



**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO**

**Colegio de Ciencias de la Salud**

**ESTUDIO DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN CABALLOS DE  
PURA RAZA ESPAÑOLA Y MESTIZOS EN 6 CRIADEROS DEL  
ECUADOR**

**FRANCISCO SEBASTIÁN CUADRADO BORJA**

**Cristina Saltos, MV., Directora de Tesis**

Tesis de grado presentada como requisito para la  
obtención del título de Médico Veterinario

Quito, noviembre de 2013

**Universidad San Francisco de Quito**

**Colegio de Ciencias de la Salud**

**HOJA DE APROBACIÓN DE TESIS**

**ESTUDIO DE LA RESISTENCIA A LA INSULLINA EN CABALLOS DE PURA  
RAZA ESPAÑOLA Y MESTIZOS EN 6 CRIADEROS DEL ECUADOR**

**FRANCISCO SEBASTIÁN CUADRADO BORJA**

Cristina Saltos Jaramillo, M.V.  
Director de la Tesis

---

Mary Bernal, M.V.  
Miembro del Comité de Tesis

---

Luz María Granados, M.V, M.Sc.  
Miembro del Comité de Tesis

---

Lenin Vinueza, DMVZ, M.Sc.  
Biometrista  
Miembro del Comité de Tesis

---

Luis Donoso, DMVZ, M.Sc.  
Decano de la Escuela de Medicina Veterinaria

---

Quito, noviembre de 2013

## © DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído la Política de Propiedad Intelectual de la Universidad San Francisco de Quito y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo de investigación quedan sujetos a lo dispuesto en la Política.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo de investigación en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma: \_\_\_\_\_

Nombre: Francisco Sebastián Cuadrado Borja

C. I.: 0604061267

Fecha: Quito, noviembre de 2013

## **DEDICATORIA**

**A mi madre**

**"Un caballo triunfa cuando se le ha enseñado el camino  
para ello" (Müsseler)**

## **AGRADECIMIENTOS**

A la UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO por permitirme la oportunidad de estudiar y ser un profesional. A los profesores que durante toda mi carrera han aportado con conocimiento y experiencias. Una mención especial a dos profesores de una capacidad extraordinaria para enseñar y aportar en el criterio personal al Dr. Lenin Vinueza por sus consejos, su enseñanza y más que todo por su amistad y Luz María Granados que desde el inicio me forjó como una persona responsable y le admiro por su capacidad de motivar a las personas a ser las mejores.

## RESUMEN

**Antecedentes:** El síndrome metabólico equino consta de obesidad e insulino resistencia. Los caballos afectados se los denomina "fáciles de mantener" debido a que al parecer requieren poco alimento para mantener una condición de sobrepeso u obesidad (7-9/9). En ciertos criaderos de Ecuador existen caballos obesos, permitiendo sospechar de insulino resistencia.

**Hipótesis:** Existe insulino resistencia en caballos Pura Raza Española obesos y mestizos en 6 criaderos del Ecuador.

**Objetivos:** Determinar si es que existe resistencia a insulina en los animales obesos. Medir la fuerza de asociación de variables que se sospecha son factores de riesgo como son raza y cantidad de ejercicio físico. Contrastar la obesidad con variables como edad y género.

**Metodología:** Se utilizan 14 caballos obesos Pura Raza Española y un mestizo; 10 españoles y 10 mestizos de condición corporal moderada (5-6/9). En los grupos hay machos castrados y hembras. Los caballos recibieron el test combinado de glucosa e insulina (glucosa, 150 mg/kg; insulina, 0,1 U/kg), y se evaluó los niveles de glucosa en 60 minutos. Se analizó las curvas de glucosa en el tiempo. Se utilizó riesgo relativo con su significancia estadística por medio de chi cuadrado.

**Resultados:** No se detectó insulino resistencia en los caballos obesos. Existe asociación a la falta de ejercicio como predisponente a la obesidad (10%). Existe mayor riesgo de obesidad en caballos españoles. La edad no afecta, pero el género puede perturbar la curva de glucosa. Los resultados no son significativos.

