

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Faculdade de Veterinária
Programa de Pós-Graduação em Veterinária



Dissertação

**Curva glicoinsulínemica em éguas durante a gestação e sua relação com peso
e altura dos neonatos**

Mariana Andrade Mousquer

Pelotas, 2019

Mariana Andrade Mousquer

Curva glicoinsulinêmica em éguas durante a gestação e sua relação com peso e altura dos neonatos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Veterinária da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências (área de concentração: Sanidade Animal).

Orientador: Carlos Eduardo Wayne Nogueira

Pelotas, 2019

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

M932c Mousquer, Mariana Andrade

Curva glicoinsulínêmica em éguas durante a gestação e sua relação com peso e altura dos neonatos / Mariana Andrade Mousquer ; Carlos Eduardo Wayne Nogueira, orientador. — Pelotas, 2019.

46 f.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, 2019.

1. Hiperglicemia. 2. Teste oral de glicose. 3. Obesidade. 4. Sobrepeso. I. Nogueira, Carlos Eduardo Wayne, orient. II. Título.

CDD : 636.1

Mariana Andrade Mousquer

Curva glicoinsulinêmica em éguas durante a gestação e sua relação com peso e altura dos neonatos

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 15/01/2019

Banca examinadora:

Prof. Dr. Carlos Eduardo Wayne Nogueira (Orientador)
Doutor em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Santa Maria

Dra. Lorena Alvariza Amaral
Doutor em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal de Pelotas

Dr. Leandro Américo Rafael
Doutor em Clínica e Cirurgia de Grande Animais pela FMVZ- Unesp- Botucatu

Dra. Luciana Araújo Lins
Doutora em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal de Pelotas

Agradecimentos

Agradeço à Deus pela saúde e bênçãos concedidas durante todo o meu caminho.

À Universidade Federal de Pelotas pela oportunidade de incrementar minha formação com a especialização e mestrado.

Aos meus pais pelo amor, apoio incondicional, por me proporcionarem oportunidades para que eu escolhesse e seguisse meu próprio caminho e por compreenderem minha ausência em momentos importantes durante todos os anos que passei longe deles.

Ao restante da minha família que da mesma forma sempre me apoiaram de forma incondicional.

Ao meu orientado Professor Dr. Carlos Eduardo Wayne Nogueira pelo exemplo de pessoa e profissional, pelos conhecimentos transmitidos, conselhos, oportunidades e confiança concedida durante os períodos de residência e mestrado.

À professora Bruna da Rosa Curcio pela convivência e conhecimento transmitido.

A todos os colegas e graduandos do grupo ClinEq pelos momentos compartilhados durante todo o período em que estive em Pelotas, pela parceria e ajuda na confecção desse estudo.

Agradeço em especial as amigas Vitória Müller, Rafaela Pinto de Souza, Camila Wendt, Bruna dos Santos Suñe Moraes, Alice Correa Santos e Jemhally Dillenbürg pela amizade, companheirismo, exemplo e por fazerem os dias de trabalho mais agradáveis.

“We must believe in ourselves or no one else will believe in us; we must match our aspirations with the competence, courage and determination to succeed, and we must feel a personal responsibility to ease the path for those who came afterwards.” Rosalyn Sussman Yalow

Resumo

MOUSQUER, Mariana Andrade. **Curva glicoinsulinêmica em éguas durante a gestação e sua relação com peso e altura dos neonatos**. 2019. 46f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2019.

A obesidade pode ser considerada um fator de risco durante o período de gestação devido as alterações endócrinas que ocorrem em ambas as condições, podendo exacerbar algumas delas e causar efeitos negativos na saúde da mãe e do neonato. Dessa forma, a presente dissertação aborda no artigo 1, uma revisão sobre esse assunto, enfatizando as dinâmicas da insulina e da glicose durante o período de gestação, as alterações causadas pela obesidade na espécie equina, e os possíveis problemas dessa alteração causadas na mãe e em sua prole. No artigo 2, foi realizado um experimento com objetivo de descrever a dinâmica das curvas de glicose e insulina em éguas durante a gestação até o pós-parto e avaliar as curvas de acordo com o escore de condição corporal, identificando a presença de resistência insulínica e correlacionando esses valores com o peso, altura e alterações clínicas dos neonatos. As éguas prenhes foram avaliadas em conjunto e agrupadas de acordo com o escore de condição corporal durante a gestação até os primeiros dias pós-parto. Grupo de éguas com escore corporal moderado (ECC 5-6; n=5); Grupo de éguas com escore corporal acima do peso (ECC 7; n=9) e Grupo de éguas obesas (ECC 8-9; n=12). Para determinação dos dados foi utilizado o teste de glicose oral (OST) em duas etapas. Análise de cortisol foi realizada entre os 300-320 dias de gestação, no dia do parto e 7-10 dias após o parto. Para avaliação do neonato, foram realizadas exame clínico geral e as medidas de peso e altura. Desconsiderando a divisão por grupos, foi evidenciado hiperglicemia com valores normais de insulina no momento parto, com uma queda subsequente em ambas as variáveis na lactação. A glicose basal foi menor no GrM em comparação com GrOv e GrOb com 70-100 dias de gestação e com 130-160 dias de gestação. Com 270-300 dias de gestação e no pós-parto, o GrOb apresentou aumento na glicose basal em relação ao GrM. Após OST, no dia do parto, o GrOb apresentou valores de glicose aumentados em relação ao GrM. Após OST, os níveis de insulina foram maiores no GrOb do que GrM e GrOv no momento do parto. Não foi encontrada correlação entre as concentrações de glicemia e insulina materna com o peso e a altura do potro, entretanto, foi identificada uma relação menor entre o peso neonatal e o peso da égua no GrOb e GrOv em relação ao GrM. Em relação ao cortisol, foi identificado um aumento nos valores no GrOv e GrOb em comparação ao GrM no pós-parto. No parto, as éguas apresentaram alterações nos níveis de glicose, sendo que as éguas obesas e com sobrepeso apresentaram uma resposta maior ao OST.

Palavras-chave: hiperglicemia; teste oral de glicose; obesidade, sobrepeso.

Abstract

MOUSQUER, Mariana Andrade. 2019. **Glycoinsulinic curve in mares during gestation and its relation with neonatal weight and height.** 46f. Dissertation (Master degree in Sciences) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2019.

Obesity can be considered a risk factor during the gestation period due to the endocrine changes that occur in both conditions, and obesity may exacerbate some of them and cause negative effects on the health of the dam and the newborn. Thus, the present dissertation approaches in article 1, a review on this current subject, emphasizing the dynamics of insulin and glucose during the gestation period, the changes caused by obesity in the equine species, and the possible problems of this alteration caused in the dam and in their offspring. In article 2, an experiment was carried out to describe the dynamics of the glucose and insulin curves in pregnant mares during gestation and to evaluate the curves according to the body condition score, identifying the presence of insulin resistance and correlating these values with the weight, height and clinical changes in neonates. Pregnant mares were evaluated altogether and grouped according to the body condition score during gestation until the first postpartum days. GrM, mares with moderate body score (ECC 5-6); GrOv, mares with overweight body score (ECC 7) and GrOb, obese mares (ECC 8-9). Two-stage oral glucose test (OST) was used to determine the data. Cortisol analysis was also performed at 300-320 days of gestation, at foaling and after delivery (7-10 days postpartum). For evaluation of the neonate, general clinical examination, weight and height measurements were performed. Disregarding groups division, it was observed hyperglycemia with normal insulin values at the time of delivery, with a subsequent fall in both variables in lactation. Basal glucose was lower in GrM compared to GrOv and GrOb with 70-100 days of gestation and with 130-160 days of gestation. With 270-300 days of gestation and in the postpartum period, GrOb presented increase in basal glucose in relation to GrM. After OST, on the day of delivery, GrOb presented increased glucose values in relation to GrM. After OST, insulin levels were higher in GrOb than GrM and GrOv at delivery. There was no correlation between maternal blood glucose and maternal insulin values with foal weight and height, however, a lower relationship was identified between neonatal weight and mare weight in GrOv and GrOb in relation to GrM. Regarding cortisol analysis, an increase was observed in GrOv and GrOb values compared to GrM in postpartum. At foaling, the mares showed glucose dysregulation, and obese and overweight mares showed a greater response to the OST.

Keywords: hyperglycemia; oral sugar test; obesity, overweight.

Lista de Figuras

- Figura 1 (A) Curva de glicose de todas as éguas, níveis basais e após administração de glicose oral, durante o período de gestação. (B) Curva de insulina de todas as éguas, níveis basais e após administração de glicose oral durante o período de gestação..... 36
- Figura 2 Curvas de glicose e insulina basais e após OST nas éguas separadas em três grupos de acordo com o escore de condição corporal. (A) Concentração basal de glicose durante a gestação nos grupos: GrM, GrOv e GrOb. (B) Concentração de glicose após OST nos grupos GrM, GrOv e GrOb. (C) Concentração basal de insulina durante a gestação nos grupos GrM, GrOv e GrOb. (D) Concentração de insulina após OST nos grupos GrM, GrOv e GrOb..... 37
- Figura 3 Concentração de cortisol com 300-320 dias de gestação, no dia do parto e após o parto nos grupos GrM, GrOv e GrOb..... 37

Lista de Tabelas

Tabela 1	Valores médios de tempo de gestação das éguas, peso das éguas, peso e altura neonatal e relação entre o peso materno e peso neonatal nos grupos 1 (Gr1), grupos 2 (Gr2) e grupo 3 (Gr3).....	36
----------	--	----

Lista de Abreviaturas e Siglas

RI	Resistência à insulina
IR	Insulin resistance
BCS	Body condition score
ECC	Escore de condição corporal
OST	Oral sugar test
CRT	Capillary refill time
KG	Kilograma
IU	International Units
ml	Mililitros
g	Gramas
ng	Nanogramas
dL	Decilitros

Lista de Símbolos

°C	Grau Celsius
®	Registrado
±	Mais ou menos
μ	Micro
β	Beta
≥	Maior ou igual
<	Menor
>	Maior

Sumário

1 Introdução.....	12
2 Artigos.....	14
2.1 Artigo 1.....	14
2.2 Artigo 2.....	29
3 Considerações Finais.....	38
Referências.....	39
Anexos.....	45

1 Introdução

Atualmente, a criação de equinos está cada vez mais voltada para um sistema onde os animais são mantidos em dietas ricas em carboidratos com alto índice glicêmico, tornando-os mais susceptíveis ao desenvolvimento de obesidade. Uma vez estando relacionada com o aparecimento de diversas alterações endócrinas de grande importância para espécie equina, principalmente devido as severas consequências que estas trazem, o desenvolvimento de obesidade durante o período de gestação pode ter efeito negativo tanto na saúde materna quanto na saúde do neonato, sendo considerada um fator de risco.

Dessa forma, com esse trabalho pretendemos determinar a dinâmica da curva de glicose durante o período de gestação e identificar éguas obesas e resistentes à insulina cuja a prole apresente alterações. Assim, poderemos demonstrar a importância do manejo e controle de peso na espécie equina, principalmente durante o período de gestação, considerando os possíveis efeitos deletérios desse problema tanto a saúde materna quanto na saúde e do neonato.

Objetivos

Objetivo geral:

Esse trabalho tem como objetivo avaliar os níveis de glicose e insulina em éguas prenhes com diferentes escores corporais, identificando a presença de resistência à insulina e comparar com avaliação clínica e morfométrica do potro ao nascimento.

Objetivos específicos:

- Avaliar as concentrações de glicose e insulina em éguas prenhes desde o início da gestação até os primeiros dias pós-parto.
- Avaliar as concentrações de glicose e insulina em éguas prenhes de acordo com o escore de condição corporal desde o início da gestação até os primeiros dias pós-parto.

