Pregledni naučni rad

DOI: 10.5937/SVS26048C

NAJČEŠĆE METABOLIČKE I ENDOKRINE BOLESTI MAGARACA

Nikola Cukić[1*], Milena Đorđević[2], Ivana Nešić[3], Miloš Blagojević[4], Dejana Ćupić-Miladinović[5], Ivan Milošević[6], Milivoje Urošević[7]

[1] Fakultet veterinarske medicine Univerzitet u Beogradu, katedra za anatomiju, Beograd, Republika Srbija

[7] Centar za očuvanje autohtonih rasa, Beograd, Zemun, Republika Srbija

**e-mail* kontakt osobe: cukicvet@gmail.com

Kratak sadržaj

Lečenje magaraca privlači posebnu pažnju zbog njihovog sve češćeg korištenja kao kućnih ljubimaca, u predstavama, asinoterapiji i intenzivnom korišćenju kao farmskih životinja. Magarci zahtevaju posebnu negu, što podrazumeva poznavanje osnovnih načela fiziologije, infektivnih bolesti, farmakologije i patologije. Pošto je gojaznost česta kod ove vrste, hiperlipemija, metabolički sindrom i insulinska rezistencija su česti problemi kod magaraca, u nekim slučajevima praćeni visokom stopom smrtnosti, bilo direktno (disfunkcija više organa) ili indirektno zbog lošeg kvaliteta života (hronični laminits). Magarci imaju dug životni vek i često dolazi do problema koji su praćeni disfunkcijom hipofize *pars intermedia* (PPID), neurodegenerativnim i endokrinim bolestima. Hiperlipemija se dijagnostikuje na osnovu visokog nivoa triglicerida u plazmi u kombinaciji sa kliničkim nalazima i laboratorijskim analizama u zahvaćenim tkivima (jetra, bubrezi i pankreas). Merenje nivoa insulina u serumu u mirovanju i koncentracija plazmatskog ACTH-a je prvi korak u dijagnozi insulinske rezistencije i PPID-a. Kod magaraca su prisutni sledeći klinički znaci:kod insulinske rezistencije (gojaznost ili ponavljajući laminitis), kod PPID-a (hipertrikoza, laminitis i gubitak težine). Magarci imaju visoku energetsku efikasnost i sposobnost zadržavanja vode zbog evolucijske adaptacije na surove i suve sredine gde je hrana oskudna i/ili lošeg kvaliteta. Tako da, kada su zatvoreni, hrane se hiper-kaloričnom i hranom bogatom ugljenim hidratima, što ima za posledicu razvijajanje metaboličkih oboljenja (gojaznost i hiperlipidemija), endokrinih poremećaja (metabolički sindrom i insulinska rezistencija) i klinički ispoljenih oboljenja poput laminitisa.

Ključne reči: hiperlipemija, insulinska rezistencija, laminitis, magarac, metabolički sindrom

UVOD

Magarci su tokom evolucije razvili izuzetno efikasne mehanizme iskorišćavanja energije i očuvanja vode, što predstavlja adaptaciju na život u sušnim i nepovoljnim

staništima u kojima su izvori hrane ograničeni ili niskog nutritivnog kvaliteta. Međutim, u uslovima savremenog načina držanja, koji podrazumeva ishranu obrocima sa visokim energetskim sadržajem i povećanim udelom lako svarljivih ugljenih hidrata, kao i ispašu na pašnjacima bogatim nestrukturnim ugljenim hidratima, povećava se rizik od razvoja metaboličkih poremećaja. Najčešće se javljaju gojaznost, hiperlipemija, metabolički sindrom, poremećaj regulacije insulina i laminitis kao jedna od najznačajnijih kliničkih posledica ovih poremećaja (Mendoza F i sar., 2018)

Pored toga, magarci se odlikuju velikom izdržljivošću, izraženom sposobnošću prikrivanja kliničkih znakova bolesti i dugim životnim vekom, zbog čega se kod starijih jedinki sve češće dijagnostikuju degenerativna i endokrina oboljenja povezana sa starenjem. Među njima posebno mesto zauzima disfunkcija pars intermedia hipofize (PPID; ranije poznata kao Kušingova bolest kopitara), koja predstavlja jedno od najznačajnijih endokrinih oboljenja starijih jedinki.

S obzirom na brojne anatomske, fiziološke i metaboličke razlike između magaraca i konja koje su potvrđene u dosadašnjim istraživanjima (Burden i sar., 2015), kao i na sve učestalije uključivanje magaraca u veterinarsku praksu, neophodno je unapređivanje specifičnih znanja o ovoj vrsti. Primena dijagnostičkih i terapijskih pristupa prilagođenih fiziološkim karakteristikama magaraca može doprineti preciznijem postavljanju dijagnoze, izboru odgovarajuće terapije i unapređenju zdravstvene zaštite, uz smanjenje rizika od pogrešne dijagnoze, nepotrebnih terapijskih intervencija i dodatnih troškova lečenja.

METABOLIČKE BOLESTI MAGARACA

Hiperlipemija

Hiperlipemija predstavlja poremećaj metabolizma lipida koji se karakteriše patološki povišenom koncentracijom triglicerida u krvi, odnosno hipertrigliceridemijom. Smatra se jednim od najčešćih metaboličkih oboljenja kod magaraca. Iako su epidemiološki podaci za ovu vrstu još uvek ograničeni, procenjuje se da se hiperlipemija javlja sa relativno visokom učestalošću, pri čemu incidenca može dostići približno 10% populacije (Burden isar., 2011).

Etiologija

Hiperlipemija nastaje kao posledica negativnog energetskog bilansa, koji se razvija kada energetske potrebe organizma prevazilaze raspoloživi unos energije. Ovo stanje najčešće je povezano sa različitim primarnim oboljenjima, kao što su kolike, pleuropneumonija, laminitis ili parazitske infestacije, ali se može javiti i usled stresnih okolnosti, uključujući transport, promenu uslova držanja ili hospitalizaciju. Pored toga, povećane fiziološke potrebe tokom graviditeta i laktacije predstavljaju značajne predisponirajuće faktore za razvoj ovog poremećaja (Mendoza i sar., 2019).

Epidemiologija

Hiperlipemija se može javiti kod magaraca svih rasa, uzrasta i pola, iako se češće dijagnostikuje kod manjih i patuljastih rasa, kod kojih je gojaznost znatno zastupljenija, sa procenjenom učestalošću od 10–20% . Pol životinje se ne smatra nezavisnim faktorom rizika, međutim, ženke su podložnije razvoju težih oblika

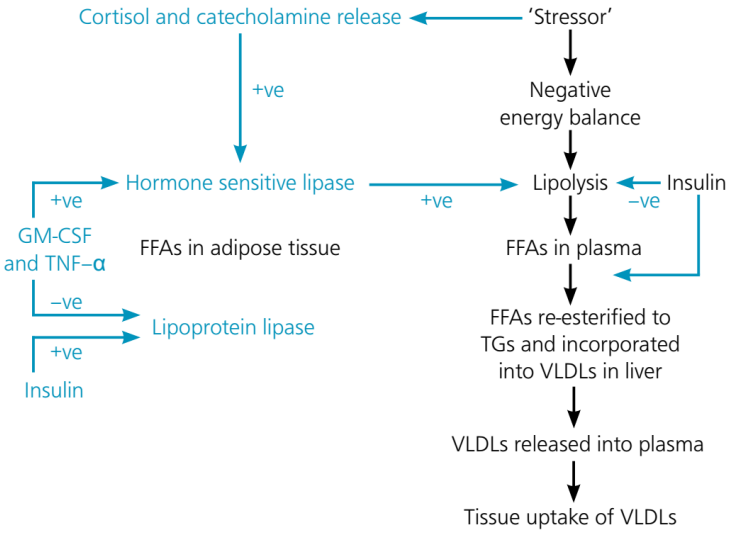
hiperlipemije zbog veće sklonosti ka gojaznosti, kao i povećanih energetskih zahteva tokom graviditeta i perioda laktacije (Mendoza i sar., 2019).