**Conclusiones:** En el estudio la obesidad por exceso de pastoreo, no es un factor de riesgo para la insulino resistencia. La ausencia de ejercicio físico regular y el sobrepastoreo (24hrs/d) son factores de riesgo para la obesidad equina.

**Palabras claves:** resistencia a insulina, obesidad, insulina, glucosa, ejercicio, adipocinas.

## ABSTRACT

**Background:** Equine metabolic syndrome consists in obesity and insulin resistance. Affected horses are called "easy keepers" because they appear to require less feed to maintain a condition of being overweight or obese (7-9/9). In Ecuador there are some breeders with obese horses, allowing suspect insulin resistance.

**Hypothesis:** There exist insulin resistance in obese Spanish purebred horse and half-breed horses in 6 farms of Ecuador.

**Objectives:** To determine if it exists insulin resistance in the animals of the study. Measure the strength of association of the variables that are suspected risk factors such as breed and physical exercise. Compare obesity with variables as age and gender.

**Methodology:** 14 obese Purebred Spanish horses and one obese half-breed horse are used. 10 Spanish horses and 10 half-breed horses with moderate body condition score are used. In the groups there are mares and geldings. All horses received the combined glucose and insulin test (glucose, 150 mg/kg, insulin 0.1 U/kg) and glucose levels assessed in 60 minutes. Analyzed glucose curves over time. Relative risk was used with statistical significance by chi square.

**Results:** Insulin resistance was not detected in obese horses. A relationship to lack of exercise as predisposing to obesity (10%). There is an increased risk of obesity in Spanish purebred horses. Age does not affect, but the genre can perturb the glucose curve. The results are not significant.

**Conclusions:** In this study obesity through overgrazing is not a risk factor for insulin resistance. The lack of regular exercise and overgrazing (24 hrs / d) are risk factors for equine obesity.

**Keywords:** insulin resistance, obesity, insulin, glucose, exercise, adipokines.

## TABLA DE CONTENIDOS

Resumen .....	7
Abstract.....	8
TABLA DE CONTENIDOS .....	9
LISTA DE FIGURAS .....	10
LISTA DE TABLAS .....	11
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>12</b>
Antecedentes y Justificación.....	13
Identificación del problema. ....	14
Hipótesis. ....	15
Objetivo general.....	15
Objetivos específicos. ....	15
<b>REVISIÓN DE LITERATURA</b> .....	<b>16</b>
Selección genética.....	16
Hormona insulina.....	17
Síntesis de la insulina. ....	17
Secreción de insulina.....	18
Receptor y señalización de la insulina .....	18
Funciones metabólicas de la insulina.....	20
Insulino resistencia. ....	22
¿Qué es insulino resistencia?.....	22
Componente evolutivo. ....	22
Patofisiología de insulino resistencia.....	23
Epidemiología. ....	24
Factores de riesgo. ....	25
Obesidad.....	25
Tejido adiposo.....	26
Alimentación e insulino resistencia.....	27

Consecuencias fisiológicas. ....	27
Adipocinas.....	27
Inflamación.....	28
Cortisol.....	29
<b>METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN</b> .....	30
Diseño experimental .....	30
Metodología de la Investigación.....	31
<b>ANÁLISIS DE DATOS</b> .....	34
Resultados.....	34
Discusión. ....	38
<b>CONCLUSIONES</b> .....	45
Alcance y limitaciones.....	47
Recomendaciones .....	47
Programa de pérdida de peso .....	47
<b>REFERENCIAS</b> .....	51
<b>ANEXOS N.1:</b> Fichas de recopilación de información. ....	58
<b>ANEXOS N.2:</b> Cuadro de condición corporal de caballos con obesidad.....	59

## LISTA DE FIGURAS

Ilustración 1: Estructura de la insulina con sus respectivas cadenas.....	18
Ilustración 2: Estructura del receptor de insulina. ....	19
Ilustración 3: Principales objetivos anatómicos de la insulina. ....	21
Ilustración 4: Caballo con condición corporal de 8 (obeso).....	28
Ilustración 5: Enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 .....	29
Ilustración 6: Curva de la glucosa a lo largo del tiempo .....	31
Ilustración 7: Curva promedio de glucosa de 14 caballos obesos Pura Raza Española. ....	34

