



Resistência à insulina e metabolismo de glicose na gestação, um paralelo entre equinos e humanos

Insulin resistance and glucose metabolism in pregnancy, a parallel between equines and humans

Fernanda Jordão Affonso^a, Maria Augusta Alonso^a, Beatriz Alves Bringel^b, Douglas Robert Hazourd^c, Claudia Barbosa Fernandes^a

Department of Animal Reproduction^a, School of Veterinary Medicine and Animal Science, University of São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil.

Laboratório de Análises Clínicas BET Labs^b - Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Laboratório de Análises Clínicas BET Labs^c - Lexington, KY – EUA

Resumo

O metabolismo de glicose se adapta à gestação e lactação em várias espécies, incluindo os equinos. Essa adaptação envolve tanto o desenvolvimento progressivo fisiológico de resistência à insulina no tecido alvo, quanto o aumento na secreção de insulina pelas células β pancreáticas. A resistência a insulina, hiperinsulinemia e obesidade ou aumento da adiposidade regional são os três componentes principais da Síndrome Metabólica Equina. Ela pode levar à laminite, subfertilidade em éguas e garanhões, maior risco de distocias e aumento da chance de doenças ortopédicas e deformidades angulares em potros. Em humanos, as adaptações hematobioquímicas da gestação são conhecidas e os valores de referência em exames laboratoriais são diferentes entre mulheres gestantes e não gestantes. Em equinos ainda não existem estes valores para diagnóstico de resistência à insulina e/ou Diabetes Mellitus Gestacional em éguas prenhes. Desta forma, o objetivo desse trabalho é traçar um paralelo entre o descrito em mulheres gestantes e equinos.

Palavras-chave: *Equus caballus*, equinos, síndrome metabólica, laminite.

Abstract

Glucose metabolism adapts to gestation and lactation in several species, including horses. This adaptation involves the progressive physiological development of insulin resistance in target tissues and the increase in insulin secretion by pancreatic β cells. Insulin resistance and hyperinsulinemia together with obesity or increased regional adiposity are the three main components of Equine Metabolic Syndrome (EMS). EMS causes alterations in several systems of the body, leading to laminitis, fertility problems in mares and stallions, increased risk of dystocia and chance of orthopedic diseases and angular deformities in foals from affected mares. In humans, it is well known that due to the hematobiochemical adaptations of pregnancy, the reference values in laboratory tests are different between pregnant and non-pregnant women. Currently in equine, there are no reference values to diagnose insulin resistance and / or Gestational Diabetes Mellitus (GDM). Therefore, the objective of this review is to establish a parallel between what has been described in pregnant women and mares.

Keywords: *Equus caballus*, equine, metabolic syndrome, laminitis.

Introdução

Durante a gestação, a mãe deve suprir não só os seus requerimentos metabólicos, mas também os do feto em desenvolvimento. Esse desafio aos mecanismos homeostáticos maternos aumenta com a idade gestacional (Fowden et al., 1984).

Em humanos, são bem conhecidas as adaptações hematobioquímicas da gestação, os intervalos de referência em exames laboratoriais diferem entre mulheres gestantes e não gestantes. Veterinários devem encarar éguas prenhes e parturientes e estar cientes das alterações hematológicas e bioquímicas durante o parto, para evitar diagnósticos equivocados e tratamento incorreto (Mariella et al., 2014).

Estudos avaliaram parâmetros bioquímicos e hematológicos na gestação em éguas, determinando intervalos de referência (Aoki & Ishii, 2012; Satué & Montesinos, 2013; Mariella et al., 2014), como a glicose basal no último mês pré-parto (Aoki & Ishii, 2012) ou durante toda a gestação (Harvey et al.,

^aCorrespondência: Fernandescb@yahoo.com.br

Recebido: 18 de dezembro de 2018

Aceito: 08 de agosto de 2019



2005). No entanto, até o momento, não é possível diagnosticar resistência à insulina (RI) e Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), como ocorre em humanos.

A Síndrome Metabólica em equinos, descrita em 2002 tem como componentes obesidade ou aumento da adiposidade regional, hiperinsulinemia e RI, dislipidemia, inflamação sistêmica, alteração nas concentrações sanguíneas de adipocinas, hipertensão e associação com risco aumentado de laminite, fator que faz da Síndrome Metabólica Equina (SME) uma condição muito devastadora (Johnson, 2002; Wylie, 2013; Durham et al., 2019).