Iako se bolest može razviti u bilo kom životnom dobu, učestalost raste sa starošću životinje, što se dovodi u vezu sa progresivnim smanjenjem osetljivosti tkiva na insulin (Mendoza i sar., 2015). Hiperlipemija se, međutim, može javiti i kod novorođene ždrebadi.

Na pojavu bolesti značajno utiču i geografski i način držanja životinja. U regionima u kojima magarci imaju pristup visokokvalitetnim pašnjacima i energetski bogatoj ishrani, uz istovremeno smanjenu fizičku aktivnost, gojaznost je česta pojava, što povećava rizik od razvoja hiperlipemije. Takvi uslovi karakteristični su za pojedine delove Severne Amerike, Evrope, Australije i Južne Amerike. Ipak, prisustvo istovremenih sistemskih oboljenja smatra se najznačajnijim predisponirajućim faktorom, pri čemu prevalenca hiperlipemije kod obolelih životinja može dostići i 72% (Burden i sar., 2011).

Patofiziologija

Za razliku od pojedinih drugih životinjskih vrsta, poput mačaka, kod magaraca hiperlipemija ne predstavlja primarni poremećaj metabolizma lipida, već nastaje kao sekundarna posledica različitih stanja koja dovode do izražene lipolize (Mendoza i sar., 2019). Aktivacija ovog procesa povezana je sa povećanim koncentracijama proinflamatornih citokina, uključujući faktor nekroze tumora alfa (TNF-α) i interleukin-6 (IL-6), kao i sa povišenim nivoima kateholamina, glukagona, glukokortikoida i adrenokortikotropnog hormona (ACTH). Istovremeno, smanjena koncentracija insulina ili razvoj insulinske rezistencije povećavaju aktivnost hormonski osetljive lipaze u adipocitima. Posledica ovih promena je intenzivna mobilizacija slobodnih masnih kiselina iz masnog tkiva, koje se u jetri ponovo esterifikuju u trigliceride.



Šema 1. Šematski prikaz patogeneze hiperlipemije

Jetra magaraca poseduje izraženu sposobnost konverzije slobodnih masnih kiselina u trigliceride. Kada kapacitet ovog metaboličkog puta bude premašen, trigliceridi se oslobađaju u krvotok u obliku lipoproteina veoma male gustine (VLDL). Njihovo uklanjanje iz cirkulacije zavisi od aktivnosti lipoproteinske lipaze, enzima lokalizovanog na površini endotela krvnih sudova, naročito u masnom tkivu, srčanom i skeletnim mišićima, gde omogućava razgradnju triglicerida i njihov transport u ćelije.

Glukagon predstavlja jedan od ključnih lipolitičkih hormona jer direktno stimuliše aktivnost hormonski osetljive lipaze i ima značajnu ulogu u nastanku hiperlipemije kod magaraca. Istraživanja su pokazala da gojazni magarci tokom perioda uskraćivanja hrane imaju više koncentracije glukagona u plazmi u poređenju sa mršavijim jedinkama, kao i u odnosu na konje izložene istim uslovima (Waitt i sar., 2009). Pored toga, kod gojaznih životinja utvrđene su više bazalne koncentracije glukagona nego kod magaraca sa nižim indeksom telesne kondicije (Mendoza i sar., 2015). Čak i kod zdravih jedinki sa sličnim koncentracijama insulina u plazmi, magarci imaju više vrednosti glukagona i veći molarni odnos glukagona i insulina u poređenju sa konjima. Takođe, stariji magarci imaju više koncentracije glukagona nego mlađe životinje, što se smatra jednim od mogućih razloga povećane učestalosti hiperlipemije u gerijatrijskoj populaciji (Mendoza i sar., 2015)

Klinički znaci

Klinička slika hiperlipemije kod magaraca uglavnom je nespecifična i često otežava rano prepoznavanje bolesti. Najčešće se uočavaju apatija, smanjen ili potpuno izgubljen apetit, kao i promene u ponašanju životinje. Istovremeno su prisutni i klinički znaci osnovnog oboljenja koje je dovelo do razvoja negativnog energetskog bilansa, poput kolika, pleuropneumonije, laminitisa ili drugih sistemskih poremećaja (Harrison i sar., 2018). Napredovanjem bolesti može doći do nakupljanja masti u parenhimskim organima, pre svega u jetri, što dovodi do razvoja hepatične disfunkcije. Pored toga, mogu se javiti azotemija, poremećaji srčanog ritma i znaci multiorganske insuficijencije, koji dodatno pogoršavaju opšte stanje životinje i značajno utiču na prognozu.

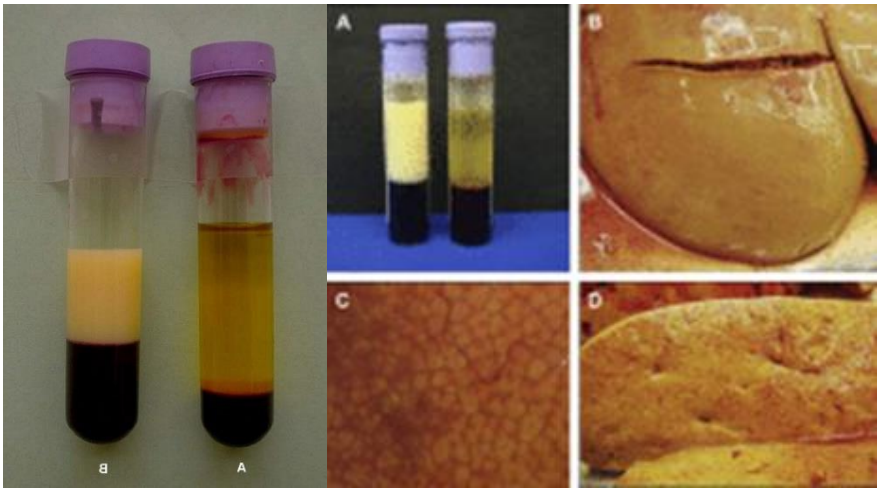


Slika 1. Magarac sa povećanom telesnom kondicijom usled gojaznosti

Dijagnostika

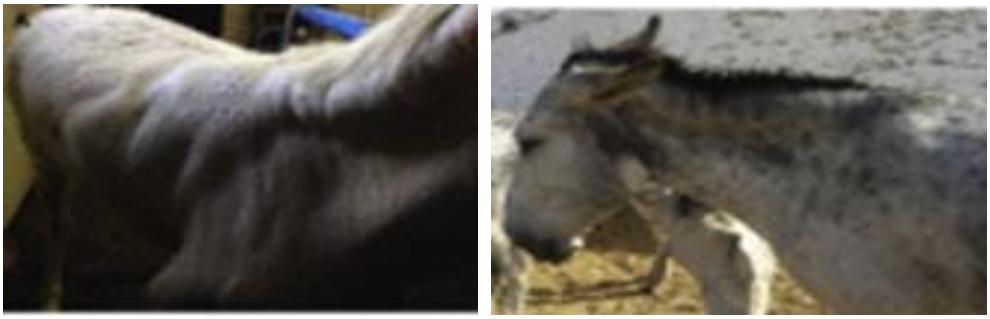
Dijagnoza hiperlipemije kod magaraca prvenstveno se zasniva na određivanju koncentracije triglicerida u krvi, pri čemu se u kliničkoj praksi mogu koristiti i validirani uređaji za brzu dijagnostiku. Važno je imati u vidu da zdravi magarci fiziološki imaju više bazalne koncentracije triglicerida u odnosu na konje, koje mogu dostići vrednosti do približno 150 mg/dL (Burden i sar., 2016). Klasifikacija koja se primenjuje kod konja i ponija, prema kojoj se razlikuju hipertrigliceridemija, hiperlipidemija i teška hiperlipidemija na osnovu koncentracije triglicerida u krvi, još uvek nije u potpunosti definisana za magarce. Zbog specifičnosti lipidnog metabolizma i različitog lipoproteinskog profila ove vrste, neophodno je uspostaviti referentne vrednosti i dijagnostičke kriterijume prilagođene upravo magarcima (Godrich i sar., 2022).