Ilustración 8: Curva de glucosa de un caballo mestizo obeso. ....	35
Ilustración 9: Curva promedio de glucosa de 10 caballos Pura Raza Española de condición corporal moderada. ....	35
Ilustración 10: Curva promedio de glucosa de 10 caballos mestizos de condición corporal moderada. ....	36
Ilustración 11: Se indica la curva de glucosa de los caballos obesos del estudio (n:15), agrupados por edades.....	37
Ilustración 12: Se indica la curva de glucosa de los caballos obesos, agrupados por género ...	38

## **LISTA DE TABLAS**

Tabla 1: Patrón de tabla 2x2 para agrupar en base al factor de riesgo ejercicio. ....	33
Tabla 2: Patrón de tabla 2x2 para agrupar en base al factor de riesgo, la raza española.....	33
Tabla 3: Tabla de contingencia con el factor de riesgo ejercicio. ....	36
Tabla 4: Tabla de contingencia con el factor de riesgo la raza española.....	37

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome Metabólico Equino (SME) fue definido por primera vez en la Medicina Veterinaria en el año 2002, cuando Johnson reconoció el síndrome en caballos y ponies. Los signos característicos son obesidad, resistencia a la insulina y laminitis (Johnson, 2002). Los caballos afectados con el síndrome metabólico se los denomina "fáciles de mantener" debido a que al parecer requieren menos alimento para mantener una elevada condición corporal. Esta condición inherente de los caballos parece estar determinada genéticamente (Frank *et al.*, 2010). Se ha diagnosticado insulino resistencia en varias razas como son Morgan, Paso Fino y Ponies (Frank *et al.*, 2010). La resistencia a la insulina se define como el fracaso de los tejidos a responder adecuadamente a la insulina (Frank, 2006). En los caballos (como en los seres humanos) la resistencia a la insulina se asocia con obesidad (Reaven, 2004) teniendo efectos adversos como son la intolerancia al ejercicio (Kearns<sup>a</sup> *et al.*, 2002), ineficiencia en la termorregulación (Cymbaluk y Christison, 1990), anormal desempeño reproductivo (Fitzgerald *et al.*, 2003) y el desarrollo de lipomas mesentéricos (Garcia-Seco *et al.*, 2005). Además se incluye intolerancia a la glucosa, la disfunción endotelial, el aumento de factores pro coagulantes y aumento de la expresión de los marcadores inflamatorios (Reaven, 2004). Los posibles mecanismos responsables de la insulino resistencia podrían ser la reducción en la densidad de los receptores de insulina en la superficie de la célula, mal funcionamiento de los receptores de insulina, defectos en las vías de señalización interna y la interferencia con la translocación de GLUT4 (Frank, 2006).

En el Ecuador existe insuficiente información escrita, sin embargo varios Médicos Veterinarios especialistas en caballos han observado signos de obesidad (II. N.4); por lo cual se sospecha que exista resistencia a la insulina en los equinos. En consecuencia, en este trabajo

se someterá a un grupo de caballos Pura Raza Española y mestizos a un test combinado de glucosa e insulina (CGIT) y posteriormente se realizarán las mediciones de glucosa a intervalos de tiempo (0,5,30,45,60). Hay un especial interés por conocer si la raza de caballos Pura Raza Española tiene resistencia a la insulina por los costos de manejo que implican, mencionándose así la sobrealimentación, y tomando en cuenta sus posibles consecuencias metabólicas.

### **Antecedentes y Justificación.**

La condición de obesidad en caballos se ha reportado a manera de comentarios personales por Médicos Veterinarios de Equinos en el Ecuador, lo cual en base a la información científica es un factor de riesgo para la resistencia a la insulina (Frank, 2006). La resistencia a insulina en los caballos es una reducción en la sensibilidad de esta hormona sobre todo a nivel de los depósitos grasos, del músculo y de las células del hígado (Geor, 2008). Se ha estudiado que en caballos de pastoreo y en aquellos que realizan poca actividad física, tienden a tener insulino resistencia (Poewell *et al.*, 2002). En la práctica profesional los médicos veterinarios han observado cierta frecuencia en la presentación de obesidad en caballos, lo que podría hacer sospechar que estos equinos tienen resistencia a insulina. Además, en los caballos de Pura Raza Española la selección de líneas genéticas ha propagado rasgos indeseables (Gómez *et al.*, 2012); por ejemplo la obesidad.