- Avaliar a presença de resistência à insulina através do teste oral de glicose, em éguas com diferentes escores corporais durante o período de gestação até os primeiros dias pós-parto.
- Avaliar as concentrações de cortisol nos momentos pré-parto, parto e pós-parto.
- Realizar avaliação clínica dos potros ao nascer e comparar com as concentrações de insulina e glicose das éguas no momento do parto.
- Realizar avaliação morfométrica dos potros ao nascer (peso e altura) e comparar com as concentrações de insulina e glicose no parto.

Hipóteses:

Nossas hipóteses são que éguas com escore corporal $\geq 7/9$ segundo escala de Henneke et al. (1983) apresentam alterações significativas nas concentrações de insulina e glicose durante o período gestacional, e essas éguas dão à luz a potros com menor peso corporal em relação aos animais com escore corporal $< 7/9$.

2 Artigos

2.1 Artigo 1

Obesidade em éguas durante a gestação

Mariana Andrade Mousquer, Alice Corrêa Santos, Carolina Litchina Brasil, Carlos Eduardo Wayne Nogueira

Aceito para publicação na revista Científica Rural

OBESIDADE EM ÉGUAS DURANTE A GESTAÇÃO

¹Mariana Andrade Mousquer, ²Alice Correa Santos, ³Carolina Litchina Brasil, ⁴Carlos Eduardo Wayne Nogueira

¹ Mestranda em Ciências Veterinárias, Universidade Federal de Pelotas - UFPel; Doutoranda em Biotecnologia – CDTec, Universidade Federal de Pelotas – UFPel; ³ Doutoranda em Parasitologia, Universidade Federal de Pelotas – UFPel; Professor Titular do Departamento de Clínicas Veterinária, Universidade Federal de Pelotas - UFPel

RESUMO: O objetivo dessa revisão é alertar sobre a obesidade durante o período gestacional em éguas e os reflexos desse problema na prole. Devido ao manejo intensivo ao qual os equinos são submetidos, é possível identificar um aumento na população de animais apresentando obesidade. A obesidade em equinos está relacionada com o aparecimento de doenças endócrinas importantes que cursam com alterações hormonais e como consequência podem levar ao aparecimento de laminite. Durante a gestação, são identificadas alterações hormonais que ocorrem fisiologicamente, como nas dinâmicas da insulina e da glicose, com intuito de facilitar o aporte de glicose para os tecidos feto placentários e promover o crescimento fetal. Animais gestantes em condições de obesidade podem obter potros com alteração no peso ao nascimento ou que possam apresentar alterações metabólicas na idade adulta. Portanto, é importante compreender as possíveis consequências da obesidade durante o período de gestação para poder intervir corretamente no manejo desses animais quando necessário e prevenir possíveis alterações na saúde dos neonatos.

Palavras-chave: glicose, insulina, gestação, neonato.

OBESITY IN MARES DURING GESTATION

ABSTRACT: The aim of this review is to alert about obesity during the gestational period in mares and the reflexes of this problem in the offspring. Due to the intensive management to which horses are submitted, it can be identified an increase in the population of obese animals. Obesity in horses is related to important endocrine diseases that occur with hormonal changes and as a consequence may lead to the onset of laminitis. During gestation, hormonal changes that occur physiologically, such as in the dynamics of insulin and glucose, in order to facilitate the supply of glucose to placental fetal tissues and promote fetal growth can be identified. Pregnant animals presenting obesity as a condition may give birth to foals with changes in birthweight or that may present metabolic alterations in adulthood. Therefore, it is important to understand the possible consequences of obesity during gestation to step in correctly in breeding management when needed and prevent possible changes in neonatal health.

Keywords: glucose, insulin, gestation, newborn.

INTRODUÇÃO

No passado, os cavalos eram capazes de pastar exclusivamente em vegetação nativa de forma contínua, armazenando gordura de forma eficiente visando os meses em que a alimentação seria mais escassa (JOHNSON et al., 2004). Atualmente, os variados sistemas de criação nos quais esses animais são inseridos, baseados basicamente em uma alimentação rica em carboidratos de alto índice glicêmico, como pastagens e concentrado, permitem que ocorra o armazenamento de gordura continuamente ao longo do ano, tornando-os mais propensos ao desenvolvimento de obesidade (PEUGNET et al., 2015). Dessa forma, a obesidade tornou-se um problema comum encontrado na criação de equinos, sendo reconhecida como um dos principais fatores predisponentes ao desenvolvimento de doenças endócrinas que cursam com alterações importantes na espécie equina, como a resistência à insulina e a laminite (FRANK; TADROS, 2013).

A gestação também é reconhecida como um período em que ocorrem diversas modificações endócrinas no organismo, as quais são fisiologicamente necessárias para o crescimento do feto (RALSTON, 2002; GALANTINO-HOMER; ENGILES, 2013). Diferentes hormônios envolvidos na fisiologia gestacional podem apresentar alterações devido a obesidade e estarem relacionados com alterações no desenvolvimento fetal (SMITH et al., 2016). Éguas obesas, por sua vez, podem exacerbar condições que ocorrem fisiologicamente durante o período gestacional, tornando-as também mais suscetíveis ao desenvolvimento de alterações prejudiciais tanto para si quanto para sua prole (OKE, 2013). Dados relacionando essas variáveis como marcadores para saúde do neonato ainda são escassos. Na medicina humana, já foram identificadas alterações em crianças nascidas de mães obesas (CATALANO et al., 2009; CATALANO, 2010). Portanto, essa revisão tem como objetivo alertar sobre um problema contemporâneo que é a obesidade durante o período gestacional e os possíveis reflexos desse problema na prole, com foco na espécie equina.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Homeostase da glicose

A glicose é um substrato essencial a todas as células, sendo o principal precursor para a produção de energia no organismo (SZABLEWSKI, 2011). A homeostase do metabolismo da glicose é realizada principalmente devido as ações opostas e equilibradas dos hormônios glucagon e insulina, ambos os quais são produzidos por células pancreáticas especializadas. Quando os níveis de glicose se encontram baixos na circulação, o glucagon é liberado pelas células α e promove glicogenólise, assim como durante períodos prolongados de jejum, o glucagon promove também a gliconeogênese hepática e renal com intuito de aumentar os níveis de glicose no sangue (RÖDER et al., 2016).

A remoção da glicose no sangue ocorre principalmente através da secreção de insulina pelas células β pancreáticas, a qual é estimulada quando altos níveis de glicose exógena estão presentes, como acontece após a alimentação (GRAAF-ROELFSEMA, 2014; RÖDER et al., 2016). Por outro lado, a remoção da glicose pode ocorrer também estimulada por ela mesma, envolvendo sua captação por tecidos periféricos e supressão da produção hepática, independentemente da ação da insulina. Várias proteínas transportadoras estão envolvidas em ambos os processos, como por exemplo, o GLUT 1 e GLUT 5, que são transportadores de glicose independentes da insulina, os quais transportam pequenas quantidades de glicose quando ela se encontra em condições basais, enquanto que o GLUT 4 é um transportador dependente da insulina, o qual tem sua ação mediada pela mesma. (GRAAF-ROELFSEMA, 2013; SONG, 2014).

Os efeitos celulares da insulina dependem de seus receptores que ativam mecanismos de sinalização intracelular. Em situações normais, a insulina se liga a seu receptor nos tecidos sensíveis (tecido adiposo, fígado e músculo esquelético), o que estimula a translocação do transportador GLUT 4 e acelera a remoção de glicose da circulação (FRANK, 2009; GEORGE et al., 2011). Além disso, a insulina também diminui a produção de glicose celular, aumenta o armazenamento de glicose e síntese de glicogênio (SONG, 2014).

Por outro lado, quando a insulina falha em induzir suas ações esperadas nos tecidos alvo e um estado de hiperinsulinemia pode ser identificado, ocorre o que é conhecido como resistência à insulina (RI) (FRANK, 2009; FRANK; TADROS, 2013). Nesse caso, a remoção da glicose da circulação é impedida, diminuindo a sua captação pelos tecidos alvos, o que faz com que o pâncreas compense secretando maior quantidade de insulina com objetivo de retornar os níveis de glicemia a valores

basais. Há alguns fatores que afetam diretamente a sensibilidade a insulina como por exemplo: a obesidade, a gestação e a lactação (FISHMAN; VALBERG, 2007).

Alterações na dinâmica da glicose e insulina durante a gestação

O período de gestação na égua é caracterizado por um aumento da resposta da insulina frente a glicose e pela diminuição da sensibilidade à insulina, ou seja, durante parte do período gestacional, a captação de glicose mediada pela insulina se encontra diminuída, podendo em alguns casos ser identificado um estado de hiperglicemia (SORENSEN; BREIJE, 1997; RALSTON, 2002; GALANTINO- HOMER; ENGILES, 2013).

Esse mecanismo na égua foi descrito por Fowden et al. (1984) e está relacionado a um processo de adaptação materna que garante suprimento de glicose para os tecidos feto placentários, sendo esta, a principal fonte de energia utilizada para o crescimento do feto. Para que isso ocorra fisiologicamente, sem que haja necessidade da manutenção de um estado hiperglicêmico constante durante o período gestacional, as ilhotas pancreáticas sofrem uma mudança estrutural e funcional, o que promove um aumento na secreção de insulina mesmo em níveis normais de glicose (SORENSEN; BREIJE, 1997)

Fowden et al. (1984) identificaram que o período de menor sensibilidade à insulina compreende aproximadamente dos 150 dias até os 270 dias de gestação, coincidindo com o período em que ocorre maior crescimento fetal. O aumento da resposta da insulina à glicose é mediado por um aumento na síntese e secreção de insulina pelo pâncreas, resistência de tecidos periféricos e hormônios da placenta que regulam a função das células β -pancreáticas (GEORGE et al., 2011)

Em mulheres, sabe-se que ocorre uma diminuição de pelo menos 50% na sensibilidade à insulina durante a gestação (CATALANO, 2010). A síndrome metabólica da gravidez aumenta o risco de hipertensão, distúrbios metabólicos nutricionais e inflamação. Apesar dessas condições se resolverem após o parto, ainda há o risco de desenvolvimento de síndrome metabólica mais tarde, principalmente em indivíduos que ganharam muito peso durante esse período (CATALANO, 2010). Falhas no processo de adaptação das ilhotas de Langherans durante esse período também podem causar alterações deletérias a saúde materna, levando ao aparecimento de diabetes gestacional (SORENSEN; BREIJE, 1997).

Dados relacionados as possíveis consequências resultantes das alterações metabólicas durante a gestação em éguas ainda são escassos.

Obesidade

A obesidade é uma condição patológica relacionada ao desenvolvimento de resistência à insulina, hiperinsulinemia e distúrbios inflamatórios (JOHNSON, 2010; FRANK, 2011; FRANK; TADROS, 2013). Em humanos e em outras espécies, a obesidade juntamente com a resistência à insulina e hiperinsulinemia fazem parte do complexo síndrome metabólica. O termo síndrome metabólica é usado para identificar pessoas com maior risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 e alterações cardiovasculares arterioscleróticas (MARTIN et al., 2015; SHERLING et al., 2017). Já em equinos, essa doença designa indivíduos que apresentam um quadro compatível com o já descrito em humanos, no entanto, possuem como principal consequência a predisposição ao desenvolvimento de laminite (FRANK, 2009).

Uma das principais causas de obesidade pode estar relacionada com a alimentação. Dependendo da composição da dieta pode ocorrer variações nas concentrações de hormônios na circulação, os quais favorecem a deposição de gordura no corpo, como por exemplo, o aumento na concentração de glicose. Enquanto alimentos ricos em amido e açúcar promovem um maior aumento nas concentrações de glicose sanguínea, uma dieta rica em fibras ou gorduras estimulam menores concentrações (HOFFMAN et al., 2003).

O tecido adiposo é considerado um órgão endócrino ativo secretor de hormônios através de sua unidade principal: os adipócitos. Os principais hormônios secretados pelos adipócitos são a leptina e a adiponectina. A leptina é secretada em proporção a quantidade de tecido adiposo presente no indivíduo e de acordo com o status nutricional, encontrando-se aumentada em condições de obesidade e resistência à insulina. Enquanto que a adiponectina melhora a sensibilidade à insulina, estando diminuída em casos de resistência (KERSHAW; FLIER, 2004).

