALSH, D. M.; McGOWAN, C. M.; McGOWAN, T.; et al. **Correlation of Plasma Insulin Concentration with Laminitis Score in a Field Study of Equine Cushing's Disease and Equine Metabolic Syndrome.** *J. Equine Vet. Sci.*, v. 29, n. 2, p. 87-94, 2009.
- WEBER, P. S. D.; SCHERMERHORN, K. N.; McCUTCHEON, L. J.; et al. **Adipokine, chemokine, and cytokine expression profiles in adipose tissue depots of lean and overweight ponies.** *J. Equine Vet. Sci.*, v. 33, p. 838 – 859, 2013.
- WHITE J. **Apple trees to sodium glucose co-transporter inhibitors: a review of SGLT2 inhibition.** *Clinical Diabetes.* 2010; 28:5±10.
- WILD, S. H.; BYRNE, C. D. **ABC of obesity: risk factors for diabetes and coronary heart disease.** *Br. Med. J.*, v. 333, p. 1009–1011, 2006.
- XAVIER, V. F.; LIMA, I. R.; MARVAL, C. A. D.; et al. **Estudo radiográfico do posicionamento da falange distal e sua correlação com obesidade em equinos de patrulhamento da Polícia Militar do estado de Minas Gerais.** *Ass. Br. Med. Vet. Zoot.*, v. 66, n. 3, p. 672 – 680, 2014.
- ZHANG, D. et al. **Sensilla on the antennal funiculus of the horse stomach bot fly, *Gasterophilus nigricornis*.** *Medical and Vet. Entomology*, v. 26, n. 3, p. 314-322, 2012.

ZECCHINS, H. G.; CARVALHEIRA, J. B. C.; SAAD, M. J. A. **Mecanismos Moleculares de Resistência à insulín na Síndrome Metabólica.** Ver. Soc. Cardiol. Estado SP, v. 14, n. 4, p. 574 – 589, 2004.