La relevancia de esta investigación tiene varios puntos de vista en los cuales se destaca que en Ecuador no existe información científica que determine la condición de resistencia a insulina en caballos. Por tanto se intenta demostrar la presencia o ausencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Además en el estudio también se establecerá si es que en realidad son factores de riesgo para la obesidad; la ausencia de ejercicio físico o la Pura Raza

Española. Asimismo, los resultados obtenidos beneficiarán a los propietarios de los criaderos donde se realiza el estudio; ya que se tendrá una noción sobre el estado metabólico del caballo y esto permitirá la implementación de mejoras o medidas preventivas en sus prácticas de manejo alimenticio y de manejo del ejercicio físico.

Desde el punto de vista Médico Veterinario, es importante conocer si está presente la resistencia a la insulina en los caballos obesos Pura Raza Española, ya que en muchos equinos podría pasar desapercibida porque no se realiza un diagnóstico adecuado. Además, en varios caballos positivos a la condición puede desencadenarse otro trastorno más complicado de tratar como es la laminitis (Geor, 2008). El estudio presentará una nueva perspectiva a los Médicos Veterinarios de caballos, sobre la condición corporal en los equinos y sus posibles consecuencias metabólicas.

### **Identificación del problema.**

Se ha establecido que la insulino resistencia se relaciona con obesidad (Vick *et al.*, 2007). Un gran número de los casos de obesidad están asociados con un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético (Geor, 2010); sin embargo, en este estudio todos los caballos evaluados están a pastoreo. Lo que genera un punto de discusión y el afán por descubrir la causa de la obesidad.

Existen reportes de resistencia a insulina en ponies y caballos de las razas morgan, paso fino y árabes (Frank *et al.*, 2006). Sin embargo en caballos españoles no hay mención al respecto. No obstante es notorio observar que dentro de un grupo de caballos, los Pura Raza Española tienden a tener una mayor condición corporal en contraste con los mestizos o de otras razas. El problema central es el desconocimiento que existe por parte de propietarios

sobre los riesgos que conlleva tener animales sobre alimentados o con ausencia de actividad física. Por tal razón, ¿es posible que en nuestro país exista resistencia a la insulina en los caballos obesos?

### **Hipótesis.**

H1: Existe insulino resistencia en caballos obesos Pura Raza Española y mestizos en un estudio de 6 criaderos del Ecuador.

### **Objetivo general.**

Investigar si existe la presencia de la condición de resistencia a insulina en caballos obesos de Pura Raza Española y mestizos de 6 criaderos del Ecuador.

### **Objetivos específicos.**

1. Investigar sobre la curva de glucosa en el tiempo (Il. N.6), por medio de un glucómetro manual de uso humano (Precision Xtra, Medisense); a través de su medición en una muestra de 35 caballos, ubicados en 6 criaderos distribuidos en las provincias de Imbabura, Pichincha y Chimborazo.
2. Determinar si es que existe la condición de resistencia a insulina en los animales del estudio, analizando las curvas de glucosa.
3. Se va a medir la fuerza de asociación de las variables que se sospecha son factores de riesgo como son la raza y el ejercicio físico. Esto se realiza por medio del análisis de riesgo relativo y su significancia estadística a través de chi cuadrado.
4. Se va analizar si dentro del grupo de los caballos obesos, hay diferencias en las curvas de glucosa en relación a variables como edad y género.