Com isso, o objetivo desse trabalho é traçar um paralelo do metabolismo de insulina e glicose durante a gestação na espécie humana, com equinos.

Insulina e Glicose

O metabolismo de glicose se adapta à gestação e lactação em várias espécies como humanos, animais de laboratório, ovinos, bovinos, suínos e equinos (Evans, 1971; Fowden et al., 1984; Leturque et al., 1987; Petterson et al., 1993; Bell, 1995; Boden, 1996; Pére et al., 2000).

Sabe-se que a gestação humana está associada com hiperinsulinemia e declínio progressivo de 60% em média na sensibilidade à insulina (Yilmaz et al., 2010), afetando os mecanismos regulatórios de glicose, suprimindo seu transporte intracelular, o que cria uma relativa deficiência energética intracelular e aumenta a glicemia. Além disto, também são suprimidos os mecanismos contra regulatórios que respondem à hipoglicemia, de modo que a habilidade do glucagon e norepinefrina e em menor grau, do cortisol, em responder a glicemia está atenuada. Isso parece ser o resultado da percepção prejudicada de insulina e glicose nas células alfa pancreáticas e estímulos parassimpáticos e simpatoadrenal deficientes (Johnson, 2008). Essa RI e a hiperinsulinemia fisiológicas, quando exacerbadas são consideradas potenciais causas de alta taxa de perda gestacional e vem sendo ligadas às anormalidades endócrinas e metabólicas em humanos (El-Dorf et al., 2016).

A gestação é uma condição potencialmente diabetogênica (Yilmaz et al., 2010), pela RI progressiva, que aumenta os riscos de complicação perinatal e desenvolvimento materno subsequente da diabetes mellitus não insulino-dependente (Hoffman et al., 2003). A DMG ocorre em 1–8% em humanos, sendo uma intolerância à glicose reconhecida pela primeira vez durante a gestação (Vejrazkova et al., 2014). Mulheres com manifestação precoce de DMG (na primeira metade da gestação), obesas e diabéticas e as que precisam de insulina para o controle da glicemia representam um subgrupo de alto risco, com incidência aumentada de complicações obstétricas, DMG em gestações subsequentes e desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2 (Vejrazkova et al., 2014).

Progesterona e corticosteroides que estão elevados na gestação e aumentam ao longo do segundo e terceiro trimestres, contribuem para a sensibilidade à insulina reduzida, dando início a um círculo vicioso, onde a RI leva a hiperinsulinemia, que induz a produção de andrógenos e hiperandrogenemia que, promove RI periférica (Yilmaz et al., 2010; Vejrazkova et al., 2014).

A DMG em curto prazo resulta em complicações neonatais como hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiperbilirrubinemia e policitemia em humanos e são provavelmente resultado de hiperinsulinemia, hipoxemia e prematuridade do feto no momento do parto. A longo prazo, alta incidência de obesidade na infância e adolescência, intolerância à glicose ou Diabetes Mellitus são observados, maior risco de disfunção metabólica na infância, criando o potencial de um ciclo vicioso de obesidade e RI resultando em obesidade e disfunção metabólica na geração futura (Catalano, 2010; Morresey, 2012).

Por volta dos 270 dias de gestação nas éguas, a sensibilidade das células pancreáticas à glicose aumentada e resulta em hiperinsulinemia (Fowden et al., 1984), permitindo que requerimentos fetais e maternos sejam supridos sem induzir hipoglicemia. Após esse período, o feto ganha aproximadamente 45% do peso final e tem uma alta demanda de glicose. A captação uterina de glicose pela unidade fetoplacentária remove 75% dessa perda da circulação materna (Morresey, 2013) e é dependente exclusivamente do gradiente de concentração entre as circulações materna e fetal através da placenta (Simmons et al., 1979), não aumentando a captação de glicose pelo feto durante a gestação (Morresey, 2013). O útero gravídico remove a insulina da circulação materna a uma taxa significativa similar à remoção pelos tecidos periféricos na ausência da gestação, isso contribui para os requerimentos corpóreos de insulina durante a gestação (Fowden et al., 1984; Johnson et al., 2009).

