

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 21/09/2023.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA – FMVZ

**LAMINITE ASSOCIADA À SÍNDROME METABÓLICA EQUINA:
REVISÃO SISTEMÁTICA DOS FATORES DE RISCO E EVENTOS
FISIOPATOLÓGICOS**

LARISSA TONELLI NARDI

BOTUCATU – SP
Setembro / 2021

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA – FMVZ

**LAMINITE ASSOCIADA À SÍNDROME METABÓLICA EQUINA:
REVISÃO SISTEMÁTICA DOS FATORES DE RISCO E EVENTOS
FISIOPATOLÓGICOS**

LARISSA TONELLI NARDI

Dissertação apresentada junto ao Programa
de Pós-graduação em Biotecnologia Animal
para obtenção do título de Mestre

Orientador: Prof. Dr. Marcos Jun Watanabe

BOTUCATU – SP
Setembro / 2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Nardi, Larissa Tonelli.

Laminite associada à síndrome metabólica equina :
revisão sistemática dos fatores de risco e eventos
fisiopatológicos / Larissa Tonelli Nardi. - Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia

Orientador: Marcos Jun Watanabe

Capes: 50501070

1. Equinos - Doenças. 2. Laminite - Fatores de risco.
3. Resistência à insulina. 4. síndrome metabólica.

Palavras-chave: Equino; Hiperinsulinemia; Resistência à
insulina; Síndrome metabólica.

Nome do Autor: Larissa Tonelli Nardi

Título: Laminite associada à síndrome metabólica equina: revisão sistemática dos fatores de risco e eventos fisiopatológicos

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Marcos Jun Watanabe

Presidente da Banca e Orientador

Departamento Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal

FMVZ – UNESP – Botucatu

Prof. Dr. Bruno Fornitano Cholfe

Membro da Banca

Clínica Médica e Cirúrgica de Grandes Animais

União dos Grandes Lagos – UNILAGO – São José do Rio Preto

Prof^a. Dr^a. Fabiana Ferreira de Souza

Membro da Banca

Departamento Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal

FMVZ – UNESP – Botucatu

Data da Defesa: 21 de setembro de 2021.

Dedico à minha família, amigos e a todos que tornaram possível esta conquista, em especial à minha avó, Aparecida Perin, que se juntou ao Pai neste ano e torcia imensamente pela minha vitória.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pois sem Ele não teria esta oportunidade ímpar em minha vida, além de seguir essa jornada com muita saúde e proteção.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Marcos Jun Watanabe, que compreendeu minhas dificuldades, me deu conselhos e me auxiliou no desenvolvimento deste trabalho.

À Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia – FMVZ – UNESP – Botucatu e ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, a todos os professores e funcionários, em especial a Profa. Dra. Fabiana Ferreira de Souza pelo auxílio na escolha do design a ser utilizado no projeto.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Aos funcionários da Biblioteca do campus Botucatu que prontamente me auxiliaram e tiraram minhas dúvidas sobre a estruturação de uma revisão sistemática.

Aos meus pais, Susilene e Marcos, que são minha força, apoio e exemplo. Aqueles que fizeram de tudo e mais um pouco para que eu pudesse estar aqui e mesmo diante das dificuldades, me deram força e apoio para que eu continuasse.

Aos meus irmãos, Kauê e Nayla, por estarem sempre ao meu lado e que na minha fraqueza emocional muitas vezes me ergueram e foram essenciais para que eu vencesse minhas barreiras.

Ao meu namorado, Leonardo, que nunca mediu esforços para me dar seu apoio com tanta paciência e amor. Que seguiu firme ao meu lado durante esses anos e sempre foi meu maior torcedor.

Aos meus familiares e amigos que rezaram, me apoiaram e torceram pela minha vitória.

Aos meus colegas de pós-graduação, pesquisa e residentes, Kamila, Mariana Carvalho, Daniela, Gustavo, Ana Paula, Raymis, Fernanda, João Pedro, Emanuel, Daniel, Gabriel, José Ricardo, Mariana Rossi, Raíssa, Rebeca, Isabella, Carlos, Letícia, Joel, Heitor, Mariella Lucarelli, Isabella Reis, Maria Fernanda e Elisa. Gostaria de fazer um agradecimento especial a Kamila Pinheiro Paim, por ter sido uma amiga excepcional durante minha estada em Botucatu, me alegrou, foi uma companheira incrível e me deu muita força.