O tecido adiposo está envolvido ainda no estabelecimento de um estado inflamatório, caracterizado pela expressão excessiva de citocinas pró-inflamatórias (BASINSKA et al., 2015). Em animais obesos, ocorre o recrutamento de macrófagos pelo tecido adiposo em resposta a quimioatrativos, levando a um aumento na produção e secreção dessas citocinas na circulação. Acredita-se que a presença de

grandes quantidades dessas citocinas também estejam associadas ao desenvolvimento de RI (JOHNSON, 2010; FRANK, 2009; FRANK, 2011).

Em humanos, é sugerido que alguns sítios anatômicos específicos de acúmulo de tecido adiposo são de maior preocupação que outros em relação ao desenvolvimento de alterações endócrinas. Por exemplo, a gordura visceral tem sido correlacionada com o desenvolvimento de resistência à insulina, sendo mais significativa que a gordura subcutânea (ERTELT et al., 2014). Da mesma forma no cavalo, a gordura da crista do pescoço aumenta o risco de resistência à insulina e laminite (CARTER et al., 2009; EL-MAATY et al., 2017). Apesar disso, ainda não se sabe exatamente se a obesidade induz ao estado de resistência à insulina ou se a resistência à insulina influencia no aparecimento da obesidade (FRANK, 2010).

Outro hormônio importante e envolvido no processo da obesidade e resistência à insulina é o cortisol. É reconhecido que tanto os glicocorticóides endógenos quanto glicocorticóides exógenos podem levar a um aumento nas concentrações de insulina (HART et al., 2016). O cortisol é ainda um hormônio contrarregulador da glicose, antagonizando os efeitos da insulina e promovendo gliconeogênese hepática e inibição da captação de glicose celular (FIRSHMAN; VALBERG, 2007; HART et al., 2016). O aumento do cortisol pode promover obesidade através da estimulação da proliferação e diferenciação dos adipócitos. Por outro lado, a obesidade pode servir como um estímulo primário para ativação do eixo hipotalâmico-hipofisário adrenal, o que resulta no aumento nas concentrações de cortisol circulante e aumento na disponibilidade ou atividade do cortisol nos tecidos alvo (HART et al., 2016).

Obesidade durante a gestação

A obesidade é considerada um fator de risco durante a gestação. Em humanos, a relação entre o peso materno com alterações causadas nos neonatos é descrita, sendo que mulheres obesas gestantes tem maior propensão a desenvolver alterações metabólicas, e ainda, que o excesso de peso durante o período gestacional pode prejudicar a saúde do neonato e causar alterações metabólicas nesse indivíduo no futuro (CATALANO, 2010; JUNGHEIM et al., 2010).

Imagina-se que um mecanismo semelhante possa ocorrer na espécie equina (SATTEFIELD et al., 2010; ROBLES et al., 2017). Éguas que possuem alterações metabólicas antes de gestar, podem tornar exacerbadas as condições de resistência

à insulina e hiperglicemia, sendo mais suscetíveis ao desenvolvimento de laminite e podendo potencialmente levar ao aborto (OKE, 2013). Robles e colaboradores (2018) observaram que éguas obesas apresentaram maior resistência à insulina durante o terço final da gestação comparado a éguas com escore corporal normal.

SATTERFIELD et al. (2010) sugeriram a hipótese de que um feto equino em que a mãe é exposta a condições adversas como a má nutrição, poderia prever que os nutrientes serão escassos mais tarde na vida e desenvolveria um metabolismo extremamente eficiente, no entanto, se a disponibilidade de nutrientes é alta durante o resto da vida desse animal, a sua eficiência metabólica elevada resultaria em deposição de gordura, essa condição seria resultado da programação do feto quando ainda estava em ambiente uterino. Sugere-se que a influência do ambiente em ambos os pais no período preconcepção e no desenvolvimento intrauterino do feto podem induzir adaptações fisiológicas no mesmo que persistem na vida pós-natal (PEUGNET et al., 2016).

Forhead et al. (2004) demonstrou que quando embriões de pôneis são transferidos para éguas puro sangue de corrida, permitindo assim um maior crescimento fetal e maior disponibilidade de nutrientes, ocorre um aumento na concentração de insulina basal no potro. O aumento da suplementação dos fetos de pôneis em éguas puro sangue evidenciou ainda o aparecimento de distúrbios metabólicos nos neonatos (PEUGNET et al., 2016). Nesse experimento ficou claro que o ambiente uterino no qual o feto se desenvolve é mais importante na contribuição do desenvolvimento e peso ao nascer do que a própria genética do animal.

A partir disso, acredita-se que exista uma relação entre o status metabólico materno, como a sensibilidade a insulina e alterações no metabolismo fetal (PEUGNET et al., 2016). Potros nascidos de mães obesas apresentaram resistência à insulina aos seis e dezoito meses de idade (ROBLES et al., 2018). Alguns estudos sugerem que o resultado dessas alterações possa se manifestar ao longo da vida nesses indivíduos como doenças ortopédicas do desenvolvimento, osteoartrites, alterações cardiovasculares ou outras condições metabólicas (POWELL et al., 2005; OUSEY et al., 2008; BRYDEN, 2013; PEUGNET et al., 2016).

Visando melhorar o crescimento fetal em equinos, geralmente é oferecida uma dieta rica em carboidratos hidrolisados como é o caso do açúcar e do amido às éguas durante o período gestacional, no entanto, em outras espécies, como em

humanos e ovelhas, está descrito que dietas ricas em energia tendem a restringir o crescimento feto placentário (OUSEY et al., 2008). Indivíduos que nascem com tamanho menor que o esperado para idade gestacional ou que possuem uma taxa de crescimento menor durante a infância estão em maior risco de desenvolverem doenças crônicas na idade adulta (PEUGNET et al., 2016). Em ratos, por sua vez, uma dieta rica em energia mostrou reduzir o peso neonatal e causar problemas metabólicos nessa prole quando em idade adulta. (ARMITAGE et al., 2004; OUSEY et al., 2008). Já Smith et al. (2016) identificou potros com maior peso corporal nascidos de éguas apresentando sobrepeso.

CONCLUSÕES

O aumento da população de equinos submetidos a condições de manejo intensivo leva também a um aumento na população de animais obesos. Éguas gestantes com alto escore corporal são mais susceptíveis a desenvolver alterações no metabolismo hormonal relacionadas ao sobrepeso e obter como consequência a produção de potros com alterações de peso no momento do nascimento e que possam apresentar alterações metabólicas futuras. A compreensão dessas afecções e suas consequências tanto para a saúde materna quanto para saúde e performance atlética futura desses potros é de fundamental importância para o correto manejo e criação, visando otimizar a saúde e bem-estar desses animais a longo prazo e consequentemente ter reflexo no seu valor econômico.

REFERÊNCIAS

ARMITAGE, J.A., KHAN, I.Y., TAYLOR, P.D., NATHANIELSZ, P.W., POSTON, L. Developmental programming of the metabolic syndrome by maternal nutritional imbalance: how strong is the evidence from experimental models in mammals? *The Journal of Physiology*. v. 561, p.355-377, dez. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.072009>

BASINSKA, K. ; MARYCZ, K. SMIESKEK, A. et al. The production and distribution of IL-6 and TNF- α in subcutaneous adipose tissue and their correlation with serum concentrations in Welsh ponies with equine metabolic syndrome. *Journal of*

Veterinary Science. v.16, n.1, p.113-120, mar. 2015. DOI: <https://doi.org/10.4142/jvs.2015.16.1.113>

BRYDEN, W.L.; FOOTE, C. E.; CAWDELL-SMITH, A.J.; ANDERSON, S.T. Insulin dynamics during equine pregnancy: Possible relationship to osteochondrosis in foals. Austrália. Rural Industries Research and Development Corporation. No. 13/101, nov. 2013.

CATALANO, P.M. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. Reproduction. v. 140, n. 3, p 365-371, set. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1530/REP-10-0088>

CATALANO, P. M.; PRESLEY, L.; MINIUM, J.; HAUGUEL-DE MOUZON, S. Fetuses of Obese Mothers Develop Insulin Resistance in Utero. Diabetes care, v. 32, n. 6, jun. 2009. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc08-2077>

CARTER, R.A.; GEOR, R.J.; STANIAR, W.B.; CUBITT, T.A.; HARRIS, P.A. Apparent adiposity assessed by standardized scoring systems and morphometric measurements in horses and ponies. The Veterinary Journal. v. 179, n. 2, p. 204-210, fev. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2008.02.029>

ERTELT, A.; BARTON, A.K.; SCHIMITZ, R.R.; GEHLEN, H. Metabolic syndrome: is equine disease comparable to what we know in humans? Endocrine Connections. v.3, n.3, set. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-14-0038>

EL-MAATY, A.M.A., MOHAMED, A.H., ABU-AITA, N.A., ABO, A.M., MORGAN, H.M. Markers for predicting overweight or obesity of broodmares. Journal of Equine Veterinary Science. v. 56, p. 9-18, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2017.04.002>

FIRSHMAN, A. M.; VALBERG, S. J. Factors affecting clinical assessment of insulin sensitivity in horses. Equine Veterinary Journal. v.39, n.6, p.567-575, nov. 2007. <https://doi.org/10.2746/042516407X238512>

FRANK, N. Equine Metabolic Syndrome. Journal of Equine Veterinary Science. v. 29, n.5, p. 259- 267. mai. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2009.04.183>

FRANK, N. Equine Metabolic Syndrome. Vet. Clin. Equine, v. 27, p.73-92, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2010.12.004>

FRANK, N.; TADROS, E.M. Insulin Dysregulation. Equine Veterinary Journal. v. 46, p.103-112, 2013. <https://doi.org/10.1111/evj.12169>

FORHEAD, A.J.; OUSEY, J.C.; ALLEN, W.R.; FOWDEN, A. L. Postnatal insulin secretion and sensitivity after manipulation of fetal growth by embryo transfer in the horse. Journal of Endocrinology. v.181, p.459-467, jun. 2004.

FOWDEN, A.L.; COMLINE, R.S., SILVER, M. Insulin secretion and carbohydrate metabolism during pregnancy in the mare. Equine Veterinary Journal, v.16, p. 239-246, jul. 1984.

GALANTINO-HOMER, H.L; ENGILES, J.B. Insulin resistance and laminitis in broodmares. Journal of Equine Veterinary Science. V. 33, n.10, p.844-846, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2013.08.011>

GEORGE, L.A.; STANIER, W.B., CUBITT, T.A., TREIBER, K.H., GEOR, R.J. et al. Evaluation of the effects of pregnancy on insulin sensitivity, insulin secretion, and glucose dynamics in Thoroughbred mares. American Journal of Veterinary Research. v.72, n.5, p.666-674, mai. 2011. DOI: <https://doi.org/10.2460/ajvr.72.5.666>

GRAAF- ROELFSEMA, E. Glucose homeostasis and the enteroinsular axis in the horse: A possible role in equine metabolic syndrome. The Veterinary Journal. v.199, n.1, p.11-18, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.09.064>

HART, K.A.; WOCHELE, D.M.; NORTON, N.A.; MCFARLANE, D. WOOLDRIDGE, A.A.; FRANK, N. Effect of age, season, body condition and endocrine status on serum free cortisol fraction and insulin concentration in horses. Journal of Veterinary

Internal Medicine, v.30, n.2, p.653-663, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvim.13839>

HOFFMAN, R.M.; KRONFELD, D.S. COOPER, W.L.; HARRIS, P.A. Glucose clearance in grazing mares is affected by diet, pregnancy and lactation. J. Anim. Sci. v.81, p. 1764-1771, 2003.