A RI materna, em associação com a remoção uterina de insulina, constitui um equilíbrio tênue entre os requerimentos nutricionais fetais e maternos durante o último trimestre da gestação,



representando um estresse diabetogênico para a égua. Portanto, quando consideramos o papel da desregulação da glicose e RI na patogênese da laminite, entendemos que ela pode ser causada ou agravada por fatores associados à gestação (Johnson et al., 2009).

Evans, em 1971, foi o primeiro a avaliar no último mês de gestação as concentrações de glicose basal, que não diferiram em comparação a éguas não gestantes. Entretanto importantes alterações no metabolismo de carboidrato e função das células β pancreáticas durante a gestação, incluindo hiperinsulinemia no terço final (entre os dias 150 e 270), foram encontradas (Fowden et al., 1984). Enquanto Hoffman et al. (2003) e George et al. (2011) observaram adaptação metabólica refletida pela sensibilidade à insulina reduzida e maiores respostas glicêmicas e insulinêmicas à glicose oral em terço final, em comparação com lactação inicial e não gestação.

Esses trabalhos trazem importantes descobertas sobre o metabolismo de insulina e glicose na gestação equina, no entanto: Em que momento da gestação iniciam essas adaptações? Existe relação dessas alterações com outros marcadores hormonais ou inflamatórios e quais seriam os parâmetros para que se possa detectar? As modificações observadas são fisiológicas ou existe o desenvolvimento da DMG em éguas, como em mulheres?

Obesidade e Adiposidade Regional

A obesidade em cavalos é definida usando um sistema de escore de condição corporal (ECC) padronizado por Henneke et al. (1983), avaliando descritores anatômicos graduados, e uma pontuação subjetiva de 1 a 9 (magro a obeso), sendo considerados obesos animais com $ECC \geq 7$ (Henneke et al., 1983).

A incidência de obesidade na população equina pode ser maior do que 50% (Coverdale et al., 2015) e está associada com risco de laminite, sensibilidade à insulina reduzida, atividades metabólica e reprodutiva alteradas (Carter et al., 2009a; Burns et al., 2010).

Em cavalos e pôneis existe correlação positiva entre ECC, espessura de gordura subcutânea, concentração plasmática de leptina, expressão gênica de citocinas inflamatórias e resistência periférica à insulina, assim como correlação negativa com a concentração plasmática de adiponectina (Burns et al., 2010; Araújo e Oliveira, 2018).

Em humanos, o ganho de peso durante a gestação aumenta o risco de intolerância à glicose (Yachi et al., 2011) e a mensuração da obesidade central no início pode ser um método para prever o início da DMG. A profundidade do tecido adiposo visceral em gestação inicial foi associada com RI nesse período e com a intolerância à glicose na gestação tardia (de Souza et al., 2014).

Em éguas, a normalização do peso e dos níveis de insulina devem ser feitos antes do acasalamento, para evitar RI associada à gestação predispondo o desenvolvimento da laminite. Também deve ser evitada alimentação rica em amido e associar com exercício durante a gestação (Galantino-Homer & Engiles, 2012).

Sabe-se que a obesidade está associada com metainflamação (inflamação subclínica crônica), caracterizada por aumento de citocinas circulantes e infiltração de células do sistema imune inato nos tecidos periféricos sensíveis à insulina, com RI mediada pelas citocinas pró inflamatórias como interleucina- 1β (IL- 1β) e fator de necrose tumoral α (TNF α). Esse estado inflamatório se estende à placenta causando implicações negativas na função placentária e desenvolvimento fetal (Segovia et al., 2015).

Leptina e Citocinas Inflamatórias

O tecido adiposo, maior órgão endócrino do corpo, secreta grande variedade de moléculas imunomoduladoras (adipocinas), importantes na regulação da fisiologia vascular, imunológica e metabólica, como a leptina, resistina, angiotensinogênio, adiponectina, TNF α e muitas interleucinas (IL-6 e IL-10, por exemplo) (Chaldakov et al., 2003; Geor & Frank, 2009).