Aos meus Professores de graduação Prof. Dr. Bruno Cholfe e Prof. Juliana Machado que foram como meus pais da faculdade durante minha caminhada e sem o incentivo e ajuda deles não teria seguido meu propósito na pesquisa.

Aos pesquisadores Prof. Dr. Rafael Resende Faleiros da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, Profa. Dra. Claire Wylie da *Sydney School of Veterinary Science* e a Profa. Dra. Danica Pollard da *British Horse Society* que responderam aos meus e-mails prontamente e me auxiliaram na escolha do tema.

LISTA DE ABREVIATURAS

ECC – escore de condição corporal

EPC – escore de pescoço em crista

ET-1 – endotelina-1

GLUT – transportador de glicose

IGF – fator de crescimento semelhante à insulina

IL – interleucina

MAPK - proteína-quinase ativada por mitógeno

MMP – metaloproteinases

p-EHC – *clamp* euglicêmico - hiperinsulinêmico prolongado

PPID – disfunção da *pars intermedia* da pituitária

PI3K - fosfoinosítídeo 3-quinase

SME – síndrome metabólica equina

TG - triglicerídeos

TNF – fator de necrose tumoral

SUMÁRIO

	Página
CAPÍTULO 1	1
1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	2
2.1. Laminite equina.....	2
2.2. Síndrome metabólica equina (SME).....	4
2.3. Laminite endócrinopática.....	5
2.3.1. Desregulação da insulina	7
2.3.1.1. Hiperinsulinemia.....	7
2.3.1.2. Resistência insulina e sensibilidade à insulina.....	8
2.3.2. Obesidade	9
3. OBJETIVO	12
4. REFERÊNCIAS.....	13
CAPÍTULO 2	21
5. ARTIGO CIENTÍFICO	21

NARDI, L. T. Laminite associada à síndrome metabólica equina: revisão sistemática dos fatores de risco e eventos fisiopatológicos. Botucatu, 2021. 67p. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia Animal) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP.

Resumo

A laminite é definida como afecção podal caracterizada por perda na integridade da conexão entre lâmina dérmica e epidérmica e é a segunda maior causa de óbito em equinos. A de maior ocorrência é a denominada laminite endocrinopática, a qual é marcada pela resistência à insulina dos tecidos ou hiperinsulinemia e pode ser causada pela síndrome metabólica equina (SME) ou disfunção da *pars intermedia* da pituitária (PPID). O objetivo desta revisão foi determinar evidências sobre os fatores de risco envolvidos no desenvolvimento da laminite associada à SME. A estratégia de busca foi realizada utilizando os termos *laminitis*, *syndrome metabolic* e *equidae* em sete bases de dados. Os principais critérios de elegibilidade foram estudos incluindo avaliação dos fatores de risco para a ocorrência de laminite associada a SME e descartaram disfunção da *pars intermedia* da pituitária nos animais avaliados. Foram encontrados 688 estudos, com 383 duplicados e excluídos. Trezentos e cinco estudos passaram por avaliação do título e resumo. A primeira seleção incluiu 85 artigos para leitura na íntegra e destes apenas 37 atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos neste estudo. Não foram encontradas evidências suficientes para determinar raça, sexo e idade como fatores de risco para laminite associada a SME. Dois estudos confirmaram o desenvolvimento da laminite a partir da indução por hiperinsulinemia. Oito estudos apresentaram evidências fortes da associação entre a concentração de insulina basal maior em animais laminíticos comparado aos não laminíticos. A obesidade foi associada a episódios de laminite em 6 estudos, encontrando também evidências de hipertrigliceridemia e hipoadponectinemia em animais laminíticos e obesos. A hiperinsulinemia na laminite endocrinopática associada à SME é o principal fator de risco desencadeante das diversas vias fisiopatológicas que ocorrem simultaneamente causando alterações no tecido laminar, confirmando mais uma vez seu papel na patogênese da doença. A obesidade se apresenta como um fator de risco por exacerbar a resistência à insulina, tornando o controle de peso e dos níveis de insulina imprescindíveis para prevenção da laminite endocrinopática. A ausência de um segundo avaliador na seleção dos estudos e a quantidade baixa de estudos epidemiológicos de laminite endocrinopática foram as principais limitações encontradas pelos autores. Esta é a primeira revisão sistemática realizada sobre o tema em questão.

