



Revista
Técnico-Científica



OBESIDADE EM ÉGUAS DURANTE A GESTAÇÃO

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

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 identificados 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 laminitite (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.

SATTEFIELD 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 levam 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.; SYLVAINE, 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>.