Prisustvo izrazito lipemičnog seruma ili plazme može značajno uticati na rezultate biohemijskih analiza, dovodeći do lažno sniženih vrednosti pojedinih parametara, uključujući kreatinin, gama-glutamil transferazu (GGT), fosfor i kalcijum (Soh i sar., 2022). U takvim slučajevima preporučuje se uklanjanje lipida ultracentrifugiranjem ili odgovarajućim metodama ekstrakcije, nakon čega je potrebno ponoviti laboratorijska određivanja.



Slika 2. Poređenje hiperlipemičnog i normalnog seruma (levo) i prikaz masne jetre (desno)

Pored triglicerida, moguće je analizirati i druge pokazatelje lipidnog metabolizma. Međutim, koncentracije holesterola i lipoproteina male gustine (LDL) rastu sporije tokom gladovanja nego koncentracije triglicerida, dok se vrednosti lipoproteina velike gustine (HDL), koji predstavljaju dominantnu frakciju lipoproteina kod magaraca, uglavnom malo menjaju. Na promene koncentracija ovih lipida značajno utiču stepen uhranjenosti i endokrini status životinje, pri čemu je porast koncentracije holesterola naročito izražen kod gojaznih jedinki. Takođe, utvrđeno je da se lipoproteinski profil magaraca razlikuje od profila konja, pre svega zbog nižih koncentracija lipoproteina veoma male gustine (VLDL) (Godrich i sar., 2022).



Slika 3. Karakteristična distribucija masnog tkiva kod pregojenih magaraca.

Leptin i adiponektin predstavljaju važne hormone uključene u regulaciju energetskog metabolizma, ali njihovo određivanje još uvek nema rutinsku primenu u svakodnevnoj veterinarskoj praksi. Povećana koncentracija leptina u serumu smatra se pouzdanim pokazateljem gojaznosti kod konja i povezana je sa povećanim rizikom od razvoja laminitisa kod životinja sa poremećajem regulacije insulin (Durham i sar., 2019). Kod magaraca su bazalne koncentracije leptina fiziološki više nego kod konja, zbog čega je neophodno definisati referentne vrednosti specifične za ovu vrstu (Menzies i sar., 2017). Snižene koncentracije adiponektina predložene su kao potencijalni biomarker gojaznosti i rizika od laminitisa kod konja, ali njihov dijagnostički značaj kod magaraca još nije dovoljno istražen (Menzies i sar., 2017).

S obzirom na centralnu ulogu glukagona u mobilizaciji masnih kiselina, smatra se da bi ovaj hormon mogao predstavljati koristan pokazatelj težine bolesti i odgovora na terapiju, iako njegova primena u rutinskoj dijagnostici još uvek nije uspostavljena. Potencijalni dijagnostički i prognostički značaj ima i određivanje C-peptida, koji se oslobađa zajedno sa insulinom tokom sinteze proinsulina i može pružiti korisne informacije o funkcionalnom statusu β-ćelija pankreasa i stepenu poremećaja regulacije insulina.

Kod životinja sa izrazito povišenim koncentracijama triglicerida i jasno lipemičnim serumom ili plazmom često dolazi do nakupljanja masti u različitim organima, što može ozbiljno narušiti njihovu funkciju. Najčešće se registruje povećana aktivnost enzima jetre, uključujući gama-glutamil transferazu (GGT), alkalnu fosfatazu (ALP), glutamat-dehidrogenazu (GLDH) i aspartat-aminotransferazu (AST), iako ove promene nisu specifične isključivo za hepatičnu lipidozu. Pored toga, mogu se javiti azotemija usled oštećenja bubrežne funkcije, poremećaji srčanog ritma praćeni povećanim koncentracijama srčanog troponina I, kao i dijareja koja nastaje usled masne infiltracije creva. U pojedinim slučajevima razvija se i pankreatitis izazvan infiltracijom masti u pankreas, pri čemu se registruje povećana aktivnost lipaze i amilaze u plazmi (Thiemann i sar., 2019).

Kod određenog broja magaraca sa hiperlipemijom prisutni su poremećaji metabolizma glukoze povezani sa insulinskom disregulacijom. Ove promene mogu biti posledica funkcionalnog oštećenja pankreasa ili jetre izazvanog masnom infiltracijom, sistemskog inflamatornog odgovora ili aktivacije hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine. Povišene koncentracije kortizola dodatno narušavaju insulinsku

signalizaciju, doprinose razvoju hiperinsulinemije i pogoršavaju mobilizaciju masnih kiselina, budući da smanjena efikasnost insulina dovodi do gubitka njegove inhibitorne uloge na hormonski osetljivu lipazu.

Ultrazvučni pregled jetre može pokazati povećanu ehogenost parenhima i uvećanje organa sa zaobljenim ivicama, što ukazuje na masnu infiltraciju, iako ovi nalazi nisu patognomonični. U težim slučajevima hepatomegalija može izazvati bol u trbuhu, a zbog povećane krhkosti tkiva postoji i rizik od rupture jetre. Kada postoji dijagnostička dilema ili potreba za procenom prognoze, može se razmotriti biopsija jetre, koja omogućava razlikovanje hepatične lipidoze od drugih oboljenja jetre. Pri tome treba imati u vidu da su kod ovih životinja povećani rizik od krvarenja i poremećaji koagulacije usled masne infiltracije jetrenog parenhima. Za histopatološku procenu promena mogu se primeniti sistemi bodovanja razvijeni za konje (Potier i sar., 2023). Pored histopatologije, kao dopunski dijagnostički pokazatelji mogu se koristiti biomarkeri fibroze jetre, poput hijaluronske kiseline, kao i modifikovani *Enhancer Liver Fibrosis (eELF*) skor prilagođen kopitarima, iako je njihova dijagnostička preciznost kod magaraca nešto niža nego kod konja i ponija (Potier i sar., 2023).

Lečenje

Osnovni cilj lečenja hiperlipemije kod magaraca jeste zaustavljanje intenzivne lipolize i uspostavljanje pozitivnog energetskog bilansa. Da bi se smanjila mobilizacija masnih rezervi, neophodno je pre svega identifikovati i lečiti primarno oboljenje koje je dovelo do razvoja negativnog energetskog bilansa, kao što su sepsa, kolike, pleuropneumonija, laminitis i druga sistemska oboljenja. Istovremeno je potrebno ukloniti ili ublažiti stresne faktore, uključujući graviditet, laktaciju, socijalnu izolaciju i druge nepovoljne uslove držanja, kao i obezbediti adekvatnu kontrolu kliničkih simptoma, naročito bola, povišene telesne temperature i drugih poremećaja koji dodatno povećavaju energetske potrebe organizma (Mendoza i sar., 2019).

Strategija usmerena ka uspostavljanju pozitivnog energetskog bilansa određuje se individualno za svaku životinju i zavisi od funkcionalnog stanja gastrointestinalnog trakta, prisustva ili odsustva anoreksije, opšteg zdravstvenog i metaboličkog statusa, kao i ekonomskih mogućnosti vlasnika. Izbor odgovarajuće terapije treba da omogući što brže obnavljanje energetskog unosa, uz istovremeno sprečavanje daljeg pogoršanja metaboličkog poremećaja i razvoja komplikacija.

Primena heparina, kako nefrakcionisanog tako i niskomolekulskog, u cilju stimulacije aktivnosti lipoproteinske lipaze kod magaraca nije dovoljno istražena, iako ga pojedini kliničari koriste u terapiji ovog oboljenja (Tarrant i sar., 1998). Kod konja i ponija sa hiperlipemijom aktivnost lipoproteinske lipaze dostiže maksimalan nivo, zbog čega se smatra da primena egzogenog heparina verovatno ne doprinosi dodatnom uklanjanju triglicerida iz cirkulacije. Takođe, treba imati u vidu da primena heparina povećava rizik od krvarenja (Moore i sar., 1994). Sličan zaključak može se izvesti i za primenu egzogenog insulina. Iako insulin može uticati na aktivnost lipoproteinske lipaze i smanjiti koncentraciju triglicerida u krvi, kao i inhibirati aktivnost hormonski osetljive lipaze u adipocitima i time smanjiti lipolizu, njegova primena nosi rizik od razvoja insulinom izazvanog laminitisa.