JOHNSON, P.J.; MESSER, N.T.; SLIGHT, S.H.; WIEDMEYER, C.; BUFF, P.; GANJAM, V.K. Endocrinopathick Laminitis in the Horse. Clinical Techniques in Equine Practice, v.3, n.1, p.45-56, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ctep.2004.07.004>

JOHNSON, P.J.; WIEDMEYER, C.E.; LACARRUBA, A.; GANJAM, V.K.; MESSER, N.T. Laminitis and the Equine Metabolic Syndrome. Vet Clin North Am Equine Pract., v.26, n.2, p.239-255, ago. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2010.04.004>

JUNGHEIM, E.S.; SCHOELLER, E.L.; MARQUARD, K.L.; LOUDEN, E.D.; SCHAFFER, J.E.; MOLEY, K.H. Diet-induced obesity model: Abnormal oocytes and persistent growth abnormalities in the offspring. Endocrinology, v.151, n.8, p. 4039-3046. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2010-0098>

KERSHAW, E.E.; FLIER, J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab. v.89, n.6, p.2548-2556, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>

MARTIN, K.A.; MANI, M.V., MANI, A. New targets to treat obesity and the metabolic syndrome. European Journal of Pharmacology, v.763, p.64-74, set. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.03.093>

OUSEY, J. C.; FOWDEN, A.L.; WILSHER, S.; ALLEN, W.R. The effects of maternal health and body condition on the endocrine responses of neonatal foals. Equine Veterinary Journal. v.40, n.7, p.673-679, nov. 2008. DOI: <https://doi.org/10.2746/042516408X322175>

OKE, S. Metabolic Syndrome Dangerous for Pregnant Mares (AAEP 2012). 2013. Acesso online em: 26/03/2018. Disponível em: <http://www.thehorse.com/articles/31307/metabolic-syndrome-dangerous-forpregnant-mares-aaep-2012>.

PEUGNET, P.; ROBLES, M.; MENDOZ, L. WIMEL, L.; DUBOUS, C.; DAHIREL, M.; GUILLAUME, D.; SYLVAIN, C.; BERTHELOT, V.; TOQUET, M.P.; RICHARD, E.; SANDERSEN, C.; CHAFFAUX, S.; LEJEUNE, J. P.; TARRADE, A.; SERTEYN, D.; CHAVETE-PALMER, P. Effects of Moderate Amounts of Barley in Late Pregnancy on Growth, Glucose Metabolism and Osteoarticular Status of Pre Weaning Horses. Plos One, v. 10, n.4, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122596>

PEUGNET, P.; ROBLES, M.; WIMEL, L.; TARRADE, A.; CHAVATE- PALMER, P. Management of the pregnant mare and long term consequences on the offspring. Theriogenology, v.86, p.99-109, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.theriogenology.2016.01.028>

POWELL, A.; TECHTAHL, A.L.; WLUKA, A.E.; CICUTTINI, F.M. Obesity: a preventable risk factor for large joint osteoarthritis which may act through biomechanical factors. British Journal of Sports Medicine, v.39, p.4-5, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjism.2004.011841>

RALSTON, S.L. Insulin and glucose regulation. Veterinary Clinics of North America: Equine Practice, v.18, n.2, p.295-304, ago. 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0749-0739\(02\)00014-7](https://doi.org/10.1016/S0749-0739(02)00014-7)

ROBLES, M., GAUTIER, C., MENDOZA L., PUGNET P., DUBOIS, C. DAHIREL M., LEJEUNE J.P., CAUDRON I., GUENON I., CAMOUS S., TARRADE A., WIMEL L., SERTEYN D., LELONG H.B., CHAVATE P.P. Maternal Nutrition during Pregnancy Affects Testicular and Bone Development, Glucose Metabolism and Response to Overnutrition in Weaned Horses Up to Two Years. PLoS ONE, Estados Unidos, v.12, n.1, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169295>

ROBLES, M.; NOUVEAU, E.; GAUTIER, C.; MENDOZA, L.; DUBOIS, C.; DAHIREL, M.; LAGOFUN, B.; AUBRIÈRE, M-C.; LEJEUNE, J-P.; CAUDRON, I.; GUENON, I.; VIGUIE, C.; WIMEL, L.; BOURAIMA LELONG, D.; SERTEYN, A.; COUTURIER-TARRADE, A.; CHAVATTE- PALMER, P. Maternal obesity increases insulin resistance, low-grade inflammation and osteochondrosis lesions in foals and yearlings until 18 months of age. PLoS ONE. v. 13. N.1. 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190309>

RÖDER, P.V.; WU, B.; LIU, Y.; HAN, W. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. Experimental & Molecular Medicine, v.48, mar. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/emm.2016.6>

SATTERFIELD, M.C.; COVERDALE, J.A.; WU, G. Review of Fetal Programming: Implications to Horse Health. Proceedings of the Annual Convention of the AAEP. Baltimore, v.56, p. 507-2014, 2010.

SHERLING, D.H.; PERAMAREDDI, P.; HENNEKENS, C.H. Metabolic Syndrome – Clinical and policy implications of the new silent killer. Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics. Jan. 2017.

SMITH, S; MARR, CM; DUNNET, C; MENZIES-GOW, N. J. The effect of mare obesity and endocrine function on foal birthweight in Thoroughbreds. Equine Veterinary Journal, v.49, n.4, p.461-466, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/evj.12645>

SONG, X. Insulin resistance in pregnant mares: the influence of body condition. Dissertação (Mestrado em ciência animal). University of Queensland. Austrália. 2014

SORENSEN, R.L.; BREIJE, T.C. Adaptation of Islets of Langerhans to Pregnancy: 3-Cell Growth, Enhanced Insulin Secretion and the Role of Lactogenic Hormones. Hormone and Metabolic Research. v.29, p.301-307, 1997.

SZABLEWSKI, L. Glucose Homeostasis – Mechanism and Defects. In: RIGOBELLO, E. Diabetes – Damages and Treatment, p. 227-256. 2011. Disponível em:

<https://www.intechopen.com/books/diabetes-damages-and-treatments/glucose-homeostasis-mechanism-and-defects>.

2.2 Artigo 2

Glucose and insulin curve in pregnant mares and its relationship with clinical and biometric features of newborn foals

Mariana A. Mousquer, Amanda B. Pereira, Ilusca S. Finger, Helen Franz, Aníbal J. Torres, Vitória Müller, Carlos E. W. Nogueira.

Aceito para publicação na revista Pesquisa Veterinária Brasileira

Glucose and insulin curve in pregnant mares and its relationship with clinical and biometric features of newborn foals¹

Mariana A. Mousquer², Amanda B. Pereira², Ilusca S. Finger³, Helen Franz², Aníbal J. Torres⁴, Vitória Müller², Carlos E. W. Nogueira²

ABSTRACT. – Mousquer M. A., Pereira A. B., Finger I. S., Franz H., Torres A. J., Müller V., Nogueira C. E. W. 2018. **Glucose and insulin curve in pregnant mares and its relationship with clinical and biometric features of newborn foals.** *Pesquisa Veterinária Brasileira* 00(0):00-00. Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Campus Capão do Leão, CP 354, 96010-900, Pelotas, RS, Brazil. E-mail: mmousquer.vet@gmail.com

The aim of the present study is to describe the dynamics of glucose and insulin curves in pregnant mares, and to evaluate the curves according to body condition score, identifying the presence of insulin resistance and correlating these values with the weight, height and clinical changes of the neonates. For this, pregnant mares were evaluated and then grouped according to body condition score during the gestation length until lactation. GrM corresponds to mares with moderate body score (BCS 5-6); GrOv were mares with overweight body score (BCS 7) and GrOb were obese mares (BCS 8-9). A two-step oral sugar test (OST) was used to determine the data. Cortisol analysis was performed with 300-320 days of gestation, at foaling and after parturition. For evaluation of the neonate, a general clinical examination and, weight and height measurements were performed. The results showed hyperglycemia in response to OST with normal insulin values at foaling with a subsequent fall in both values at lactation disregarding group division. Baseline glucose was decreased in GrM compared to GrOv and GrOb with 70-100 days of gestation and with 130-160 days of gestation. With 270-300 days of gestation and post-partum GrOb had increased baseline glucose than GrM. After OST, glucose at foaling day in GrOb presented increased values than GrM. Baseline insulin values did not differ between groups. Post OST insulin levels were higher in GrOb than GrM and GrOv at parturition. No difference in cortisol between moments were identified. GrOb and GrOv maintained increased concentrations after foaling while GrM had a decrease. No correlation was found between maternal glucose and insulin values with foal weight and height, however, a lower ratio between neonatal weight and mare's weight in GrOb and GrOv was identified in relation to the GrM. At foaling, mares presented glucose dysregulation, with obese and overweight mares presenting a greater response to OST.

INDEX TERMS: Gestation, obesity, overweight, hyperglycemia.

RESUMO.- [Curvas de glicose e insulina em éguas gestantes e sua relação com as características clínicas e biométricas dos neonatos].

O objetivo do presente estudo é descrever a dinâmica das curvas de glicose e insulina em éguas gestantes e avaliar as curvas de acordo com o escore de condição corporal, identificando a presença de resistência insulínica e correlacionando esses valores com o peso, altura e alterações clínicas dos neonatos. Para isso, as éguas prenhes foram avaliadas em conjunto e agrupadas de acordo com o escore de condição corporal durante a gestação até o pós-parto. GrM pertenciam éguas com escore corporal moderado (EC 5-6); GrOv, grupo de éguas com escore corporal acima do peso (EC 7) e GrOb, grupo de éguas obesas (EC 8-9). O teste de glicose oral em duas etapas (OST) foi usado para determinar os dados. A análise do cortisol também foi realizada nos 300-320 dias de gestação, no dia do parto e após o parto. Para avaliação do neonato, foram realizadas exame clínico geral e medidas de peso e altura. Os resultados mostraram hiperglicemia em resposta ao OST com valores normais de insulina no momento parto, com uma queda subsequente em ambas as variáveis na lactação, desconsiderando a divisão do grupo. A glicemia basal diminuiu no GrM em comparação com GrOv e GrOb com 70-100 dias de gestação e com 130-160 dias de gestação. Com 270-300 dias de gestação e no pós-parto, o GrOb apresentou aumento na glicemia basal em relação ao GrM. Após OST, a glicose no dia do parto no GrOb apresentou valores aumentados em relação ao GrM. Os valores basais de insulina não diferiram entre os grupos. Após OST níveis de insulina foram maiores no GrOb do que GrM e GrOv no momento do parto. Não houve diferença nos valores de cortisol entre os momentos. O GrOb e GrOv mantiveram cortisol aumentado após o parto enquanto o GrM diminuiu. Não foi encontrada correlação entre os valores de glicemia e insulina materna com o peso e a altura do potro, entretanto, foi identificada uma relação menor entre o peso neonatal e o peso da égua no GrOb e GrOv em relação ao GrM. No parto, as éguas apresentaram desregulação da glicose, sendo que as éguas obesas e com sobrepeso apresentaram uma resposta maior ao OST.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Gestação, obesidade, sobrepeso, hiperglicemia.

INTRODUCTION

A progressive decrease in insulin sensitivity is known to occur physiologically in pregnancy. During this period, the mare's metabolism undergoes several changes that help its body to adapt to the placental and fetal growth requirements. The final trimester of gestation is considered the period in which greater mobilization of substrates to the foal occurs, and this period also correlates with increased fetal growth. The mainly source of

this substrate is the glucose present in the mare's blood circulation (Ralston 2002, Galantino-Homer & Engiles 2013).

Similarly, in woman, Catalano (2010) describes a decrease of at least 50% in insulin sensitivity during gestation. The metabolic syndrome of pregnancy increases the risk of hypertension, nutritional metabolic disorders and inflammation. Although these conditions are solved after childbirth, the woman still faces the risk of developing metabolic syndrome later in life, occurring mainly in individuals who gained considerable weight during pregnancy. Obesity during gestation is also correlated to metabolic alterations, leading to impairment to neonatal health (Catalano et al. 2009). A similar mechanism is thought to occur in equine species (Satterfield et al. 2010).