## REVISIÓN DE LITERATURA

### Selección genética.

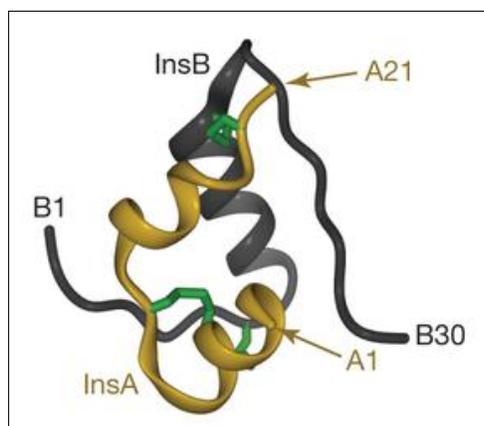
La domesticación del caballo durante miles de años ha establecido la aparición de nuevas razas merced a la selección de determinadas cualidades atléticas, físicas y/o de comportamiento. (Gómez *et al.*, 2012) Por tal razón no se debe sorprender de que existan rasgos indeseables y una clara predisposición racial. El caballo de Pura Raza Española (andaluz) es considerada la más antigua raza de caballos en la Península Ibérica (Aparicio, 1944). Su importancia se debe a que está implicado en la formación de otras razas de caballos como el Lusitano, el Lippizan y presentan progenies de caballos nativos americanos (Valera *et al.*, 2005). En el libro de orígenes de los caballos españoles, se menciona que la única estirpe reconocida es la Cartuja (Valera *et al.*, 2005). Esta estirpe está formada por un pequeño número de individuos descendiente de aquellos criados por órdenes religiosas desde el siglo XV (Valera *et al.*, 1998). Los criadores utilizan preferentemente los individuos cartujos para la reproducción, probablemente limitando la variabilidad genética disponible en la raza. Durante el período 1937-1970 el 73,4% de los sementales usados para la reproducción eran cartujos y el 79% de animales inscritos en el libro genealógico durante este período fueron hijos de sementales cartujanos (Valera *et al.*, 2005). Por ello, como en otras especies animales, también en el caballo la selección de líneas genéticas para conservar y mejorar estos atributos deseables ha propagado coincidentemente otros rasgos o taras indeseables (Gómez *et al.*, 2012 ). Además, durante la década de 1960 la frecuencia de aparición de los individuos que muestran un trastorno recesivo llamado cuello roto "lop neck" (excesivo cuello que interfiere con la flexibilidad) indujo a los criadores para limitar la endogamia (inbreeding) (Sanz, 1992).

## **Hormona insulina.**

### **Síntesis de la insulina.**

La insulina es una proteína que consta de dos cadenas denominadas A (21 aminoácidos) y B (30 aminoácidos) unidas por puentes disulfuro (II. N.1)(Cunningham, 2009). La biosíntesis de la insulina se inicia en el retículo endoplásmico rugoso de la célula  $\beta$  pancreática, donde se sintetiza un precursor denominado pre-proinsulina, que consta de una cadena única de 110 amino-ácidos (Lorenzo *et al.*, 2008). Inmediatamente después se transforma en proinsulina donde ya existen puentes disulfuro entre las cadenas A y B de la insulina (Lorenzo *et al.*, 2008; Cunningham, 2009). En el procesamiento incluye la eliminación de una secuencia señal de 24-amino-ácido, y el embalaje se lo realiza en el aparato de Golgi, donde su almacenamiento se genera como gránulos inmaduros secretores de proinsulina (Eliasson *et al.*, 2008). Aquí inicia la conversión a insulina, es en este nivel donde actúan endopeptidasas dependientes de calcio denominadas PC2 y PC3. La PC2 rompe selectivamente la unión de la cadena A con el péptido C, mientras que la PC3 actúa en la ruptura de la cadena B (Lorenzo *et al.*, 2008).

La conversión final a la insulina biológicamente activa y péptido-C o conector, se produce dentro de los gránulos secretores (Just *et al.*, 2008). La insulina madura se puede almacenar durante varios días dentro de un gránulo secretor antes de la liberación, como alternativa, la insulina puede ser degradada a través de una vía lisosomal que implica la destrucción de todo el gránulo (Just *et al.*, 2008).