Prognoza

Prisustvo hiperlipemije značajno pogoršava prognozu osnovnog oboljenja. Ukoliko se bolest ne prepozna i ne započne odgovarajuće lečenje u ranoj fazi, stopa mortaliteta može iznositi od 40 do 80%.

Određivanje koncentracije triglicerida u krvi preporučuje se kod svakog obolelog magarca, bez obzira na prirodu osnovnog oboljenja. Posebnu pažnju treba obratiti na životinje koje ispoljavaju apatiju, promene u ponašanju, uključujući nevoljnost za kretanje, smanjen apetit ili anoreksiju, kao i na gravidne ženke u kasnoj fazi graviditeta, životinje u laktaciji i jedinke izložene različitim stresnim situacijama, poput transporta, promene načina držanja, korekcije kopita, hospitalizacije ili gubitka životinje sa kojom su bile u bliskom socijalnom kontaktu.

ENDOKRINE BOLESTI MAGARACA

Metabolički sindrom magaraca (engl. *Donkey Metabolic Syndrome* – DMS) i disfunkcija pars intermedia hipofize (PPID) predstavljaju dva najčešće dijagnostikovana endokrina poremećaja kod ove vrste. Pored ovih oboljenja, znatno ređe se sreću poremećaji funkcije štitaste žlezde, kao i poremećaji metabolizma kalcijuma i fosfora nastali usled disfunkcije paratireoidnih žlezda ili kao posledica sistemskih inflamatornih procesa, poput sepse, kolitisa, strangulacionih oboljenja creva, pleuropneumonije i drugih teških sistemskih bolesti.

Metabolički sindrom magaraca (*Donkey/Asinine Metabolic Syndrome – DMS/AMS*)

Metabolički sindrom magaraca (DMS) predstavlja najčešći endokrini poremećaj kod ove vrste. Osnovne kliničke karakteristike ovog sindroma su gojaznost, naročito izražena regionalna akumulacija masnog tkiva, kao i poremećaj regulacije insulina (insulinska rezistencija).

Epidemiologija

Za sada ne postoje specifični epidemiološki podaci o učestalosti metaboličkog sindroma magaraca (DMS) u populaciji ove vrste. Međutim, poznato je da se DMS može javiti kod magaraca svih uzrasta, polova i rasa (. Iako je ovaj sindrom najčešće povezan sa prekomernim unosom hrane, gojaznošću i sedentarnim načinom držanja, njegova pojava nije ograničena samo na razvijene zemlje. DMS se može javiti i u zemljama u razvoju, naročito u uslovima kada životinje imaju pristup visokokvalitetnim pašnjacima sa povećanim sadržajem hranljivih materija. Uloga nedostatka vitamina D (vitamin D_2 ili D_3) u nastanku poremećaja regulacije insulina kod magaraca još uvek nije dovoljno istražena (Dosi i sar., 2023).

Patofiziologija

Patofiziološki mehanizmi uključeni u razvoj metaboličkog sindroma magaraca slični su onima koji su opisani kod konja, iako specifična istraživanja na magarcima još nisu sprovedena u dovoljnoj meri (Mendoza i sar., 2019). Gojaznost, odnosno hipertrofija adipocita, dovodi do aktivacije makrofaga prisutnih u masnom tkivu i posledičnog oslobađanja proinflamatornih citokina, što rezultira inflamatornim odgovorom masnog tkiva. Oslobođeni citokini smanjuju preuzimanje glukoze u tkivima koja zavise od insulina, dovodeći do razvoja periferne insulinske rezistencije.

Kao odgovor na smanjenu osetljivost tkiva na insulin, β-ćelije pankreasa pojačavaju sekreciju insulina, što dovodi do razvoja hiperinsulinemije. Dodatno povećanje koncentracije insulina može nastati usled smanjenog uklanjanja insulina u jetri.

Ishrana bogata ugljenim hidratima, uključujući obroke sa visokim sadržajem žitarica ili ispašu na pašnjacima bogatim lako dostupnim ugljenim hidratima, može dodatno smanjiti osetljivost organizma na insulin. Kod konja i ponija hiperinsulinemija dovodi do promena u funkciji ćelija lamela kopita, što može rezultirati razvojem laminitisa povezanog sa hiperinsulinemijom (HAL). Ovaj poremećaj se povezuje sa aktivacijom receptora za faktor rasta sličan insulinu 1 (IGF-1) i posledičnim poremećajem proliferacije i funkcije epidermalnih lamelarnih ćelija (Asplin i sar., 2007).

Pored toga, u nastanak laminitisa mogu biti uključeni i drugi mehanizmi, uključujući direktno dejstvo inflamatornih citokina na tkivo lamela, smanjenu mikrocirkulaciju usled dejstva endotelina-1, poremećaj metabolizma glukoze u epitelnim ćelijama lamela, kao i mehaničko opterećenje kopita usled povećane telesne mase.

Klinički znaci

Najznačajniji klinički pokazatelji metaboličkog sindroma magaraca su gojaznost, naročito regionalno nagomilavanje masnog tkiva, i ponavljajući laminitis endokrinog porekla (Gehlen i sar., 2020). Važno je naglasiti da se laminitis može razviti i kod magaraca koji nisu gojazni.

Pored navedenih promena, kod obolelih životinja mogu se javiti poremećaji reproduktivne funkcije, uključujući infertilitet, kao i promene metabolizma lipida, poput hiperlipemije (Mendoza i sar., 2019). Za razliku od humanog metaboličkog sindroma, gde arterijska hipertenzija predstavlja značajnu komponentu bolesti, klinički značaj povišenog krvnog pritiska kod magaraca još nije dovoljno razjašnjen. Kod ponija sklonih laminitisu tokom letnje ispaše, kao i kod konja sa metaboličkim sindromom nakon primene insulina, zabeleženo je povećanje krvnog pritiska (Williams i sar., 2022), ali je potrebno dodatno istražiti ovaj odnos kod magaraca.



Slika 4. Izrazito pregojen magarac (levo), srednje pregojen magarac desno

Dijagnostika

Poremećaj regulacije insulina (Insulin dysregulation – ID). Principi dijagnostike poremećaja regulacije insulina (ID) kod magaraca uglavnom se zasnivaju na pristupima koji se primenjuju kod konja. Pored kliničkog pregleda i procene telesne kondicije, određivanje bazalne koncentracije insulina u serumu ili plazmi predstavlja jedan od ključnih parametara u dijagnostici ovog poremećaja. Magarci imaju slične bazalne koncentracije insulina kao konji (Dugat i sar., 2010), pri čemu se vrednosti niže od 20 μIU/mL smatraju fiziološkim. Međutim, specifične granične vrednosti za potvrdu insulinske disregulacije kod magaraca još uvek nisu definisane. Zbog toga jedinke sa bazalnom koncentracijom insulina, određenom bez prethodnog gladovanja, većom od 20 μIU/mL zahtevaju dodatnu dijagnostičku procenu radi potvrde ID.

Treba imati u vidu da se koncentracije insulina mogu razlikovati u zavisnosti od primenjene laboratorijske metode i analizatora (Warnken i sar., 2016). Zbog toga se referentne vrednosti određene za jednu tehniku ne mogu automatski primenjivati na druge metode, naročito jer specifični pragovi za magarce još nisu uspostavljeni za svaki tip analize. Razvijene su i elektronske aplikacije koje omogućavaju konverziju vrednosti insulina između različitih analizatora (Delarocque i sar., 2023).

Određivanje bazalne koncentracije insulina kod magaraca nakon perioda gladovanja se ne preporučuje, jer takav postupak može uticati na metabolički status životinje. Preporučuje se da životinje tokom noći imaju pristup manjoj količini sena ili slame. Kod ponija je pokazano da koncentracija insulina nakon uzimanja hrane predstavlja dobar pokazatelj rizika za razvoj laminitisa (Carslake i sar., 2018), ali značaj ovog parametra kod magaraca još nije dovoljno istražen.