Obesity is considered a pathological condition, found with increasing frequency in horses and described in several breeds (McCue 2015). This disturbance is related to the development of insulin resistance (IR), known as a reduction in the sensitivity of target tissues to insulin, meaning that in normal concentration, insulin fails to decrease glucose levels, and consequently its concentration remains high in blood causing hyperinsulinemia (Frank & Tadros 2014). IR is involved in the pathophysiology of several chronic endocrine diseases of great importance in equine breeding, which can lead to severe life-threatening consequences (Firshman & Valberg 2007, Frank 2009, Frank 2011). For this reason, obesity can be considered a risk factor during the gestational period.

Fetal development depends on the nutritional, hormonal and metabolic environment provided by the mare, and any change in these variables may reflect in the fetal development and be deleterious to its health in the future (Firshman & Valberg 2007). Mares presenting endocrine changes related to obesity may exacerbate insulin resistance and hyperglycemia, becoming more susceptible to development of laminitis, which in known as the main consequence of hyperinsulinemia in horses, and may potentially lead to abortion (Oke 2013).

There are a few studies evaluating glucose and insulin dynamics during gestation (Ousey et al. 2008, George et al. 2011, Smith et al. 2017, Robles et al. 2018). However, little is known about these dynamics and its relation to the newborn foal. We evaluate insulin resistance throughout the gestational period and, to the authors' knowledge for the first time this evaluation was done at the foaling day. Therefore, the aim of the present study is: (i) to describe the dynamics of the glucose, insulin and cortisol curves in pregnant mares and, from these data, (ii) to evaluate the curve according to the body condition score during the gestation period, identifying the presence of insulin resistance and its relation to the weight, height and clinical changes of neonates.

MATERIALS AND METHODS

Twenty-six pregnant multiparous pony mares were used, with a mean age of 11 (5-17) years old. The experiment was conducted during the breeding season of 2016. The mares were evaluated by the same trained observer at the beginning of data collection, when they were already confirmed to be pregnant, according to BCS following the system described by Henneke et al. (1983), and then separated and maintained into three distinct groups throughout the entire research period. The animals that had a body condition score (BCS) between 5 and 6 out of 9 were included in the moderate group (GrM, n=5), presenting a mean weight of 355,4±19,87kg. Mares identified with a BCS of 7 out of 9 were included in the overweight group (GrOv, n=9), presenting a mean weight of 452±24,65kg, and mares presenting a BCS of greater than 7 out of 9 were considered obese and were included in the obese group (GrOb, n=12) with a mean weight of 523,9±11,47kg. All data collected in this study were approved by the Ethical Committee on Animal of the Federal University of Pelotas, registered under the number CEEA 4579.

In order to evaluate glucose and insulin, a two-step oral sugar test (OST) was performed. The animals remained fasted for 12 hours and, blood was collected the following morning through venipuncture of the external jugular vein in two vacuum tubes (Vacutainer®, U.S.A.) containing sodium fluoride and sodium heparin for glucose and insulin analysis, respectively. At the same time, another blood sample for evaluation of cortisol was collected using a vacuum tube with no anticoagulant. Immediately after the baseline sample collection, corn syrup was administered orally at a dose of 0.15mL/kg, and 60 minutes later the same sample collection was repeated for glucose and insulin analysis.

The oral glucose tolerance test proposed in this study was based on the principle that normally, insulin concentrations should return to basal values after sixty minutes of corn syrup administration. Insulin resistant horses were therefore considered as animals with insulin above 60µUI/mL during that time (Frank 2011). Basal values of these variables above the reference range for equine species were also considered as an indicative of insulin resistance (Frank 2011, Johnson et al. 2010).

Animals were submitted to the two step OST test at predetermined gestation time points as follows: 70-110 days, 130-160 days, 190-210 days, 270-300 days, 300-320 days, foaling day, 7-10 days postpartum. For cortisol analysis, only 300-320 days, foaling and 7-10 days postpartum were considered. The samples were centrifuged at 800g for 10 minutes, the supernatant was separated and frozen at -20°C until analysis.

Within twelve hours postpartum, the foals were submitted to a general clinical examination, including evaluation of basic parameters such as: heart and respiratory rates, gastrointestinal motility, temperature, mucosal and capillary refill time (CRT). Physical characteristics and presence of alterations were recorded. At that time, weight and height measurements were also performed using a standard weight strip (Corpore foals - Organnact Nutracêuticos®) and a species specific hipometer, respectively.

Glucose concentrations were performed using an enzymatic assay (hexokinase method, with commercial kits COBAS Glucose HK c11 (catalog number: 04657527; Standard range: 1,98 – 720mg/dL; Roche Diagnostica Brasil Ltda., São Paulo, SP, Brazil) on a COBAS C11 automatic analyzer, Roche®). Insulin dosages were performed by a chemiluminescent immunoassay using an automatic analyzer (Access immunoassay systems, with commercially available kits - Access® Ultrasensitive Insulin – catalog number 33410; Standard range: 0.03–300 uIU/mL; Intra-assay variation: 2.0-4.2%; Inter-assay variation: 3.1-5.6%, Beckmann Coulter®, Fullerton, CA). For cortisol concentrations, samples were analyzed by B.E.T. laboratories®, Rio de Janeiro, RJ, Brazil, using the radioimmunoassay technique (Cortisol [¹²⁵I] RIA kit, Standard range: 0-580 ng/ml; Intra-assay variation: 5,3 – 8,9%; Inter-assay variation: 7,5 – 9,3%, MP Biomedicals LLC, Solon, OH).

The commercial software IBM® SPSS statistics 23 was used for statistical analysis. Descriptive analysis of gestation time, mares' glucose, insulin and cortisol levels, mares' and foals' weight and height are presented as mean ± SE. Firstly, mares' glucose, insulin and cortisol are described with no group separation. Afterwards, they were separated in each corresponding group according to BCS. Data normality was tested using Shapiro Wilk normality test. Non- normally distributed data was transformed to Log10. A one-way repeated measure ANOVA was used. Statistical comparison among groups and group between moments were made by LSD All- Pairwise comparisons, significance was considered at 5% level. A paired t- test was also performed to evaluate difference between glucose and insulin concentrations at baseline and after OST test.

The relationship between the variables weight and height of foals and mares' weight, glucose and insulin concentrations and gestation length was performed using Pearson correlation coefficient. An ANOVA was also performed to determine differences among groups in gestation time, mare's weight, neonatal weight and height and the relation between mare's weight and newborn's weight (M/N) which are described as percent (%). Difference was assessed using LSD All- Pairwise comparison test.

RESULTS

Glucose and insulin curves of all mares during the gestation length, independent of groups, baseline and after 60 minutes of challenge with corn syrup, are shown in the graphs of Fig. 1. Baseline glucose and insulin variables remained in the normal reference range in all time points. At foaling, a greater increase in both glucose and insulin values can be observed: 124.8mg/dL and 21.1mIU/mL, respectively.

Both baseline and 60 minutes' glucose and insulin concentrations during parturition were different from the remaining moments and a significant decrease in the glucose and insulin values post foaling occurred in all variables. Paired t- test showed a significant increase from basal glucose and insulin values compared to post OST test in all time points in both variables, except in insulin levels from the 130-160 days. No difference was found in cortisol concentration between moments disregarding group separation. Cortisol values in the 5th, 6th and 7th moments were 34.35ng/ml, 41.86ng/ml and 44.78ng/ml, respectively.

When the mares were separated into the three distinct groups based on BCS, differences between moments were still observed. Basal glucose curves of the groups are presented in Fig. 2A. Considering the variations between groups in each time point, fasting glucose was lower in GrM compared to GrOv and GrOb at 70 – 100 days and 130 – 160 days. At 270 – 300 days and 7- 10 days after foaling moments, GrOb had higher basal glucose levels when compared with GrM, but no difference was found from GrOv.

After corn syrup administration, an increased glucose response is seen at the day of foaling with a subsequent fall after parturition (Fig. 2B). Regarding group comparison, at 70-120 days of gestation, GrM presented an increased response when compared with GrOb. The response during time points 130-160 days, 190-210 days, 270-300 days, and 300- 320 days remained constant in all three groups, and, at foaling, a raise in glucose levels in GrOb compared to GrM was observed, with no difference from GrOv.

Resting insulin concentrations remained within normal reference range in all time points (Fig. 2C). No difference was found between groups in any time points. After glucose administration, insulin levels were increased in GrOb when compared to GrM and GrOv at foaling (Fig. 2D). No differences were observed in the remaining time points. Regarding cortisol analysis, no difference between time points were identified, however, GrOb and GrOv maintained increased concentrations after foaling while GrM had a decrease (Fig. 3). No difference between groups in cortisol was found in the remaining time points.

All the foals presented normal clinical findings in all groups. Regarding the physical features, only foals from GrOv and GrOb presented mild alterations. Changes like angular deviations (1/21), flexural deformities including hypertension and hyperflexion of flexor tendons in hind and front limbs (7/21) and bulging of the frontal bone in the head (6/21) were observed.

Newborns' weight, height and mares' gestation length were not different between groups. However, mares of GrOb had higher weight, followed by GrOv and then GrM. In addition, mares from GrOb presented a

smaller relation between maternal and neonatal weight (Table 1). At Pearson's correlation test, no correlation between newborn weight and height with mare's glucose and insulin concentration was found. However, mares' weight correlated with newborn weight ($r= 0.640$; $p=0.02$) and height ($r=0.610$; $p=0.02$), gestation length correlated negatively with newborns' weight ($r= - 0.435$, $p= 0.03$) and the relation among mares' and foal' weight correlated negatively with mares' baseline insulin concentration at foaling ($r= -0.42$, $p= 0.04$).

DISCUSSION

None of the mares showed basal hyperglycemia across all time points, once these values were within the reference range (Frank 2010, Frank & Tadros 2014). However, the majority of the mares showed hyperglycemia ($>115\text{mg/dL}$) after OST challenge at the moment of foaling with three of them also presenting increased insulin concentration ($60\mu\text{UI/mL}$) at that time, suggestive of insulin resistance (Johnson et al. 2010). Increased glucose response can occur due to a primary inadequacy of β -cell secretion of insulin, impaired disposal of glucose, or fat adaptation that spares glucose utilization without decreasing insulin sensitivity (Kronfeld et al. 2005)

When lower peaks of insulin with higher glucose concentrations are identified it is referred as uncompensated IR, which indicates pancreatic insufficiency or beta cell exhaustion, resembling what occurs in diabetes mellitus (Frank 2009, Frank & Tadros 2014). This can be identified in horses with Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID), although, none of the mares of this study presented clinical signs compatible with the disease (Frank 2009, Frank & Tadros 2014). Decompensation was also identified in a similar diabetic-like condition occurring during pregnancy (Treiber 2006), which is more likely to have occurred in these mares at the time of foaling. When glucose and insulin are both elevated its considered a transient state between compensated to uncompensated IR (Treiber 2006).

It should be considered that insulin and glucose peaks have been identified in other studies after sixty minutes the OST test, which could have interfered in insulin resistance analysis in the current study, as evaluation was done in just one time point after OST due to the study being conducted on a private farm, where stress was managed during the procedures to avoid pregnancy loss (Bamford et al. 2014, Hoffman 2003). Besides that, to the author's knowledge, it is the first time that increased response peaks of insulin and glucose are observed at the day of foaling in equine species.

Compensated IR was not identified in the remaining moments before parturition as described by literature (Fowden et al. 1984, George et al. 2011), probably due to reasons previously mentioned. However, from 190-210 days insulin response after oral glucose syrup was higher from basal values, which are in the time frame considered with most glucose uptake for fetal placental growth which is in agreement with previous studies (Fowden et al. 1984, Galantino-Homer & Engiles 2013). This increase in insulin response to glucose is mediated by insulin synthesis and secretion. During pregnancy, it occurs as an adaptive mechanism that slows clearance of glucose from maternal tissues to ensure sufficient glucose supply for fetoplacental tissues (George et al. 2011). The maternal alteration in glucose and insulin dynamics during pregnancy is also correlated with actions of other hormones connected to gestation (Galantino-Homer & Engiles 2013)

At lactation, glucose and insulin concentrations and response returned to normal, which is in agreement with other study (Bryden et al. 2013). In this case, a lower concentration and a faster removal of glucose after an oral test with lower peak occurs due to redirection of glucose to the mammary gland for milk production (Firshman & Valberg 2007).