Palavras-chave: equino, hiperinsulinemia, resistência à insulina, síndrome metabólica

NARDI, L. T. Laminite associada à síndrome metabólica equina: revisão sistemática dos fatores de risco e eventos fisiopatológicos [Laminitis associated with the equine metabolic syndrome: a systematic review of the risk factors and pathophysiological events]. Botucatu, 2021. 67p. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia Animal) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP.

Abstract

Laminitis is defined as a foot disease characterized by loss in the integrity of the connection between the dermal and epidermal lamina and is the second leading cause of death in horses. The one with the highest occurrence is called endocrinopathic laminitis, which is marked by tissue insulin resistance or hyperinsulinemia and can be caused by equine metabolic syndrome (EMS) or pituitary pars intermedia dysfunction (PPID). The purpose of this review was to determine evidence on the risk factors involved in the development of laminitis associated with EMS. The search strategy was performed using the terms laminitis, metabolic syndrome, and equidae in seven databases. The main eligibility criteria were studies including evaluation of risk factors for the occurrence of EMS-associated laminitis and ruled out dysfunction of the *pars intermedia* of the pituitary in the evaluated animals. A total of 688 studies were found, with 383 duplicates excluded. Three hundred and five studies were reviewed for title and abstract. The first selection included 85 articles for reading in full and of these only 37 met the eligibility criteria and were included in this study. There was insufficient evidence to determine race, sex and age as risk factors for EMS laminitis. Two studies confirmed the development of laminitis from hyperinsulinemia induction. Eight studies showed strong evidence of the association between higher basal insulin concentration in laminitic animals compared to non-laminitic animals. Obesity was associated with episodes of laminitis in 6 studies, also finding evidence of hypertriglyceridemia and hypoadiponectinemia in laminitic and obese animals. Hyperinsulinemia in endocrinopathic laminitis associated with EMS is the main risk factor triggering the various pathophysiological pathways that occur simultaneously causing changes in laminar tissue, confirming once again its role in the pathogenesis of the disease. Obesity is a risk factor for exacerbating insulin resistance, making weight and insulin levels control essential for prevention of endocrinopathic laminitis. The absence of a second reviewer in the selection of studies and the low number of epidemiological studies of endocrinopathic laminitis were the main limitations found by the authors. This is the first systematic review performed on the topic in question.

Keywords: equine, hyperinsulinemia, insulin resistance, metabolic syndrome

CAPÍTULO 1

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A laminite é uma enfermidade de alta mortalidade considerada a segunda maior causa de morte em equinos com tratamento oneroso e prognóstico reservado (POLLITT, 2008; LEISE, 2018) tornando-se uma enfermidade desafiadora para veterinários e pesquisadores (MENZIES-GOW, 2011).

Nos Estados Unidos foi estimado um custo em torno de US\$ 13 milhões de dólares com gastos exigidos para o diagnóstico, tratamento e prognóstico, observando uma incidência em 15% do rebanho e claudicação e severidade em 75% dos casos (MENZIES-GOW, 2011). Em uma avaliação de prognóstico observou-se que 30% dos animais foram submetidos à eutanásia no prazo de um ano após diagnóstico de laminite, sendo a maioria em até 3 meses do diagnóstico e um terço dos animais laminíticos apresentaram recorrência em um período de até 6 anos (LUTHERSSON et al., 2017).

A frequência da laminite na população equina em geral ainda é de difícil estimativa visto a variação dos estudos quanto às características populacionais, design experimental, tipo de laminite avaliada, entre outros fatores. No entanto a frequência de laminite varia de 1,5% a 23,8% (WYLIE et al., 2011), incidência de 9,6 episódios por 100 cavalos-ano dados relatados por proprietários (POLLARD et al., 2019) e 0,5 casos por 100 cavalos-ano diagnosticados por veterinários, com prevalência de 0,5% (WYLIE et al., 2013). Porém a incidência pode variar de acordo com a população estudada visto que em equinos mais velhos, por exemplo, a laminite crônica é mais frequente (WYLIE et al., 2012).

Apesar da laminite na sua complexidade ainda não ter sido esclarecida em todas as suas formas, a laminite endocrinopática tem sido o principal foco de pesquisas e discussões, por se tratar da causa mais comum nos equinos com incidência de 89% (KARIKOSKI et al., 2011).