As concentrações séricas e placentárias de resistina, leptina e TNF α aumentam com o desenvolvimento da gestação, em contraste com os níveis de adiponectina, o que reduz a sensibilidade à insulina nos estágios avançados da gestação (Zavalza-Gómez et al., 2008; Morresey, 2012). Altas concentrações de lipídeos e citocinas, como o TNF α diminuem a sensibilidade à insulina por indução de falha pós-receptor (GLUT4), uma vez que a insulina se torna incapaz de mobilizar seus receptores do citoplasma para a membrana celular. O TNF α suprime a transcrição de adiponectina (sensibilizador à insulina), sugerindo seu envolvimento na DMG (Catalano, 2010; Galantino-Homer & Engiles, 2012;



Vejrazkova et al., 2014).

Estudo recente descreveu o comportamento de citocinas como a leptina durante a gestação normal em equinos (Smith et al., 2017) enquanto LeBlanc (2010) demonstrou a expressão de citocinas inflamatórias em tecidos fetais durante a placentite induzida. No entanto, pouco se sabe sobre a dinâmica da produção de citocinas inflamatórias durante a gestação, apesar da conhecida relação delas com a RI e SME em animais não gestantes (de Laat et al., 2014).

A leptina é uma adipocina que regula saciedade, metabolismo e gasto energético (Segovia et al., 2015), produzida e secretada pelo tecido adiposo em níveis proporcionais à condição corporal, sendo sua secreção estimulada pela insulina e inversamente relacionada com a sensibilidade à insulina em cavalos obesos. Hiperleptinemia em éguas está associada com hiperinsulinemia, hiperglicemia e resposta insulínica exagerada à glicose. Além da insulina, sua secreção é afetada por outros hormônios incluindo hormônio do crescimento (GH), glicocorticoides, epinefrina, prolactina e hormônios da tireoide (Cartmill et al., 2003; Carter et al., 2009b; Burns et al., 2010). A leptina e seus receptores já foram encontrados em tecidos placentários de humanos, roedores e animais de produção, sugerindo que a placenta seja responsável em grande parte pelo aumento nas concentrações de leptina antes do parto (Fradinho et al., 2014). Suas concentrações estão aumentadas durante a gestação humana e os picos são encontrados entre 22 e 27 semanas de gestação coincidindo com o pico de acúmulo de gordura materna (Yilmaz et al., 2010; El-Dorf et al., 2016). Em éguas, concentrações mais altas foram encontradas nas últimas semanas de gestação, diminuindo após o parto (Heidler et al., 2003; Romagnoli et al., 2007; Berg et al., 2007; Fradinho et al., 2014).

Em humanos, alguns estudos sugerem a avaliação dos níveis sanguíneos de insulina e leptina como fatores prognósticos para a manutenção da gestação por mais de 20 semanas em mulheres que apresentam perda da gestação idiopática recorrente (El-Dorf et al., 2016). Além disso, mães obesas com leptina elevada, apresentam fetos resistentes à insulina *in utero*, mais pesados ao nascimento e com maior concentração de leptina no cordão umbilical (Segovia et al., 2015).

Efeito da insulina e glicose maternas no desenvolvimento fetal intrauterino

O feto equino torna-se maduro durante a gestação mais tardia, sendo menos capaz de realizar os processos de desaminação e gliconeogênese em comparação com outros animais de produção (Coverdale et al., 2015), ficando altamente dependente dos níveis sanguíneos maternos de nutrientes como a glicose e da sua transferência placentária. A captação umbilical e consumo uteroplacentário de glicose são altos, sendo então provavelmente mais suscetível aos efeitos adversos da alteração nutricional materna, particularmente na gestação tardia (Coverdale et al., 2015).

O ambiente materno exerce uma ação sobre o genótipo fetal, contribuindo ativamente para as características pós natais do potro como altura, peso, conformação corporal, resposta imune, metabolismo energético, *status* osteoarticular e funções tireoideanas, adrenais e cardiovasculares (Fernandes et al., 2014; Peugnet et al., 2016). Qualquer condição que afete o estado metabólico ou endócrino da égua pode influenciar a circulação uterina, afetando o ambiente fetal (Bucca, 2006; Coverdale et al., 2015).

Alterações no fenótipo dos potros causadas por fatores ambientais, incluindo nutrição, durante períodos críticos do desenvolvimento inicial são definidas como programação de desenvolvimento e podem levar à anormalidades no animal adulto (Coverdale et al., 2015).