Cortisol concentrations of all mares did not show any differences between time points. Similar serum cortisol values in pregnant mares have been previously described (Flisinska-Bojanow et al. 1992, Satué et al. 2011, Marcilla et al. 2017). In pregnancy, this hormone is involved in the regulation of fetal metabolism and growth (Marcilla et al. 2017). Cortisol is also a counterregulatory hormone of glucose, antagonizing the effects of insulin and promoting hepatic gluconeogenesis and inhibition of cellular glucose uptake (Firshman & Valberg 2007, Hart et al. 2016). Nagel et al. (2012) describes an increase in plasmatic cortisol levels in the fourth days prior to parturition, with even higher concentration occurring at the day of foaling to at least 8 hours after. Other studies have demonstrated that the greater increase in cortisol values during pregnancy occurs between the fourth and fifth months, decreasing progressively in the following period, which is suggested to be negatively correlated with estrogens concentrations as the gestation progresses (Satué et al. 2011, Marcilla et al. 2017).

Considering group evaluations, the higher glucose and insulin response in the obese and overweight mares, especially at foaling, suggests that they could exacerbate glucose and insulin dysregulation at that time point, as was observed in this study (Morresey 2012). Metabolic dysregulation was associated with obesity in pregnant mares and women in other studies (George et al. 2009, Peugnet et al. 2015, Catalano 2010). Conversely, Song (2014) found insulin dysregulation in mares with low BCS due to β - pancreatic cell deficiency.

When groups were evaluated for cortisol concentrations, obese and overweight mares maintained high cortisol levels within 7- 10 days after foaling while moderate BCS mares had a significant decrease at that moment. Cortisol demand is closely related to the degree of metabolic activity, which is increased in the initial lactation period due to glucose requirement for milk production and could also be related to high BCS. Together with other related hormones, cortisol remains high because it is responsible for maintaining milk production (Satué et al. 2011).

Although no correlation was found between maternal insulin and glucose levels with the weight and height of the neonate, the present data show that in the group of obese mares, maternal weight and foal birth weight relation of 8.49% was obtained, and the overweight group had a relation of 9.25%, being significantly lower than the group with a moderate BCS ($P < 0.05$). According to Brown-Douglas et al. (2011), the weight of the neonate should correspond to 10% of the dam's body weight, which is considered a reflection of the placental efficiency. Smith et al. (2016) have identified an inverse relationship between body score and foal weight at birth than what we found in the present study, observing that mares with higher body scores gave birth to heavier foals. It was also observed that the majority of physical alterations presented by foals of GrOv and GrOb at birth were consistent with immaturity (Stoneham 2006).

The relation of maternal weight and foals' birthweight correlated negatively with mare's fasting insulin at parturition, showing that mares with higher insulin concentrations at foaling had lower weight percentage relation between mare and foal. However, this data should be further investigated.

CONCLUSION

At foaling, mares presented glucose and insulin dysregulation. During earlier gestational period, it also showed diminished glucose removal rate, which is related to fetal-placental growth demand. Obese and overweight mares had greater response to OST at the foaling day and higher cortisol values in post-partum. Insulin resistance was not identified in the majority of the mares. It was not observed difference in weight and height of the newborns in the different groups, however, obese and overweight mares presented a lower relation between maternal weight and foal birthweight. No correlation of newborn weight and height with mare's glucose and insulin values were found.

Acknowledgments. - Our thanks to Ruth Patten for the English spelling check.

Conflict of interest statement. -The authors have no competing interests.

REFERENCES

- Bamford N. J., Potter S.J., Harris P.A., Bailey S.R. 2014. Breed differences in insulin sensitivity and insulinemic responses to oral glucose in horses and ponies of moderate body condition score. *Domestic Animal Endocrinology* 47: 101–107.
- Bryden W. L., Foote C. E., Cawdell-Smith A. J., Anderson S. T. 2013. Insulin dynamics during equine pregnancy: Possible relationship to osteochondrosis in foals. Australia. Rural Industries Research and Development Corporation. No. 13/101.
- Brown-Douglas C., Huntington P., Pagan J. 2011. Growth of horses. In: McKinnon A. O. et. al. Ed(s). *Equine Reproduction*. West Sussex: Wiley-Blackwell p. 280- 291.
- Catalano P.M., Presley L., Minium J., Hauguel-de Mouzon S. 2009. Fetuses of Obese Mothers Develop Insulin Resistance in Utero. *Diabetes Care*. 32(6):1076-80.
- Catalano P.M. 2010. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction*. 140(3):365-71.
- Chavatte-Palmer P. 2015. Effects of Moderate Amounts of Barley in Late Pregnancy on Growth, Glucose Metabolism and Osteoarticular Status of Pre-Weaning Horses. *Plos One* 11(12): e0167604
- Firshman A. M. & Valberg S. J. 2007. Factors affecting clinical assessment of insulin sensitivity in horses. *Equine vet. J.* 39 (6) 567-575.
- Flisinska-Bojanowka A., Gill J., Grzelkow K. 1992. Diurnal Changes in Cortisol Level, Neutrophil Number and Lysozyme Activity in Foals during the First 13 Weeks of Life and in their Lactating Mothers. *J. Vet. Med.* 39: 641-647
- Frank N. 2009. Equine Metabolic Syndrome. *Journal of Equine Veterinary Science*. 29(5):259-267.
- Frank N. 2011. Equine Metabolic Syndrome. *Vet Clin Equine*. 27:73–92.
- Frank N. & Tadros E. M. 2014. Insulin Dysregulation. *Equine Veterinary Journal*. 46(1):103-12.

- Fowden A. L., Comline R. S., Silver M. 1984. Insulin secretion and carbohydrate metabolism during pregnancy in the mare. *Equine vet. J.* 16(4): 239-246.
- Galantino-Homer H. L. & Engiles J. B. 2013. Insulin resistance and laminitis in broodmares. *Journal of Equine Veterinary Science.* 33(10): 844-846.
- George L. A., Staniar W. B., Treiber K. H., Harris P. A. Geor R. J. 2009. Insulin sensitivity and glucose dynamics during pre-weaning foal development and in response to maternal diet composition. *Domestic Animal Endocrinology.* 37: 23-29.
- George L. A., Staniar W. B., Cubitt T. A., Treiber K. H., Harris P. A., Geor R. J. 2011. Evaluation of the effects of pregnancy on insulin sensitivity, insulin secretion, and glucose dynamics in Thoroughbred mares. *American Journal of Veterinary Research.* 72(5): 666-674.
- Hart K. A., Wochele D. M., Norton N. A., McFarlane D., Wooldridge A.A., Frank N. 2016. Effect of Age, Season, Body Condition, and Endocrine Status on Serum Free Cortisol Fraction and Insulin Concentration in Horses. *J Vet Intern Med.* 30:653–663
- Henneke D. R., Poiter G. D.; Kreider J. L., Yeates B. F. 1983. Relationship between condition score, physical measurements and body fat percentage in mares. *Equine Veterinary Journal.* 15(4): 371-372.
- Hoffman R. M, Kronfeld D. S., Cooper W. L., Harris P. A. 2003. Glucose clearance in grazing mares is affected by diet, pregnancy, and lactation. *J. Anim. Sci.* 81:1764–1771.
- Johnson P. J., Wiedmeyer C. E., LaCarrubba A., Ganjam V. K., Messer N. T. 2010. Laminitis and the Equine Metabolic Syndrome. *Vet Clin Equine.* 26: 239–255.
- Kronfeld D. S., Treiber K. H., Geor R. J. 2005. Comparison of nonspecific indications and quantitative methods for the assessment of insulin resistance in horses and ponies. *J Am Vet Med Assoc.* 226(5):712-9.
- Marcilla M, Muñoz A, Satué K. 2017. Longitudinal changes in serum catecholamines, dopamine, serotonin, ACTH and cortisol in pregnant Spanish mares. *Research in Veterinary Science.* 115: 29–33.
- McCue M. E., Geor R. J., Schultz N. 2015. Equine Metabolic Syndrome: A complex disease Influenced by Genetics and the Environment. *Journal of Equine Veterinary Science* 35: 367-375.
- Morresey P. R. 2012. Metabolic Syndrome in the Pregnant Mare. *AAEP PROCEEDINGS.* 58: 339-344.
- Nagel C., Erber R., Bergmaier C., Wulf M., Aurich J., Mostl E., Aurich C. 2012. Cortisol and progesterin release, heart rate and heart rate variability in the pregnant and postpartum mare, fetus and newborns foal. *Theriogenology.* 78: 759–767.7
- Ousey, J. C., Fowden, A.L., Wilsehr, S., Allen, W.R. 2008. The effects of maternal health and body condition on the endocrine responses of neonatal foals. *Equine Veterinary Journal.* 40(7): 673-679.
- Oke, S. Metabolic Syndrome Dangerous for Pregnant Mares (AAEP 2012). 2013. Access: 10/02/2018. Available in: <https://thehorse.com/115224/metabolic-syndrome-dangerous-for-pregnant-mares-aaep-2012>.
- Peugnet P., Robles M., Mendoza L., Wimel L., Dubois C., Dahirel M., Guillaume D., Camous S., Berthelot V., Toquet M. P., Richard E., Sandersen C., Chaffaux S., Lejeune J. P., Tarrade A., Serteyn D., Ralston S. L. 2002. Insulin and Glucose regulation. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 18(2): 295-304.
- Robles, M., Nouveau, E., Gautier, C., Mendoza, L. Dubois, C., Dahirel, M., Lagofun, B., Aubrière, M-C., Lejeune, J-P., Caudron, I., Guenon, I., Viguie, C., Wimel, L., Bouraima Lelong, D., Serteyn, A., Couturier- Tarrade, A., Chavete-Palmer, P. 2018. Maternal obesity increases insulin resistance, low-grade inflammation and osteochondrosis lesions in foals and yearlings until 18 months of age. *PLoS ONE.* 13:1: e0190309.
- Satué K, Domingo R., Redondo J. I. 2011. Relationship between progesterone, oestrone sulphate and cortisol and the components of renin angiotensin aldosterone system in Spanish purebred broodmares during pregnancy. *Theriogenology.* 76: 1404–1415.

Satterfield M.C, Coverdale J.A., Wu G. 2010. Review of Fetal Programming: Implications to Horse Health. Proceedings of the Annual Convention of the AAEP. Baltimore. p.207-214.

Smith S. Marr, C. M., Dunnett C., Menzies-Gow N. J. 2017. The effect of mare obesity and endocrine function on foal birthweight in Thoroughbreds. Equine Veterinary Journal. 49(4):461-466.

Song X. 2014. Insulin resistance in pregnant mares: the influence of body condition. Thesis (Master of Philosophy). University of Queensland. Austrália. 85p.

Stoneham S. J. 2006. Assessing the newborn foal. p.1-11. In: PARADIS, M. R. Equine Neonatal Medicine: A case-based approach. Saunders Elsevier, Philadelphia.

Trieber K. H. 2006. Glucose disposal and insulin sensitivity at rest and during exercise in trained horses adapted to different dietary energy sources and in association with laminitis in ponies. Dissertation (Doctor of Philosophy in Animal and Poultry Sciences). Virginia Polytechnic Institute and State University. Blacksburg. 269p.

Figure legends.

Fig.1. (A) Glucose curve of all mares at baseline and after OST during gestation length. (B) Insulin curve of all mares at baseline and after OST during gestation length.

Fig.2. Baseline and post OST glucose and insulin curves of mares separated in the three groups according to body condition score. (A) Baseline glucose levels during gestation length in group 1(Gr1), group 2(Gr2) and group 3(Gr3). (B) Glucose concentration after 60 minutes of OST in group 1(Gr1), group 2(Gr2) and group 3(Gr3). (C) Baseline insulin concentration during gestation in group 1(Gr1), group 2(Gr2) and group 3(Gr3). (D) Insulin concentration 60 minutes after OST during gestation in group 1(Gr1), group 2(Gr2) and group 3(Gr3).