Kod magaraca koji ispoljavaju kliničke znake karakteristične za metabolički sindrom, a kod kojih je bazalna koncentracija insulina u granicama normale (<20 μIU/mL) ili u nedovoljno dijagnostičkom opsegu (20–50 μIU/mL) prema kriterijumima definisanim za konje(Frank i sar., 2022), preporučuje se sprovođenje dinamičkih testova opterećenja.

Dinamički testovi su već proučavani kod magaraca (Mendoza i sar., 2022). Rezultati ukazuju da je kod ove vrste eliminacija glukoze iz krvi pomerena udesno u odnosu na konje, što može ukazivati na sporiju intestinalnu apsorpciju nakon oralnog unosa ugljenih hidrata, odloženi odgovor entero-insularne ose, smanjeno preuzimanje glukoze u perifernim tkivima ili jetri, kao i promene u bubrežnom uklanjanju glukoze. Za potpuno razumevanje ovih mehanizama potrebna su dodatna istraživanja.

Oralni test opterećenja glukozom (OST) i oralni test tolerancije na glukozu (OGTT) predstavljaju dinamičke metode koje se preporučuju za procenu insulinske disregulacije kod konja, ali njihova pouzdanost u dijagnostici ID kod magaraca još nije definitivno potvrđena. Kod magaraca sa insulinskom disregulacijom intravenski test tolerancije na glukozu (IVGTT) pokazao se pouzdanijim u odnosu na kombinovani test glukoza–insulin (CGIT) (Mendoza i sar., 2022)

Ranija istraživanja oralnog testa opterećenja glukozom i oralnog testa tolerancije na glukozu kod zdravih magaraca pokazala su da je metabolizam glukoze vremenski

pomeren u odnosu na konje, uz niže maksimalne koncentracije glukoze u krvi (Mendoza i sar., 2022). Ovo ukazuje da je prilikom interpretacije rezultata kod magaraca potrebno prilagoditi vreme uzorkovanja krvi i definisati posebne granične vrednosti. Ipak, u kliničkoj praksi se trenutno uglavnom koriste kriterijumi razvijeni za konje.

Za izvođenje oralnog testa opterećenja glukozom kod magaraca autori preporučuju primenu najmanje 0,45 mL/kg kukuruznog sirupa. Primena testa zasnovanog na dodatku šećera u obrok ili korišćenje drugih komercijalnih preparata glukoze kod ove vrste još nisu dovoljno ispitani.

Gojaznost. Dijagnoza gojaznosti kod magaraca zasniva se na kliničkoj proceni telesne kondicije, pri čemu se koriste specifični sistemi prilagođeni ovoj vrsti: skor telesne kondicije (*Body Condition Score* – BCS) veći od 6 od ukupno 9 poena i skor vratne regije (*Neck Score* – NS) veći od 2 od ukupno 4 poena ukazuju na prisustvo gojaznosti. Ultrazvučni pregled može biti koristan za procenu količine potkožnog i intraabdominalnog masnog tkiva (Siegers i sar., 2018).

Kod pojedinih gojaznih magaraca sa insulinskom rezistencijom može se registrovati povećana aktivnost enzima jetre. Ova pojava može biti posledica hepatične lipidoze koja dovodi do smanjenog uklanjanja insulina u jetri, ali i obrnuto – poremećen unos glukoze u jetri može doprineti razvoju hiperlipemije i masne infiltracije jetre.

Važno je naglasiti da zdravi magarci fiziološki imaju više vrednosti aktivnosti gama-glutamil transferaze (GGT) u poređenju sa konjima, pri čemu vrednosti mogu iznositi i do 80 IU/L. Gojazni magarci uglavnom imaju više koncentracije insulina i nižu osetljivost na insulin u poređenju sa životinjama normalne telesne kondicije (Pritchard i sar., 2019).

Laminitis. Dijagnostika laminitisa kod magaraca uglavnom se zasniva na principima koji se primenjuju kod konja. Međutim, prilikom radiografske procene neophodno je koristiti merne parametre specifične za magarce, jer anatomske razlike između ove dve vrste mogu uticati na interpretaciju nalaza (Thiemann i sar., 2022).



Slika 5. Klinički oblik laminitisa (levo) i rendgenski nalaz laminitisa (desno)

Lečenje metaboličkog sindroma magaraca (DMS)

Terapijski pristup kod metaboličkog sindroma magaraca zasniva se na tri osnovna cilja: smanjenju telesne mase, poboljšanju osetljivosti na insulin i kontroli laminitisa.

Gojaznost. Smanjenje telesne mase predstavlja osnovni princip u lečenju metaboličkog sindroma magaraca. Postepena promena režima ishrane uz kontrolisano smanjenje energetskog unosa od ključnog je značaja kako bi se postigao odgovarajući gubitak telesne mase, uz istovremeno izbegavanje rizika od razvoja hiperlipemije (Burden i sar., 2019).

Osnovni principi dijetetskog režima kod magaraca slični su onima koji se primenjuju kod konja, ali moraju biti prilagođeni specifičnostima metabolizma ove vrste. Preporučuje se:

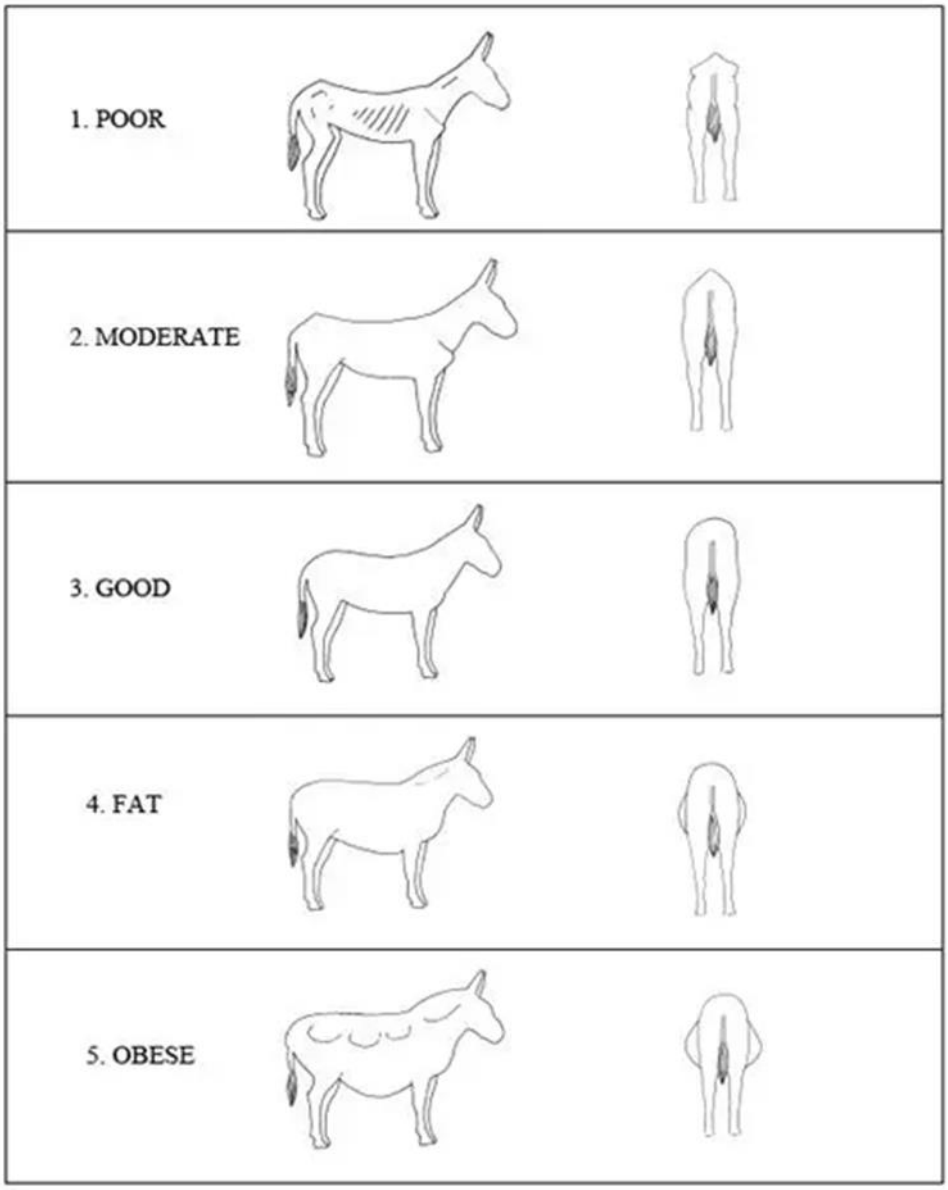
- obrok sa sadržajem nestrukturnih ugljenih hidrata (NSC) manjim od 10%;
- dnevni unos suve materije iz kabaste hrane u količini od 1–1,5% telesne mase;
- ograničavanje vremena provedenog na pašnjaku ili korišćenje zaštitnih brnjica za ispašu, uz oprez jer kod pojedinih životinja to može povećati rizik od hiperlipemije;
- izbegavanje ispaše u periodima intenzivnog rasta biljaka ili kada je sadržaj šećera u biljkama povećan;
- potpuno izbegavanje dodataka hrane bogatih šećerima, kao što su jabuke, šargarepa, bombone i slične poslastice;
- postepeno povećanje fizičke aktivnosti u skladu sa zdravstvenim stanjem životinje, naročito uzimajući u obzir eventualne ortopedske probleme (hodanje na ruci, kontrolisano kretanje u ograđenom prostoru ili korišćenje hodača).