Os fatores de risco envolvidos e quais os mecanismos que conectam o distúrbio metabólico nas endocrinopatias e o desencadeamento da desestruturação do tecido laminar é a principal questão a ser elucidada (DE LAAT, 2019). Desta forma o objetivo desta revisão sistemática foi relacionar os fatores de risco envolvidos com o desenvolvimento da laminite endocrinopática.

4. REFERÊNCIAS

ASPLIN, K. E; SILENCE, M. N.; POLLIT, C. C; MCGOWAN, C. M. Induction of laminitis by prolonged hyperinsulinaemia in clinically normal ponies. **The Veterinary Journal**, v. 174, p. 530-535, 2007.

BAKER JUNIOR, W. R. Treating Laminitis: beyond the mechanics of trimming and shoeing. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 28, n. 2, p. 441-455, 2012.

BRAND-MILLER J. C.; COLAGIURI, S. Evolutionary aspects of diet and insulin resistance. **World Review of Nutrition and Dietetics**, v. 84, p. 74-105, 1999.

BAMFORD, N. J.; POTTER, S. J.; HARRIS, P. A.; BAILEY, S. R. Breed differences in insulin sensitivity and insulinemic responses to oral glucose in horses and ponies of moderate body condition score. **Domestic Animal Endocrinology**, v.47, p. 101-107, 2014.

BELKNAP J. K.; BLACK S. J. Sepsis-related laminitis. **Equine Veterinary Journal**, v. 44, p.738-740, 2012.

BELKNAP, J.; GEOR, R. The present state and future of laminitis research. **Equine Veterinary Journal**, v. 44, p. 749-751, 2012.

BENNETT, M.; MCGOWAN, C. M. Science-in-brief: Report on the Global Equine Endocrinology Symposium. **Equine Veterinary Journal**, v. 53, p. 414–416, 2021.

BERTIN, F. R.; SOJKA-KRITCHEVSKY, J. E. Comparison of a 2-step insulin-response test to conventional insulin-sensitivity testing in horses. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 44, n. 1, p. 19-25, 2013.

BREUHAUS, B. A. Glucose and insulin responses to an intravenous glucose load in Thoroughbred and Paso Fino horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 81, p. 102793, 2019.

BURNS, T. A.; GEOR, R. J.; MUDGE, M. C.; MCCUTCHEON, L. J.; HINCHCLIFF, K. W.; BELKNAP, J. K. Proinflammatory Cytokine and Chemokine Gene Expression Profiles in Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue Depots

of Insulin-Resistant and Insulin-Sensitive Light Breed Horses. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 4, p. 932-939, 2010.

BURNS, T. A.; WATTS, M. R.; WEBER, P. S.; MCCUTCHEON, L. J.; GEOR, R. J.; BELKNAP, J. K. 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. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, n. 4, p. 1280–1288, 2014.

BURNS, T. A.; WATTS, M. R.; WEBER, P. S.; MCCUTCHEON, L. J.; GEOR, R. J.; BELKNAP, J. K. Distribution of insulin receptor and insulin-like growth factor-1 receptor in the digital laminae of mixed-breed ponies: An immunohistochemical study. **Equine Veterinary Journal**, v. 45, n. 3, p. 326–332, 2013.

CANTARELLI, C.; DAU, S. L.; STEFANELLO, S.; AZEVEDO, M. S.; DE BASTIANI, G. R.; PALMA, H. E.; Brass, K. E.; DE LA CÔRTE, F. D. Evaluation of oral sugar test response for detection of equine metabolic syndrome in obese Crioulo horses. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 63, p. 31–37, 2018.

CARTER, R. A.; TREIBER, K. H.; GEOR, R. J.; DOUGLASS, L.; HARRIS, P. A. Prediction of incipient pasture-associated laminitis from hyperinsulinaemia, hyperleptinaemia and generalised and localised obesity in a cohort of ponies. **Equine Veterinary Journal**, v. 41, n. 2, p. 171–178, 2009.

DE LAAT, M. A. Science in brief: progress in endocrinopathic laminitis research: have we got a foothold? **Equine Veterinary Journal**, v. 51, p. 141-142, 2019.