Fig.3. Cortisol concentration at 300-320 days of gestation, at the foaling day and postpartum in group 1(Gr1), group 2(Gr2) and group 3(Gr3).

Table 1. Descriptive values of mare's gestational length, weight, neonatal weight and height and the relation between maternal weight and foal birthweight in group 1 (Gr1), group 2 (Gr2) and group 3 (Gr3)

	Gestation length(days)	Mare Weight (Kg)	Neonatal weight (Kg)	Neonatal Height (cm)	M/N Relation (%)
GROUP 1	336,8 ± 3,3	355,4 ± 19,87 ^a	38,20 ± 1,46	87,86 ± 1,14	10,54 ^a
GROUP 2	334,3 ± 2,7	452,0 ± 24,65 ^b	41,75 ± 2,32	92,71 ± 0,84	9,25 ^b
GROUP 3	330,9 ± 1,6	523,9 ± 11,47 ^c	44,36 ± 1,95	92,00 ± 1,00	8,49 ^b

Results are shown as mean±SE. Different letters indicate statistical difference between groups. (P<0,05). M/N relation indicates maternal and newborn's weight relation, which is shown as percent.

Fig.1

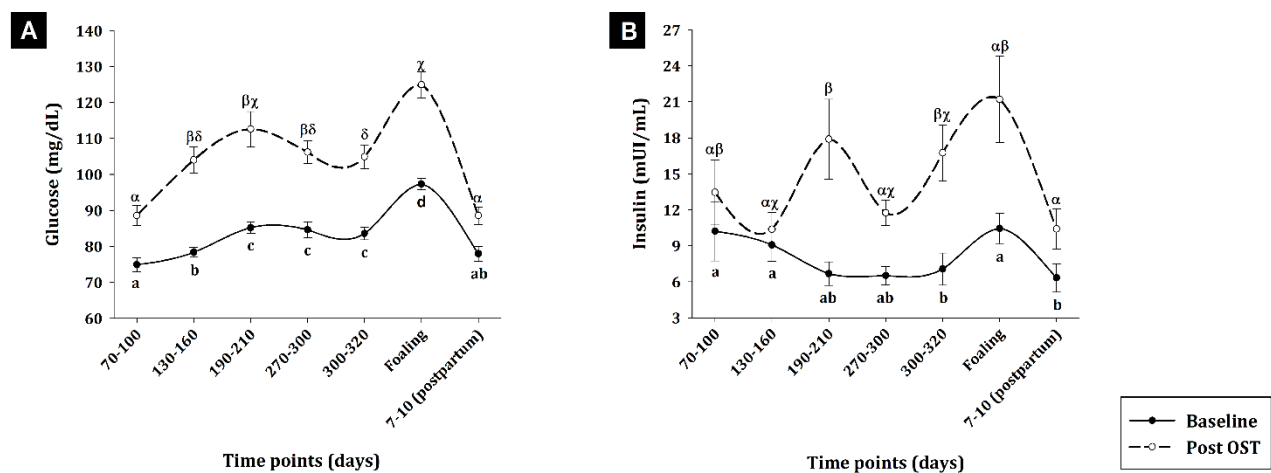


Fig.2

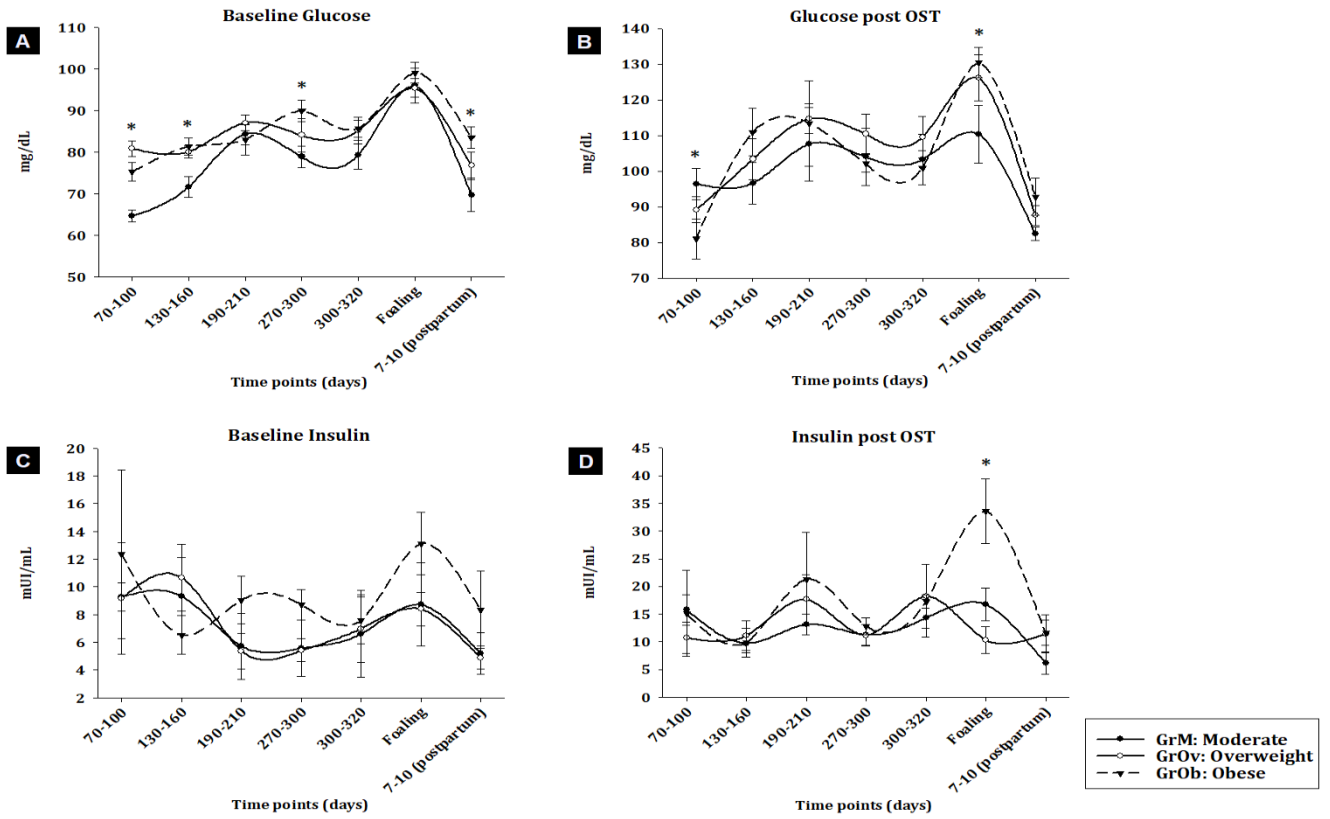
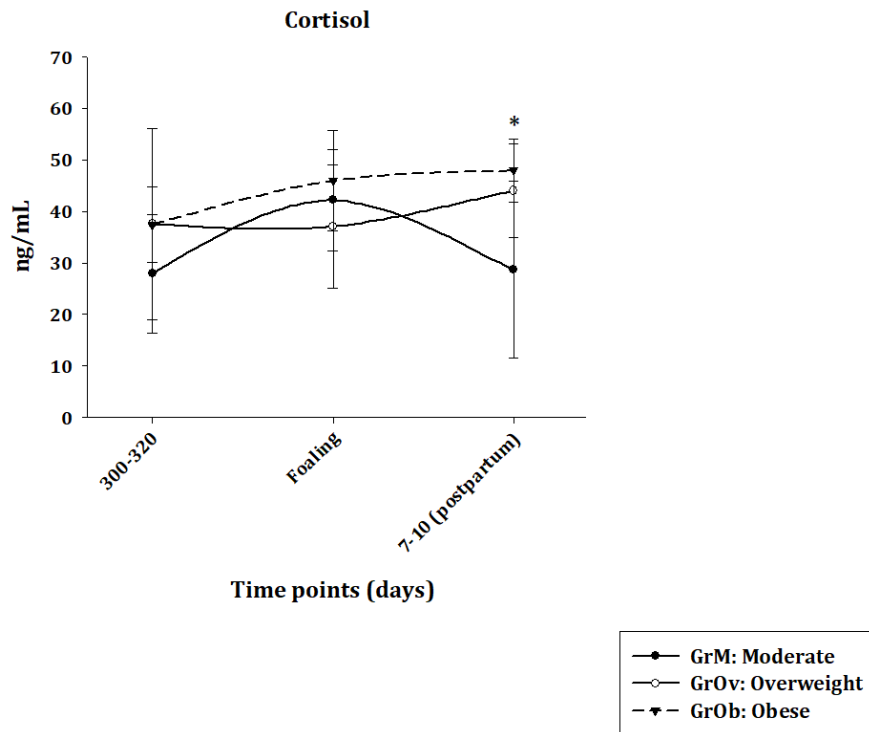


Fig.3



3 Considerações Finais

Éguas gestantes apresentaram variações nas concentrações de insulina e glicose no momento do parto. Durante o período médio da gestação, a taxa de remoção da glicose encontrava-se diminuída, o que está relacionado com a demanda de energia necessária para crescimento feto-placentário. Éguas obesas e acima do peso apresentaram maior resposta ao teste oral de glicose no momento do parto, e maior valor de cortisol no pós-parto. Não foi observado resistência à insulina na maior parte dos animais avaliados. Não foi encontrada nenhuma relação entre peso e altura do neonato com os valores de glicose e insulina materno, ou diferença entre peso e altura dos neonatos entre os diferentes grupos, no entanto, éguas obesas e com sobrepeso tiveram menor relação de peso materno com peso neonatal.

Referências

ARMITAGE, J.A., KHAN, I.Y., TAYLOR, P.D., NATHANIELSZ, P.W., POSTON, L. Developmental programming of the metabolic syndrome by maternal nutritional imbalance: how strong is the evidence from experimental models in mammals? *The Journal of Physiology*. v. 561, p.355-377, dez. 2004.

BASINSKA, K. ; MARYCZ, K. SMIESKEK, A. et al. The production and distribution of IL-6 and TNF- α in subcutaneous adipose tissue and their correlation with serum concentrations in Welsh ponies with equine metabolic syndrome. *Journal of Veterinary Science*. v.16, n.1, p.113-120, mar. 2015.

BRYDEN, W.L.; FOOTE, C. E.; CAWDELL-SMITH, A.J.; ANDERSON, S.T. Insulin dynamics during equine pregnancy: Possible relationship to osteochondrosis in foals. Austrália. Rural Industries Research and Development Corporation. No. 13/101, nov. 2013.

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.

BROWN-DOUGLAS C., HUNTHINGTON P., PAGAN J. Growth of horses. In: McKinnon A. O. et. al. Ed(s). *Equine Reproduction*. West Sussex: Wiley-Blackwell p. 280- 291, 2011.

CATALANO, P.M. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction*. v. 140, n. 3, p 365-371, set. 2010.

CATALANO, P. M.; PRESLEY, L.; MINIUM, J.; HAUGUEL-DE MOUZON, S. Fetuses of Obese Mothers Develop Insulin Resistance in Utero. *Diabetes care*, v. 32, n. 6, jun. 2009.

CARTER, R.A.; GEOR, R.J.; STANIAR, W.B.; CUBITT, T.A.; HARRIS, P.A. Apparent adiposity assessed by standardized scoring systems and morphometric measurements in horses and ponies. *The Veterinary Journal*. v. 179, n. 2, p. 204-210, fev. 2009.

CHAVATTE-PALMER P. Effects of Moderate Amounts of Barley in Late Pregnancy on Growth, Glucose Metabolism and Osteoarticular Status of Pre-Weaning Horses. *Plos One*, v. 11, n.12, 2015.

ERTELT, A.; BARTON, A.K.; SCHIMITZ, R.R.; GEHLEN, H. Metabolic syndrome: is equine disease comparable to what we know in humans? *Endocrine Connections*. v.3, n.3, set. 2014.