Alguns estudos indicam que quando a nutrição materna é alterada via suplementação com concentrado, maiores concentrações de insulina são necessárias para manter concentrações sanguíneas normais de glicose na égua, podendo ocasionar em reprogramação metabólica do potro (George et al., 2009; Robles et al., 2017). Alguns autores ainda sugerem que a condição “*easy keeper*” (animais obesos e/ou difíceis de perder peso) pode resultar dessa programação metabólica intrauterina (Satterfield et al., 2010). Essas alterações epigenéticas afetam a performance de descendentes e podem ser passadas para a próxima geração, podendo impactar no desempenho de futuros atletas (Coverdale et al., 2015).

Considerações finais

O conhecimento sobre RI em éguas gestantes, o possível efeito em seus potros e metabolismo da insulina e glicose ainda são reduzidos, quando comparado a humanos. Desta forma, a determinação de valores de referência durante a gestação é fundamental para permitir diagnóstico e tratamento de alterações com incremento na qualidade de vida de égua e potro.



Agradecimentos

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001 e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP - Projeto 2017/05425-0).

Referências

- Aoki T, Ishii M.** Hematological and biochemical profiles in peripartum mares and neonatal foals (Heavy Draft Horse). *J Equine Vet Sci*, v.32, n.3, p.170–176, 2012.
- Araújo JM, Oliveira RA.** A influência da nutrição e a atuação da leptina e kisspeptina no ciclo reprodutivo da égua. *Rev Bras Reprod Anim*, v.42, p.9-14, 2018.
- Bell AW.** Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation. *J Anim Sci*, v.73, p.2804–2819, 1995.
- Berg EL, McNamara DL, Keisler DH.** Endocrine profiles of periparturient mares and their foals. *J Anim Sci*, v.85, p.1660–1668, 2007.
- Boden G.** Fuel metabolism in pregnancy and in gestational diabetes mellitus. *Diabetes in Pregnancy*, v. 23, n.1, p.1–10, 1996.
- Bucca S.** Diagnosis of the compromised equine pregnancy. *Vet Clin N Am Equine Pract*, v.22, n.3, p.749–761, 2006.
- Burns TA, Geor RJ, Mudge MC, McCutcheon LJ, Hinchcliff KW, Belknap JK.** Proinflammatory cytokine and chemokine gene expression profiles in subcutaneous and visceral adipose tissue depots of insulin - resistant and insulin - sensitive light breed horses. *J Vet Intern Med*, v.24, p.932–939, 2010.
- Carter RA, Geor RJSWB, Cubitt TA, Harris PA.** Apparent adiposity assessed by standardised scoring systems and morphometric measurements in horses and ponies. *Vet J*, v.179, n.2, p. 204–210, 2009a.
- Carter RA, Treiber KH, Geor RJ, Douglass L, Harris PA.** Prediction of incipient pasture-associated laminitis from hyperinsulinaemia, hyperleptinaemia and generalised and localised obesity in a cohort of ponies. *Equine Vet J*, v.41, n.2, p.171–8, 2009b.
- Cartmill J, JR T, WA S, LR G, Huff N.** Endocrine responses in mares and geldings with high body condition scores grouped by high vs. low resting leptin concentrations. *Am Soc Anim Scie*, v.81, p.2311–2321, 2003.
- Catalano PM.** Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction*, v.140, n.3, p.365–371, 2010.
- Chaldakov GN, Stankulov IS, Hristova M, Ghenev PI.** Adipobiology of disease: adipokines and adipokine-targeted pharmacology. *Curr Pharm Des*, v.9, n.12, p.1023–1031, 2003.
- Coverdale JA, Hammer CJ, Walter KW.** HORSE SPECIES SYMPOSIUM: Nutritional programming and the impact on mare and foal performance. *J Anim Sci*, v.93, p.3261–3267, 2015.
- De Laat MA, Clement CK, McGowan CM, Sillence MN, Pollitt CC, Lacombe VA.** Toll-like receptor and pro-inflammatory cytokine expression during prolonged hyperinsulinaemia in horses: Implications for laminitis. *Vet Immunol Immunop*, v.157, n.1–2, p.78–86, 2014.
- De Souza LR, Kogan E, Berger H, Alves JG, Lebovic G, Retnakaran R, Maguire JL, Ray JG.** Abdominal adiposity and insulin resistance in early pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*, v.36, n.11, p. 969–975, 2014.
- Durham AE, Frank N, McGowan CM, Menzies-Gow NJ, Roelfsema E, Vervuert I, Feige K, Fey K.** ECEIM consensus statement on equine metabolic syndrome. *J Vet Intern Med*, v.33, p.335–349, 2019.
- El-Dorf AAE, Ossman AME, El-Halwagy AES, Borg HM, Abd-Elbar ES.** Use of serum leptin and insulin hormones levels as predictors of pregnancy outcome in pregnant women with history of recurrent early pregnancy loss. *Middle East Fertil Soc J*, v.21, n.1, p.36–40, 2016.
- Evans J W.** Effect of fasting, gestation, lactation and exercise on glucose turnover in horses. *J Anim Sci*, v.33, n.5, p.1001–1004, 1971.
- Fernandes CB, Meirelles MG, Guimaraes CF, Nichi M, Affonso FJ, Fonte JS, Onoe E, Alonso MA.** Which paternal, maternal and placental parameters influence foal size and vitality? *J Equine Vet Sci*, v.34, n.1, p.225–227, 2014.
- Fowden AL, Comline RS, Silver M.** Insulin secretion and carbohydrate metabolism during pregnancy in the mare. *Equine Vet J*, v.16, n.4, p.239–46, 1984.
- Fradinho MJ, Correia MJ, Grácio V, Bliedernicht M, Farrim A, Mateus L, Martin-Rosset W, Bessa RJB, Caldeira RM, Ferreira-Dias G.** Effects of body condition and leptin on the reproductive