DE LAAT, M. A.; CLEMENT, C. K.; SILLANCE, M. N.; MCGOWAN, C. M.; POLLITT, C. C.; LACOMBE, V. A. The impact of prolonged hyperinsulinaemia on glucose transport in equine skeletal muscle and digital lamellae. **Equine Veterinary Journal**, v. 47, n. 4, p. 494–501, 2015.

DE LAAT, M. A.; KYAW-TANNER, M. T.; SILLANCE, M. N.; MCGOWAN, C. M.; POLLITT, C. C. Advanced glycation end products in horses with insulin-induced laminitis. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 145, n.1–2, p. 395–401, 2012.

DE LAAT, M. A.; MCGOWAN, C. M.; SILENCE, M. N.; POLLIT, C. C. Equine laminitis: Induced by 48h hyperinsulinaemia in Standardbred horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 42, n. 2, 2010a.

DE LAAT, M. A.; MCGOWAN, C. M.; SILENCE, M. N.; POLLIT, C. C. Hyperinsulinemic Laminitis. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 26, n. 2, p. 257-264, 2010b.

DE LAAT, M. A.; MCGREE, J. M.; SILENCE, M. N. Equine hyperinsulinemia: investigation of the enteroinsular axis during insulin dysregulation. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 310, n. 1, p. E61-E72, 2016.

DE LAAT, M. A.; SILENCE, M. N.; REICHE, D. B. Phenotypic, hormonal, and clinical characteristics of equine endocrinopathic laminitis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, n. 3, p. 1456–1463, 2019.

DURHAM, A. E.; FRANK, N.; MCGOWAN, C. M.; MENZIES-GOW, N. J.; ROELFSEMA, E.; VERVUERT, I.; FEIGE, K.; FEY, K. ECEIM consensus statement on equine metabolic syndrome. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 33, p. 335-349, 2019.

EILER, H.; FRANK, N.; ANDREWS, F. M.; OLIVER, J. W.; FECTEAU, K. A. Physiologic assessment of blood glucose homeostasis via combined intravenous glucose and insulin testing in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 66, n. 9, p. 1598-1604, 2005.

FRANK, N.; TADROS, E. M. Insulin dysregulation. **Equine Veterinary Journal**, v. 46, n. 1, p. 103-112, 2014.

FRANK, N.; GEOR, R. J.; BAILEY, S. R.; DURHAM, A. E.; JOHNSON, P. J.; AMERICAN COLLEGE OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE. Equine metabolic syndrome. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 24, n. 3, p. 467 – 475, 2010.

GEOR, R. J.; HARRIS, P. A. Dietary management of obesity and insulin resistance: countering risk for laminitis. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 25, n. 1, 2009.

GEOR, R. J.; HARRIS, P. A. Laminitis. In: GEOR, R. J.; HARRIS, P. A.; COENEN, M. (Ed.). **Equine Applied and Clinical Nutrition**. Filadélfia: Saunders Elsevier, 2013, p. 469-486.

HOOD, D. M.; WAGNER, I. P.; BRUMBAUGH, G. W. Evaluation of hoof wall surface temperature as an index of digital vascular perfusion during the prodromal and acute phases of carbohydrate-induced laminitis in horses. **American Journal of Veterinary Research**, v. 62, n. 7, p. 1167-1172, 2001.

HURLEY, J.; PARKS, R. J.; REBER, A. J.; DONOVAN, D. C.; OKINAGA, T.; VANDENPLAS, M. L.; PERONI, J. F.; MOORE, J. N. Dynamic changes in circulating leukocytes during the induction of equine laminitis with black walnut extract. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 110, p. 195-206, 2006.

IRELAND, J. L.; MCGOWAN, C. M. Epidemiology of pituitary *pars intermedia* dysfunction: a systematic literature review of clinical presentation, disease prevalence and risk factors. **The Veterinary Journal**, v. 235, p. 22-33, 2018.

JACOB, S. I.; MURRAY, K. J.; RENDAHL, A. K.; GEOR, R. J.; SCHULTZ, N. E.; MCCUE, M. E. Metabolic perturbations in welsh ponies with insulin dysregulation, obesity, and laminitis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 32, n.12, p. 15–33, 2018.

JOHNSON, P. J.; MESSER, N. T.; SLIGHT, S. H.; WIEDMEYER, C.; BUFF, P.; GANJAM, V. K. Endocrinopathic laminitis in the horse. **Clinical Techniques in Equine Practice**, v. 3, p. 45-56, 2004.