Preporučuje se analiza nutritivnog sastava sena, uključujući procenu energetskog sadržaja. Dodatno smanjenje sadržaja nestrukturnih ugljenih hidrata može se postići potapanjem sena u vodi tokom 30–120 minuta ili korišćenjem parnog tretmana sena pre hranjenja.

Komercijalne dijete namenjene kontroli gojaznosti kod konja nisu u potpunosti odgovarajuće za magarce zbog njihove veće metaboličke efikasnosti i drugačijeg energetskog metabolizma.

Farmakološka primena natrijum-levotiroksina kod magaraca nije posebno istražena, ali se u kliničkoj praksi koriste doze preporučene za konje radi povećanja metaboličke aktivnosti i poboljšanja osetljivosti na insulin, naročito kod gojaznih magaraca sa laminitisom ili drugim ortopedskim problemima, kao i kod životinja kod kojih samo dijetetske mere nisu dale zadovoljavajući rezultat (Mendoza i sar., 2019).

Nutritivni suplementi, poput resveratrola, koji ispoljavaju antioksidativno dejstvo i mogu poboljšati insulinsku osetljivost kod drugih životinjskih vrsta, koriste se kod konja, ponija i magaraca (Pinnell i sar., 2023). Ipak, naučni podaci o njihovoj efikasnosti i bezbednosti kod magaraca još uvek su ograničeni.



Slika 6. Različite ocene telesne kondicije kod magaraca

Poremećaj regulacije insulina (Insulin dysregulation – ID). U većini slučajeva metabolički poremećaj regulacije insulina kod magaraca može se uspešno kontrolisati smanjenjem telesne mase. Međutim, ukoliko se insulinska rezistencija javlja kod životinja koje nisu gojazne ili ukoliko redukcija telesne mase ne dovede do zadovoljavajućeg poboljšanja metaboličkog statusa, potrebno je razmotriti primenu farmakološke terapije.

Farmakokinetika i efikasnost metformina kod magaraca nisu posebno ispitivane, pa se postojeći terapijski protokoli zasnivaju na dozama koje se primenjuju kod konja. Kod magaraca kod kojih tokom terapije dolazi do razvoja anoreksije, preporučuje se privremeno smanjenje doze tokom nekoliko dana, nakon čega se terapija može nastaviti sa nižom dozom ili ređim režimom primene.

Drugi lekovi koji se koriste u terapiji insulinske rezistencije kod konja, uključujući inhibitore natrijum-glukoznog transportera tipa 2 (SGLT-2), analoge inkretina i inhibitore dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4), nisu dovoljno ispitani kod magaraca, iako ih pojedini kliničari primenjuju u praksi.

Poseban oprez potreban je prilikom primene SGLT-2 inhibitora, jer ovi lekovi mogu dovesti do povećanja koncentracije triglicerida i povremeno do porasta aktivnosti jetrenih enzima. Zbog toga je pre početka terapije neophodno odrediti koncentraciju triglicerida u krvi, a zatim ponoviti merenje nakon nekoliko dana kako bi se terapija i doziranje mogli adekvatno prilagoditi.

Kod ljudi su kao neželjena dejstva SGLT-2 inhibitora opisane infekcije urinarnog trakta povezane sa glukozurijom. Međutim, takve komplikacije do sada nisu prijavljene kod konja niti kod magaraca.

Laminitis. Terapijski principi koji se primenjuju kod laminitisa kod konja mogu se koristiti i kod magaraca, uz obavezno uvažavanje anatomskih specifičnosti kopita ove vrste (Thiemman i sar.,2022). Lečenje obuhvata odgovarajuću analgeziju i primenu lekova za kontrolu bola i inflamacije, uključujući nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL), acetaminofen, gabapentin i druge analgetike prema kliničkoj proceni.

U eksperimentalnim uslovima kod konja sa laminitisom povezanim sa hiperinsulinemijom (HAL), primena antitela usmerenog protiv receptora za insulin-sličan faktor rasta 1 (IGF-1 receptor) pokazala je zadovoljavajuće rezultate (Rahnama i sar., 2020). Međutim, mogućnost primene ovog inovativnog terapijskog pristupa kod magaraca sa laminitisom još uvek nije poznata i zahteva dodatna istraživanja.

Prognoza

Kod magaraca kod kojih se poremećaj regulacije insulina uspešno kontroliše samo smanjenjem telesne mase, a istovremeno je prisutan blag oblik laminitisa bez spuštanja ili rotacije kopitne kosti, prognoza je uglavnom povoljna.

Nasuprot tome, kod životinja sa teškim oblikom laminitisa, nedovoljno postignutim gubitkom telesne mase i izostankom odgovora na terapiju metforminom, prognoza je nepovoljna. U ovim slučajevima dalji tok bolesti zavisi od stepena oštećenja kopita, uspešnosti kontrole metaboličkog poremećaja i mogućnosti uspostavljanja odgovarajuće insulinske osetljivosti.

Disfunkcija pars intermedia hipofize (*Pituitary Pars Intermedia Dysfunction – PPID*)

Disfunkcija pars intermedia hipofize (PPID), ranije označavana kao Kušingova bolest zbog sličnosti sa istoimenim oboljenjem kod pasa i ljudi, predstavlja često endokrino oboljenje kod starijih magaraca.

Epidemiologija

Iako su epidemiološki podaci o disfunkciji pars intermedia hipofize (PPID) kod magaraca ograničeni, može se pretpostaviti da je učestalost ovog oboljenja veća nego kod konja i ponija, prvenstveno zbog dužeg životnog veka magaraca. Na osnovu podataka dobijenih kod konja, magarci stariji od 15 godina imaju povećan rizik za razvoj PPID (Gehlen i sar., 2020).

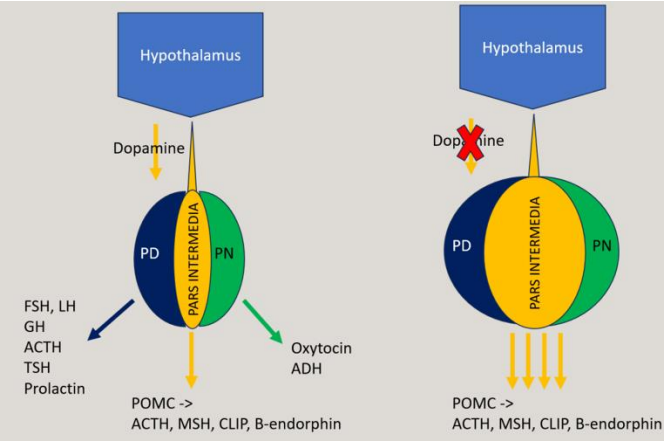
Kod konja je utvrđena rasna predispozicija, pri čemu se veća učestalost bolesti beleži kod arapskih konja i ponija (Durham i sar., 2022), dok takva povezanost kod magaraca još nije potvrđena. Pol životinje, prema dosadašnjim saznanjima, nema značajan uticaj na nastanak niti na težinu kliničke slike PPID. Kod konja je opisan i uticaj geografskih i klimatskih faktora, najverovatnije povezan sa dužinom dnevne svetlosti, ali značaj ovih faktora kod magaraca još uvek nije dovoljno razjašnjen (McFarlane i sar., 2011).