- performance of Lusitano mares on extensive systems. *Theriogenology*, v.81, n.9, p.1214–22, 2014.
- Galantino-Homer HL, Engiles JB.** Insulin resistance and laminitis in broodmares. *J Equine Vet Sci*, v.32, n.10, p.680–688, 2012.
- Geor R, Frank N.** Metabolic syndrome-From human organ disease to laminar failure in equids. *Vet Immunol Immunop*, v.129, n.3–4, p.151–4, 2009.
- George LA, Staniar WB, Treiber KH, Harris PA, Geor RJ.** Insulin sensitivity and glucose dynamics during pre-weaning foal development and in response to maternal diet composition. *Domest Anim Endocrinol*, v.37, n.1, p.23–29, 2009.
- George LA, Staniar WB, Cubitt TA, Treiber KH, Harris PA, Geor RJ.** Evaluation of the effects of pregnancy on insulin sensitivity, insulin secretion, and glucose dynamics in Thoroughbred mares. *Am J Vet Res*, v.72, n.5, p.666–674, 2011.
- Harvey JW, Pate MG, Kivipalto J, Asquith RL.** Clinical biochemistry of pregnant and nursing mares. *Vet Clin Pathol*, v.34, n.3, p.248–254, 2005.
- Heidler B, Parvizi N, Sauerwein H, Bruckmaier RM.** Effects of lactation on metabolic and reproductive hormones in Lipizzaner mares. *Domest Anim Endocrinol*, v.25, p.47–59, 2003.
- Henneke DR, Polter GD, Kreider JL, Yeates BF.** Relationship between condition score, physical measurements and body fat percentage in mares. *Equine Vet J*, v.15, n.4, p.371–376, 1983.
- Hoffman RM, Kronfeld DS, Cooper WL, Harris P.** a. Glucose clearance in grazing mares is affected by diet, pregnancy, and lactation. *J Anim Sci*, v.81, n.7, p.1764–1771, 2003.
- Johnson PJ.** The equine metabolic syndrome Peripheral Cushing ' s syndrome. *Vet Clin N Am Equine Pract*, v.18, p.271–293, 2002.
- Johnson CA.** Glucose homeostasis during canine pregnancy: Insulin resistance, ketosis, and hypoglycemia. *Theriogenology*, v.70, n.9, p.1418–1423, 2008.
- Johnson PJ, Messer IV NT, Ganjam S K, Wiedmeyer CE.** Pregnancy-associated laminitis in mares. *J Equine Vet Sci*, v.29, n.1, p.42–46, 2009.
- Leblanc M M.** Ascending placentitis in the mare: An update. *Reprod DomestAnim*, v.45, Suppl 2, p.28–34, 2010.
- Leturque AS, Huguel PF, Girard J.** Glucose metabolism in pregnancy. *Biol Neonate*, v.51, p.64–69, 1987.
- Mariella J, Pirrone A, Gentilini F, Castagnetti C.** Hematologic and biochemical profiles in Standardbred mares during peripartum. *Theriogenology*, v.81, n. 4, p.526–534, 2014.
- Morresey P.** Metabolic syndrome in the pregnant mare. *AAEP Proceedings*, v.58, p.339–344, 2012.
- Morresey PR.** Metabolic diseases - do we really know if they affect reproduction? In: *Proceedings of the Society for Theriogenology 2013. Annual Conference, Anais...Clinical Theriogenology*, 2013.
- Père MC, Etienne M, Dourmad JY.** Adaptations of glucose metabolism in multiparous sows: Effects of pregnancy and feeding level. *J Anim Sci*, v.78, p.2933–2941, 2000.
- Petterson JA, Dunshea FR, Ehrhardt RA, Bell AW.** Pregnancy and undernutrition alter glucose metabolic responses to insulin in sheep. *J Nutr*, v.124, p.1286–1295, 1993
- Peugnet P, Robles M, Wimmel L, Tarrade A, Chavatte-Palmer P.** Management of the pregnant mare and long-term consequences on the offspring. *Theriogenology*, v.86, n.1, p.99–109, 2016.
- Robles M, Gautier C, Mendoza L, Peugnet P, Dubois C, Dahirel M, Lejeune JP, Caudron I, Guenon I, Camous S, Tarrade A, Wimmel L, Serteyn D, Bouraima-Lelong H, Chavatte-Palmer 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*, v.12, n.1, p.1–21, 2017.
- Romagnoli U, Macchi E, Romano G, Motta M, Accornero P, Baratta M.** Leptin concentration in plasma and in milk during the interpartum period in the mare. *Anim Prod Sci*, v.97, n.1–2, p.180–185, 2007.
- Satterfield MC, Coverdale Ja, WU G.** Review of fetal programming: Implication to horse health. *Proceedings of the Annual Convention of the AAEP*, v.56, p.207–214, 2010.
- Satué K, Montesinos P.** Plasma biochemistry in pregnant Spanish purebred broodmares. *Comp Clin Pathol*, v.22, n.1, p.113–117, 2013.
- Segovia SA, Vickers MH, Zhang XD, Gray C, Reynolds CM.** Maternal supplementation with conjugated linoleic acid in the setting of diet-induced obesity normalises the inflammatory phenotype in mothers and reverses metabolic dysfunction and impaired insulin sensitivity in offspring. *J Nutr Biochem*, v.26, n.12, p.1448–1457, 2015.
- Simmons M, Battaglia F, Meschia G.** Placental transfer of glucose. *J Dev Physiol*, v.1, p.227–243, 1979.