KACZMAREK, K.; JANICKI, B.; GŁOWSKA, M. Insulin resistance in the horse: a review. **Journal of Applied Animal Research**, v. 44, n. 1, p. 424-430, 2016.

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 Endocrinology**, v. 41, n. 3, p. 111–117, 2011.

KARIKOSKI, N. P.; MCGOWAN, C. M.; SINGER, E. R.; ASPLIN, K. E.; TULAMO, R. M.; PATTERSON-KANE, J. C. Pathology of natural cases of equine

endocrinopathic laminitis associated with hyperinsulinemia. **Veterinary Pathology**, v. 52, p. 945-956, 2015.

KARIKOSKI, N. P.; PATTERSON-KANE, J. C.; ASPLIN, K. E.; MCGOWAN, T. W.; MCNUTT, M.; SINGER, E. R.; MCGOWAN, C. M. Morphological and cellular changes in secondary epidermal laminae of horses with insulin-induced laminitis. **American Journal of Veterinary Research**, v. 75, n. 2, p. 161-8, 2014.

KHEDER, M. H.; BAILEY, S. R.; DUDLEY, K. J.; SILLANCE, M. N.; DE LAAT, M. A. Equine glucagon-like peptide-1 receptor physiology. **Peer J**, v. 6, e4316, 2018.

KNOWLES, E. J.; GRIEVE, L. Clinical insights: Equine obesity. **Equine Veterinary Journal**, v. 54, p. 635-638, 2020.

LEISE, B. The role of neutrophils in equine laminitis. **Cell and Tissue Research**, v. 371, n. 3, p. 541-550, 2018.

LEWIS, S. L.; HOLL, H. M.; STREETER, C.; POSBERGH, C.; SCHANBACHER, B. J.; PLACE, N. J.; MALLICOTE, M. F.; LONG, M. T.; BROOKS, S. A. Genomewide association study reveals a risk locus for equine metabolic syndrome in the Arabian horse. **Journal of Animal Science**, v. 95, n. 3, p. 1071–1079, 2017.

LONGLAND, A. C.; BYRD, B. M. Pasture nonstructural carbohydrates and equine laminitis. **The Journal of Nutrition**, v. 136, p. 2099S-2102S, 2006.

LUTHERSSON, N.; MANNFALK, M.; PARKIN, T. D. H.; HARRIS, P. Laminitis: risk factors and outcome in a group of Danish Horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 53, p. 68-73, 2017.

MCCUE, M. E; GEOR, R. J.; SCHULTZ, N. Equine metabolic syndrome: a complex disease influenced by genetics and the environment. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 35, p. 367-375, 2015.

MCGOWAN, C. The role of insulin in endocrinopathic laminitis. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 28, n. 10, p. 603-607, 2008.

MCGOWAN, T. W.; PINCHBECK, G. P.; MCGOWAN C. M. Evaluation of basal plasma α -melanocyte-stimulating hormone and adrenocorticotrophic hormone

concentrations for the diagnosis of pituitary *pars intermedia* dysfunction from a population of aged horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 45, p. 66-73, 2013.

MECHANICK, J. I.; ZHAO, S.; GARVEY, W. T. Leptin, an adipokine with central importance in the global obesity problem. **Global Heart**, v. 13, n. 2, p. 113-127, 2018.

MEIER, A. D.; DE LAAT, M. A.; REICHE, D. B.; POLLITT, C. C.; WALSH, D. M.; MCGREE, J. M.; SILLENCE, M. N. The oral glucose test predicts laminitis risk in ponies fed a diet high in nonstructural carbohydrates. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 63, p. 1-9, 2018.

MENZIES-GOW, N. J. Laminitis epidemiology data: still severely lacking...**The Veterinary Journal**, v. 189, p. 242, 2011.

MENZIES-GOW, N. J.; HARRIS, P. A.; ELLIOTT J. Prospective cohort study evaluating risk factors for the development of pasture-associated laminitis in the United Kingdom. **Equine Veterinary Journal**, v. 49, n. 3, p. 300-306, 2017.

MENZIES-GOW, N. Laminitis in horses. **In Practice**, v. 90, n. 9, p. 411-419, 2018.

MORGAN, R. A.; MCGOWAN, T. W.; MCGOWAN, C. M. Prevalence and risk factors for hyperinsulinaemia in ponies in Queensland, Australia. **Australian Veterinary Journal**, v. 92, n. 4, p. 101–106, 2014.