Patofiziologija

Ne postoje dokazi koji bi ukazivali da se patofiziološki mehanizmi PPID kod magaraca značajno razlikuju od onih opisanih kod konja i ponija (Kirkwood i sar., 2022). PPID predstavlja neurodegenerativno oboljenje, što objašnjava izraženu povezanost sa starenjem životinje.

Osnovni poremećaj nastaje usled degeneracije dopaminergičkih neurona hipotalamusa, čime dolazi do gubitka inhibitorne kontrole dopamina nad melanotrofnim ćelijama pars intermedia hipofize. Posledično se razvija hiperaktivnost ovih ćelija, povećava sinteza i razgradnja proopiomelanokortina (POMC), pri čemu se u krvotok oslobađaju različiti peptidi, uključujući adrenokortikotropni hormon (ACTH), α- i β-melanocit-stimulišući hormon (α-MSH i β-MSH), β-endorfin (β-END), kortikotropinu sličan peptid intermedijarnog režnja (CLIP) i druge derivate.

Povećane koncentracije ovih hormona i peptida odgovorne su za razvoj brojnih kliničkih znakova karakterističnih za PPID kod obolelih životinja.



Slika 7. Patogeneza nastanka PPID magaraca

Klinički znaci

Klinička slika PPID kod magaraca slična je promenama opisanim kod konja i ponija (Gehlen i sar., 2020). Najčešći znaci uključuju hipertrihozu (produžena i neadekvatna dlaka), povećanu sklonost ka infekcijama i parazitskim oboljenjima, pojačano uzimanje vode i učestalo mokrenje (polidipsija i poliurija), gubitak mišićne mase, opušten izgled trbuha, preraspodelu masnog tkiva, ponavljajući laminitis, poremećaj regulacije insulina, reproduktivne poremećaje, letargiju i različite ortopedske probleme.

Zbog mirnog temperamenta magaraca, kao i prisustva duge dlake kod pojedinih rasa, klinički znaci PPID mogu dugo ostati neprimećeni. Zbog toga se bolest često dijagnostikuje tek u kasnijim fazama, kada su prisutne izraženije metaboličke i kliničke komplikacije.



Slika 8. Kliničke manifestacije PPID

Dijagnostika

Dijagnostika PPID kod magaraca prvenstveno se zasniva na određivanju bazalne koncentracije ACTH u plazmi. Međutim, veoma je važno naglasiti da zdravi magarci imaju više fiziološke koncentracije ACTH u poređenju sa konjima (Gehlen i sar., 2020). Zbog toga se kriterijumi razvijeni za konje moraju primenjivati sa oprezom, jer njihova direktna primena može dovesti do pogrešne dijagnoze i lažno pozitivnih rezultata, naročito u određenim periodima godine (Hart i sar., 2023).

Kao i kod konja, kod magaraca postoji sezonska varijacija koncentracije ACTH, pri čemu su najviše vrednosti zabeležene tokom jeseni, odnosno u periodu od jula do novembra (Humphreys i sar., 2022). Zbog toga je neophodno definisati referentne vrednosti specifične za vrstu, prilagođene sezoni i korišćenoj laboratorijskoj metodi.

Koncentracije ACTH mogu značajno varirati u zavisnosti od tipa analizatora i metode određivanja, uključujući radioimunoesej (RIA), hemiluminiscentni imunoesej (CLIA), elektrohemiluminiscentni imunoesej (ECLIA) i imunofluorescentni imunoesej (IFIA) (Knowles i sar., 2017). Zbog toga je potrebno uspostaviti specifične granične vrednosti za magarce za svaki analizator posebno.

Do uspostavljanja standardizovanih vrednosti, mogu se koristiti referentni opsezi dobijeni primenom analizatora Immulite 1000: proleće 12,5 pg/mL, leto 53,2 pg/mL, jesen 77,2 pg/mL i zima 12,8 pg/mL. Važno je napomenuti da su ova istraživanja sprovedena na severnoj hemisferi, zbog čega bi za južnu hemisferu trebalo definisati

odgovarajuće vrednosti uz pomeranje meseci, jer koncentracije ACTH zavise od cirkadijalnog ritma povezanog sa trajanjem dnevne svetlosti.

Pravilna obrada uzoraka krvi od presudnog je značaja za pouzdanost rezultata. Neadekvatno uzorkovanje u epruvete sa EDTA antikoagulansom, odlaganje centrifugiranja i odvajanja plazme, nepravovremeno zamrzavanje ili transport bez odgovarajućih rashladnih uslova mogu dovesti do lažno negativnih rezultata (Humphreys i sar., 2022)

Pored ACTH, kod konja sa PPID povećane su i koncentracije drugih peptida koje luči pars intermedia hipofize, kao što su α-MSH i β-END (McFarlane i sar.,2006). Koncentracija α-MSH takođe zavisi od godišnjeg doba, sa višim vrednostima tokom jeseni, kao i od načina uzorkovanja i stimulacije tireotropin-oslobađajućim hormonom (TRH). Za razliku od ACTH, na njegove vrednosti ne utiču stres, transport, fizička aktivnost ili bol . Međutim, značaj ovih biomarkera kod magaraca još nije ispitan (McFarlane i sar.,2006).

Kod magaraca sa kliničkim znacima koji ukazuju na PPID, ali sa bazalnim vrednostima ACTH koje se nalaze u normalnom ili nedijagnostičkom opsegu, preporučuje se primena dinamičkih testova. Test stimulacije TRH i test supresije deksametazonom (DST), razvijeni za konje, ispitivani su i kod magaraca, pri čemu je TRH stimulacioni test pokazao veću pouzdanost (Mejia-Pereria i sar., 2019)

Kod malih i patuljastih magaraca koristi se niža doza protirelina (sintetskog TRH), od 0,5 mg intravenski. U zemljama gde protirelin ili hemijski čist TRH nisu dostupni, može se koristiti DST, ali ovaj test češće daje neodređene rezultate, naročito u ranim fazama bolesti. Drugi dinamički testovi se trenutno više ne preporučuju za dijagnostiku PPID.

Lečenje

Terapijski pristup kod disfunkcije pars intermedia hipofize (PPID) kod magaraca uglavnom je sličan principima koji se primenjuju kod konja. Lek izbora u farmakološkom lečenju predstavlja pergolid, agonista dopaminskih D2 receptora, za koji je pokazano da ispoljava efikasnost kod magaraca sa PPID.

Nedavna istraživanja farmakokinetike i farmakodinamike pergolida kod magaraca pokazala su da ova vrsta ima brži metabolizam i eliminaciju leka u poređenju sa konjima (Xue i sar., 2023). Iako magarci dobro apsorbuju pergolid, kod njih je uočena i tendencija ka njegovom kumulativnom nakupljanju, što ukazuje da su doze koje se trenutno koriste kod konja odgovarajuće i za magarce.

Kao i kod konja, kod određenog broja magaraca može izostati zadovoljavajući odgovor na terapiju pergolidom. U takvim slučajevima može se razmotriti povećanje doze leka ili kombinovana terapija sa ciproheptadinom. Međutim, farmakološke karakteristike i bezbednost primene ciproheptadina kod magaraca još nisu dovoljno istražene.

Ukoliko se tokom terapije razvije anoreksija, preporučuje se prilagođavanje režima primene leka. Dnevnu dozu moguće je podeliti na jutarnju i popodnevnu aplikaciju, privremeno smanjiti ili obustaviti terapiju, a zatim je nakon 4–5 dana ponovo uvesti sa nižom dozom i postepenim povećavanjem. S obzirom na kumulativnu

farmakokinetiku pergolida kod magaraca, nakon stabilizacije kliničkog stanja moguće je razmotriti i primenu leka svakog drugog dana, iako je za potvrdu ove mogućnosti potrebno više istraživanja.