EL-MAATY, A.M.A., MOHAMED, A.H., ABU-AITA, N.A., ABO, A.M., MORGAN, H.M. Markers for predicting overweight or obesity of broodmares. *Journal of Equine Veterinary Science*. v. 56, p. 9-18, 2017.

FIRSHMAN, A. M.; VALBERG, S. J. Factors affecting clinical assessment of insulin sensitivity in horses. *Equine Veterinary Journal*. v.39, n.6, p.567-575, 2007.

FRANK, N. Equine Metabolic Syndrome. *Journal of Equine Veterinary Science*. v. 29, n.5, p. 259- 267, 2009.

FRANK, N. Equine Metabolic Syndrome. *Vet. Clin. Equine*, v. 27, p.73-92, 2011.

FRANK, N.; TADROS, E.M. Insulin Dysregulation. *Equine Veterinary Journal*. v. 46, p.103-112, 2013.

FORHEAD, A.J.; OUSEY, J.C.; ALLEN, W.R.; FOWDEN, A. L. Postnatal insulin secretion and sensitivity after manipulation of fetal growth by embryo transfer in the horse. *Journal of Endocrinology*. v.181, p.459-467, 2004.

FOWDEN, A.L.; COMLINE, R.S., SILVER, M. Insulin secretion and carbohydrate metabolism during pregnancy in the mare. *Equine Veterinary Journal*, v.16, p. 239-246, 1984.

FLISINSKA-BOJANOWKA, A.; GILL J.; GRZELKOW, K. Diurnal Changes in Cortisol Level, Neutrophil Number and Lysozyme Activity in Foals during the First 13 Weeks of Life and in their Lactating Mothers. *J. Vet. Med.*, v. 39, p. 641-647, 1992.

FOWDEN A. L., COMLINE R. S., SILVER M. Insulin secretion and carbohydrate metabolism during pregnancy in the mare. *Equine vet. J.*, v. 16, n.4, p.239-246, 1984.

GEORGE, L. A.; STANIAR, W. B.; TREIBER, K. H., HARRIS, P. A.; GEOR, R. J. Insulin sensitivity and glucose dynamics during pre-weaning foal development and in response to maternal diet composition. *Domestic Animal Endocrinology*, v. 37, p. 23-29, 2009.

GALANTINO-HOMER, H.L; ENGILES, J.B. Insulin resistance and laminitis in broodmares. *Journal of Equine Veterinary Science*. V. 33, n.10, p.844-846, 2013.

GEORGE, L.A.; STANIER, W.B., CUBITT, T.A., TREIBER, K.H., GEOR, R.J. et al. Evaluation of the effects of pregnancy on insulin sensitivity, insulin secretion, and glucose dynamics in Thoroughbred mares. *American Journal of Veterinary Research*. v.72, n.5, p.666-674, 2011.

GRAAF- ROELFSEMA, E. Glucose homeostasis and the enteroinsular axis in the horse: A possible role in equine metabolic syndrome. *The Veterinary Journal*, v.199, n.1, p.11-18, 2014.

HART, K.A.; WOCHLE, D.M.; NORTON, N.A.; MCFARLANE, D. WOOLDRIDGE, A.A.; FRANK, N. Effect of age, season, body condition and endocrine status on serum free cortisol fraction and insulin concentration in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.30, n.2, p.653-663, 2016.

HOFFMAN, R.M.; KRONFELD, D.S. COOPER, W.L.; HARRIS, P.A. Glucose clearance in grazing mares is affected by diet, pregnancy and lactation. *J. Anim. Sci.* v.81, p. 1764-1771, 2003.

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, n.1, p.45-56, 2004.

JOHNSON, P.J.; WIEDMEYER, C.E.; LACARRUBA, A.; GANJAM, V.K.; MESSER, N.T. Laminitis and the Equine Metabolic Syndrome. *Vet Clin North Am Equine Pract.*, v.26, n.2, p.239-255, ago. 2010.

JUNGHEIM, E.S.; SCHOELLER, E.L.; MARQUARD, K.L.; LOUDEN, E.D.; SCHAFFER, J.E.; MOLEY, K.H. Diet-induced obesity model: Abnormal oocytes and persistent growth abnormalities in the offspring. *Endocrinology*, v.151, n.8, p. 4039-3046.

KERSHAW, E.E.; FLIER, J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* v.89, n.6, p.2548-2556, 2004. DOI:

KRONFELD, D. S.; TREIBER, K. H.; GEOR, R. J. 2005. Comparison of nonspecific indications and quantitative methods for the assessment of insulin resistance in horses and ponies. *J Am Vet Med Assoc.* 226(5):712-9.

MARTIN, K.A.; MANI, M.V., MANI, A. New targets to treat obesity and the metabolic syndrome. *European Journal of Pharmacology*, v.763, p.64-74, set. 2015.

MARCILLA, M.; MUÑOZ, A.; SATUÉ, K. Longitudinal changes in serum catecholamines, dopamine, serotonin, ACTH and cortisol in pregnant Spanish mares. *Research in Veterinary Science.* v.115, p. 29–33, 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.

MORRESEY, P. R. 2012. Metabolic Syndrome in the Pregnant Mare. *AAEP PROCEEDINGS.* 58: 339-344.

NAGEL, C.; ERBER, R.; BERGMAIER, C.; WULF, M.; AURICH, J.; MOSTL, E.; AURICH. Cortisol and progesterin release, heart rate and heart rate variability in the pregnant and postpartum mare, fetus and newborns foal. *Theriogenology.* v.78, p. 759–767, 2012

OUSEY, J. C.; FOWDEN, A.L.; WILSHER, S.; ALLEN, W.R. The effects of maternal health and body condition on the endocrine responses of neonatal foals. *Equine Veterinary Journal.* v.40, n.7, p.673-679, 2008.

OKE, S. Metabolic Syndrome Dangerous for Pregnant Mares (AAEP 2012). 2013. Acesso online em: 26/03/2018. Disponível em: <http://www.thehorse.com/articles/31307/metabolic-syndrome-dangerous-forpregnant-mares-aaep-2012>.

PEUGNET, P.; ROBLES, M.; MENDOZA, L.; WIMEL, L.; DUBOIS, C.; DAHIREL, M.; GUILLAUME, D.; CAMOUS, S.; BERTHELOT, V.; TOQUET, M. P.; RICHARD, E.; SANDERSEN, C.; CHAFFAUX, S.; LEJEUNE, J. P.; TARRADE, A.; SERTEYN, D.; RALSTON, S. L. Insulin and Glucose regulation. *Vet Clin North Am Equine Pract.* v.18, n.2, p. 295-304, 2002.

PEUGNET, P.; ROBLES, M.; WIMEL, L.; TARRADE, A.; CHAVATE- PALMER, P. Management of the pregnant mare and long term consequences on the offspring. *Theriogenology*, v.86, p.99-109, 2016.

POWELL, A.; TECHTAHL, A.L.; WLUKA, A.E., . CICUTTINI, F.M. Obesity: a preventable risk factor for large joint osteoarthritis which may act through biomechanical factors. *British Journal of Sports Medicine*, v.39, p.4-5, 2005. DOI: 10.1136/bjism.2004.011841

RALSTON, S.L. Insulin and glucose regulation. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, v.18, n.2, p.295-304, 2002.

ROBLES, M., GAUTIER, C., MENDOZA L., PUGNET P., DUBOIS, C. DAHIREL M., LEJEUNE J.P., CAUDRON I., GUENON I., CAMOUS S., TARRADE A., WIMEL L., SERTEYN D., LELONG H.B., CHAVATE P.P. Maternal Nutrition during Pregnancy Affects Testicular and Bone Development, Glucose Metabolism and Response to Overnutrition in Weaned Horses Up to Two Years. *PLoS ONE*, Estados Unidos, v.12, n.1, 2017.

RÖDER, P.V.; WU, B.; LIU, Y.; HAN, W. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Experimental & Molecular Medicine*, v.48, mar. 2016.

SATUÉ, K; DOMINGO, R.; REDONDO, J. I. Relationship between progesterone, oestrone sulphate and cortisol and the components of renin angiotensin aldosterone system in Spanish purebred broodmares during pregnancy. *Theriogenology*. v. 76, p. 1404–1415, 2011.

SMITH, S.; MARR, C. M.; DUNNETT, C.; MENIZIES-GOW, N. J. The effect of mare obesity and endocrine function on foal birthweight in Thoroughbreds. *Equine Veterinary Journal*. v. 49, n.4, p.461-466, 2017.

SONG, X. 2014. Insulin resistance in pregnant mares: the influence of body condition. Thesis (Master of Philosophy). University of Queensland. Austrália. 85p.

STONEHAM, S. J. Assessing the newborn foal. p.1-11. In: PARADIS, M. R. *Equine Neonatal Medicine: A case-based approach*. Saunders Elsevier, Philadelphia. 2006.

SATTERFIELD, M.C.; COVERDALE, J.A.; WU, G. Review of Fetal Programming: Implications to Horse Health. *Proceedings of the Annual Convention of the AAEP*. Baltimore, v.56, p. 507-2014, 2010.

SHERLING, D.H.; PERAMAREDDI, P.; HENNEKENS, C.H. Metabolic Syndrome – Clinical and policy implications of the new silent killer. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. v.2, n.3, 2017.

SORENSEN, R.L.; BREIJE, T.C. Adaptation of Islets of Langerhans to Pregnancy: 3-Cell Growth, Enhanced Insulin Secretion and the Role of Lactogenic Hormones. *Hormone and Metabolic Research*. v.29, p.301-307, 1997.

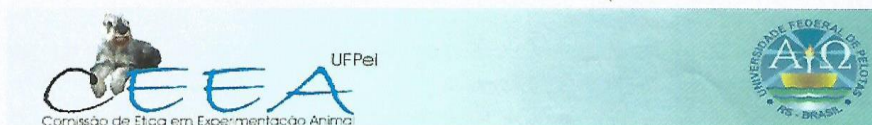
SZABLEWSKI, L. Glucose Homeostasis – Mechanism and Defects. In: RIGOBELLO, E. *Diabetes – Damages and Treatment*, p. 227-256. 2011. Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/diabetes-damages-and-treatments/glucose-homeostasis-mechanism-and-defects>.

TRIEBER, K. H. Glucose disposal and insulin sensitivity at rest and during exercise in trained horses adapted to different dietary energy sources and in association with laminitis in ponies. Dissertation (Doctor of Philosophy in Animal and Poultry Sciences). Virginia Polytechnic Institute and State University. Blacksburg. 269p., 2006.

Anexos

1ª página:

Anexo I - Documento da Comissão de Ética e Experimentação Animal



Pelotas, 13 de junho de 2016

Certificado

Certificamos que a proposta intitulada "**Avaliação de glicose e insulina em éguas prenhes com diferentes escores corporais e comparação com a morfometria do potro recém-nascido**", registrada com o nº23110.004579/2016-11, sob a responsabilidade de **Carlos Eduardo Wayne Nogueira** - que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) – encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e recebeu parecer **FAVORÁVEL** a sua execução pela Comissão de Ética em Experimentação Animal, em reunião de 06/06/2016.

Finalidade	(X) Pesquisa () Ensino
Vigência da autorização	01/07/2016 a 28/02/2017
Espécie/linhagem/raça	Equina/SRD e Crioula (20 éguas e 20 potros de cada)
Nº de animais	40
Idade	20 animais entre 6-20 anos e 20 animais entre 0-7 dias
Sexo	Machos e Fêmeas
Origem	Hospital de Clínicas Veterinário – UFPel e Propriedade particular da região de Pelotas/RS

Solicitamos, após tomar ciência do parecer, reenviar o processo à CEEA.

Salientamos também a necessidade deste projeto ser cadastrado junto ao *COBALTO* para posterior registro no *COCEPE* (código para cadastro nº **CEEA 4579-2016**).

M.V. Dra. Anelize de Oliveira Campello Felix

Presidente da CEEA

Ciente em: ____/____/2016

Assinatura do Professor Responsável: _____