MUNIYAPPA, R.; MONTAGNANI, M.; KOH, K. K.; QUON, M.J. Cardiovascular actions of insulin. **Endocrine Reviews**, v. 28, n. 5, p. 463-491, 2007.

PAJVANI, U. B.; DU, X.; COMBS, T. P.; BERG, A. H.; RAJALA, M. W.; SCHULTHESS, T.; ENGEL, J.; BROWNLEE, M.; SCHERER, P. E. Structure–function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, p. 9073–9085, 2003.

PASS, M. A.; POLLITT, S.; POLLITT, C. C. Decreased glucose metabolism causes separation of hoof lamellae in vitro: a trigger for laminitis? **Equine Veterinary Journal Supplement**, v. 26, p. 133–138, 1998.

POLLARD, D.; WYLIE, C. E.; NEWTON, J. R.; VERHEYEN, K. L. P. Incidence and clinical signs of owner-reported equine laminitis in a cohort of horses and ponies in Great Britain. **Equine Veterinary Journal**, v. 51, p. 587–594, 2019.

POLLITT, C. C. Equine laminitis. **Clinical Techniques in Equine Practice**, v. 3, p. 34-44, 2004.

POLLITT, C. C. **Equine laminitis: current concepts**. Australia: RIRDC, 2008.

POLLITT, C. C.; DAVIES, C. T. Equine laminitis: its development coincides with increased sublamellar blood flow. **Equine Veterinary Journal Supplements**, v. 26, p. 125-132, 1998.

ROBLES, M.; GAUTIER, C.; MENDOZA, L. et al. Maternal nutrition during pregnancy affects testicular and bone development, glucose metabolism and response to overnutrition in weaned horses up to two years. **PLoS One**, v. 12, n. 1, e0169295, 2017.

SCHOTT, H. C. Pituitary *pars intermedia* dysfunction: equine Cushing's disease. **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 18, p. 237-270, 2002.

SCHUVER, A.; FRANK, N.; CHAMEROY, K. A.; ELLIOTT, S. B. Assessment of insulin and glucose dynamics by using an oral sugar test in horses. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 34, n. 4, p. 465 – 470, 2014.

SMITH, S.; HARRIS, P. A.; MENZIES-GOW, N. J. Comparison of the in-feed glucose test and the oral sugar test. **Equine Veterinary Journal**, v. 48, p. 224-227, 2016.

SUAGEE, J. K.; CORL, B. A.; CRISMAN, M. V.; PLEASANT, R. S.; THATCHER, C. D., GEOR, R. J. Relationships between body condition score and plasma inflammatory cytokines, insulin, and lipids in a mixed population of light-breed horses. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 27, n. 1, p. 157-63, 2013.

VAN EPS, A. W.; BURNS, T. A. Are There Shared Mechanisms in the Pathophysiology of Different Clinical Forms of Laminitis and What Are the Implications for Prevention and Treatment? **Veterinary Clinics of North America: Equine Practice**, v. 35, n. 2, p. 379-398, 2019.

VICK, M. M.; ADAMS, A. A.; MURPHY, B. A.; SESSIONS, D. R.; HOROHOV, D. W.; COOK, R. F.; SHELTON, B. J.; FITZGERALD, B. P. Relationships among inflammatory cytokines, obesity, and insulin sensitivity in the horse. **Journal of Animal Science**, v. 85, n. 5, p. 1144–1155, 2007.

WYLIE, C. E.; COLLINS, S. N.; VERHEYEN, K. L. P.; NEWTON, J. R. A cohort study of equine laminitis in Great Britain 2009–2011: Estimation of disease frequency and description of clinical signs in 577 cases. **Equine Veterinary Journal**, v. 45, p. 681–687, 2013.

WYLIE, C. E.; COLLINS, S. N.; VERHEYEN, K. L. P.; NEWTON, J. R. Frequency of equine laminitis: A systematic review with quality appraisal of published evidence. **The Veterinary Journal**, v. 189, p. 246-256, 2011.

WYLIE, C. E.; COLLINS, S. N.; VERHEYEN, K. L. P.; NEWTON, J. R. Risk factors for equine laminitis: a systematic review with quality appraisal of published evidence. **The Veterinary Journal**, v. 193, p. 58-66, 2012.