Smith S, Marr CM, Dunnett C, Menzies-Gow NJ. The effect of mare obesity and endocrine function on foal birthweight in Thoroughbreds. *Equine Vet J*, v.49, n.4, p.461–466, 2017.

Vejrazkova D, Vcelak J, Vankova M, Lukasova P, Bradnova O, Halkova T, Kancheva R, Bendlova B. Steroids and insulin resistance in pregnancy. *J Steroid Biochem*, v.139, p.122–129, 2014.

Wylie CE. Equine laminitis: What is all the hype about hyperinsulinaemic laminitis? *Vet J*, v.196, n.2, p.139–140, 2013.

Yachi Y, Tanaka Y, Anasako Y, Nishibata I, Saito K, Sone H. Contribution of first trimester fasting plasma insulin levels to the incidence of glucose intolerance in later pregnancy: Tanaka women's clinic study. *Diabetes Res Clin Pr*, v.92, n.2, p.293–298, 2011.

Yilmaz O, Kucuk M, Ilgin A, Dagdelen M. Assessment of insulin sensitivity/resistance and their relations with leptin concentrations and anthropometric measures in a pregnant population with and without gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Complicat*, v.24, n.2, p.109–114, 2010.

Zavalza-Gómez AB, Anaya-Prado R, Rincón-Sánchez AR, Mora-Martínez JM. Adipokines and insulin resistance during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pr*, v.80, n.1, p. 8–15, 2008.