Kabergolin, još jedan agonista dopaminskih receptora, ispitan je i povremeno se koristi kod konja koji ne reaguju na terapiju pergolidom. Međutim, podaci o njegovoj primeni kod magaraca trenutno nisu dostupni.

S obzirom na to da je PPID hronično, progresivno i ireverzibilno oboljenje, dugotrajna, odnosno doživotna terapija je neophodna kako bi se održala stalna dopaminergička inhibicija melanotrofnih ćelija pars intermedia hipofize.

Kod većine magaraca primena pergolida dovodi do poboljšanja kliničkih znakova, uključujući promene u ponašanju i opštem fizičkom stanju životinje, kao što su smanjenje letargije, poboljšanje kvaliteta dlake, povećanje telesne mase i smanjenje hromosti. Preporučuje se kontrolno određivanje koncentracije ACTH u plazmi tri i šest meseci nakon započinjanja terapije, a nakon toga najmanje jednom godišnje radi praćenja efikasnosti lečenja.

Prognoza

Prognoza kod magaraca sa PPID smatra se povoljnom ukoliko se bolest adekvatno kontroliše odgovarajućom farmakološkom terapijom i redovnim praćenjem koncentracije ACTH.

Pored specifične terapije, kod starijih magaraca neophodna je dodatna gerijatrijska nega, koja obuhvata redovnu kontrolu i sprovođenje programa dehelmintizacije, vakcinaciju, adekvatnu dentalnu negu i redovno održavanje kopita. Sveobuhvatan pristup nezi značajno doprinosi očuvanju kvaliteta života i smanjenju rizika od sekundarnih komplikacija povezanih sa starenjem i PPID.

LITERATURA

1. Burden, F.; Bell, N. Donkey nutrition and malnutrition. Veterinary Clinics of North America: Equine Practice. 2019, 35, 469–479.
2. Burden, F.; Thiemann, A. Donkeys are different. Journal of Equine Veterinary Science. 2015, 35, 376–382.
3. Burden, F.A.; Du Toit, N.; Hazell-Smith, E.; Trawford, A.F. Hyperlipemia in a population of aged donkeys: Description, prevalence, and potential risk factors. Journal of Veterinary Internal Medicine. 2011, 25, 1420–1425.
4. Burden, F.A.; Hazell-Smith, E.; Mulugeta, G.; Patrick, V.; Trawford, R.; Brownlie, H.W.B. Reference intervals for biochemical and haematological parameters in mature domestic donkeys (Equus asinus) in the UK. Equine Veterinary Education. 2016, 28, 134–139.
5. Carslake, H.B.; Argo, C.M.; Pinchbeck, G.L.; Dugdale, A.H.A.; McGowan, C.M. Insulinaemic and glycaemic responses to three forages in ponies. Veterinary Journal. 2018, 235, 83–89.
6. Delarocque, J.; Feige, K.; Carslake, H.B.; Durham, A.E.; Fey, K.; Warnken, T. Development of a web app to convert blood insulin concentrations among various immunoassays used in horses. Animals. 2023, 13, 2704.

7. 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. 2019, 33, 335–349.
8. Frank, N.; Bailey, S.; Bertin, F.R.; Burns, T.; de Laat, M.A.; Durham, A.E.; Kritchevsky, J.; Menzies-Gow, N.J. Recommendations for the Diagnosis and Management of Equine Metabolic Syndrome (EMS). Equine Endocrinology Group. 2022.
9. Goodrich, E.L.; Behling-Kelly, E. Particle size distribution of plasma lipoproteins in donkeys from Death Valley compared to a sampling of horses. Animals. 2022, 12, 2746.
10. Harrison, A.; Rickards, K. Hyperlipaemia in donkeys. UK-Vet Equine. 2018, 2, 154–157.
11. Mendoza, F.J.; Aguilera-Aguilera, R.; Gonzalez-De Cara, C.A.; Toribio, R.E.; Estepa, J.C.; Perez-Ecija, A. Characterization of the intravenous glucose tolerance test and the combined glucose-insulin test in donkeys. Veterinary Journal. 2015, 206, 371–376.
12. Mendoza, F.J.; Buzon-Cuevas, A.; Toribio, R.E.; Perez-Ecija, A. Characterisation of the oral glucose and sugar tolerance tests and the enteroinsular axis response in healthy adult donkeys. Equine Veterinary Journal. 2022, 54, 1123–1132.
13. Mendoza, F.J.; Estepa, J.C.; Gonzalez-De Cara, C.A.; Aguilera-Aguilera, R.; Toribio, R.E.; Perez-Ecija, A. Energy-related parameters and their association with age, gender, and morphometric measurements in healthy donkeys. Veterinary Journal. 2015, 204, 201–207.
14. Mendoza, F.J.; Mejia-Moreira, S.; Buchanan, B.R.; Toribio, R.E.; Perez-Ecija, A. Evaluation of the combined glucose-insulin and intravenous glucose tolerance tests for insulin dysregulation diagnosis in donkeys. Equine Veterinary Journal. 2022, 54, 531.
15. Mendoza, F.J.; Toribio, R.E.; Perez-Ecija, A. Donkey internal medicine—Part I: Metabolic, endocrine, and alimentary tract disturbances. Journal of Equine Veterinary Science. 2018, 65, 66–74.
16. Mendoza, F.J.; Toribio, R.E.; Perez-Ecija, A. Metabolic and endocrine disorders in donkeys. Veterinary Clinics of North America: Equine Practice. 2019, 35, 399–417.
17. Pinnell, E.F.; Hostnik, L.D.; Watts, M.R.; Timko, K.J.; Thriffiley, A.A.; Stover, M.R.; Koenig, L.E.; Gorman, O.M.; Toribio, R.E.; Burns, T.A. Effect of 5′-adenosine monophosphate-activated protein kinase agonists on insulin and glucose dynamics in experimentally induced insulin dysregulation in horses. Journal of Veterinary Internal Medicine. 2023, 38, 102–110.
18. Pritchard, A.; Nielsen, B.; McLean, A.; Robison, C.; Yokoyama, M.; Hengemuehle, S.; Bailey, S.; Harris, P. Insulin resistance as a result of body condition categorized as thin, moderate, and obese in domesticated U.S. donkeys (Equus asinus). Journal of Equine Veterinary Science. 2019, 77, 31–35.
19. Rahnama, S.; Vathsangam, N.; Spence, R.; Medina-Torres, C.E.; Pollitt, C.C.; de Laat, M.A.; Bailey, S.R.; Sillence, M.N. Effects of an anti-IGF-1 receptor monoclonal antibody on laminitis induced by prolonged hyperinsulinaemia in Standardbred horses. PLoS ONE. 2020, 15, e0239261.
20. Siegers, E.W.; de Ruijter-Villani, M.; van Doorn, D.A.; Stout, T.A.E.; Roelfsema, E. Ultrasonographic measurements of localized fat accumulation in Shetland pony

mares fed a normal vs a high energy diet for 2 years. Animal. 2018, 12, 1602–1610.
21. Soh, S.X.; Loh, T.P.; Sethi, S.K.; Ong, L. Methods to reduce lipemic interference in clinical chemistry tests: A systematic review and recommendations. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2022, 60, 152–161.
22. Thiemann, A.K.; Buil, J.; Rickards, K.; Sullivan, R.J. A review of laminitis in the donkey. Equine Veterinary Education. 2022, 34, 553–560.
23. Waitt, L.H.; Cebra, C.K. Characterization of hypertriglyceridemia and response to treatment with insulin in horses, ponies, and donkeys: 44 cases (1995–2005). Journal of the American Veterinary Medical Association. 2009, 234, 915–919.
24. Warnken, T.; Huber, K.; Feige, K. Comparison of three different methods for the quantification of equine insulin. Veterinary Research. 2016, 12, 196.
25. Williams, N.J.; Furr, M.; Navas de Solis, C.; Campolo, A.; Davis, M.; Lacombe, V.A. Investigating the relationship between cardiac function and insulin sensitivity in horses: A pilot study. Frontiers in Veterinary Science. 2022, 9, 899951.