**Ilustración 1:** Estructura de la insulina con sus respectivas cadenas. A partir de Menting *et al.*, 2013.

### **Secreción de insulina.**

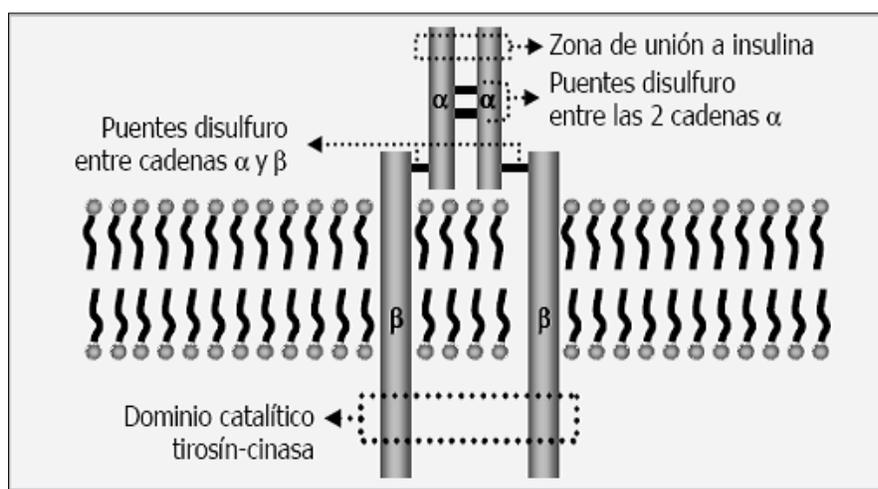
La secreción de insulina es una respuesta bifásica clásica; la primera fase de la secreción es un inicio de corta duración (aproximadamente de 3 a 4 minutos), seguida de una segunda fase que es mucho más lenta para desarrollarse, pero se mantiene durante un período más largo (Just *et al.*, 2008). Varios estudios recientes destacan la biología molecular de la liberación de insulina, un proceso que se rige por una compleja red de señalización que une la glucosa plasmática en las células  $\beta$  y la posterior liberación de insulina (Schmidt y Hickey, 2009).

Además, es importante tener en cuenta que existe una fuerte interacción entre los macro nutrientes dietéticos en la inducción de la secreción de insulina; la secreción de insulina postprandial es una compleja interacción de las señales de los nutrientes y el sistema neuroendocrino que influye en las células  $\beta$  (Eliasson *et al.*, 2008).

### **Receptor y señalización de la insulina**

El receptor de insulina es un heterotetrámero, que comprende dos subunidades  $\alpha$  y dos subunidades  $\beta$  (Schmidt y Hickey, 2009). Es un miembro del receptor de la superfamilia

tirosina quinasa (De Meyts<sup>b</sup>, 2008). El receptor maduro es un tetrámero transmembrana compuesto por dos subunidades  $\alpha$  extracelulares que contienen el dominio de unión al ligando, y dos subunidades  $\beta$  transmembrana, que contienen la actividad de tirosin quinasa que se encargan de la fosforilación de las secuencias (II. N.2) (De Meyts<sup>a</sup>, 2004). La unión de la insulina induce la activación de la tirosin quinasa de las subunidades  $\beta$ , siendo el resultado una auto-fosforilación de cada subunidad  $\beta$  (Hubbard y Miller, 2007).



**Ilustración 2:** Estructura del receptor de insulina. A partir de Olimpo y Sierra 2005.

A nivel celular, la insulina promueve su acción mediante la unión a su receptor específico, con la activación de una cascada de eventos de señalización intracelular (Geor, 2008). La glucosa no atraviesa la membrana plasmática de forma directa excepto en algunos tejidos como el cerebro, el hígado, los hematíes y los leucocitos; puesto que todos ellos deben tener acceso continuo a energía (Cunningham, 2009). En el músculo esquelético, esta cascada de eventos dan como resultado en el reclutamiento de la proteína de transporte de glucosa GLUT-4 a la superficie de la célula, facilitando de este modo la captación de glucosa (Saltiel y Kahn, 2001). En un sentido amplio, la vía de transducción de las señales lleva a un crecimiento celular (diferenciación) y la activación de la transcripción de los genes regulados

por la insulina; mientras que el fosfatidilinositol-3 (PI3) y la vía de señalización de la quinasa corriente abajo, activan acontecimientos que conducen a transporte de glucosa, síntesis de proteínas, síntesis de glucógeno, la producción de óxido nítrico y anti-apoptosis (De Meyts<sup>b</sup>, 2008).

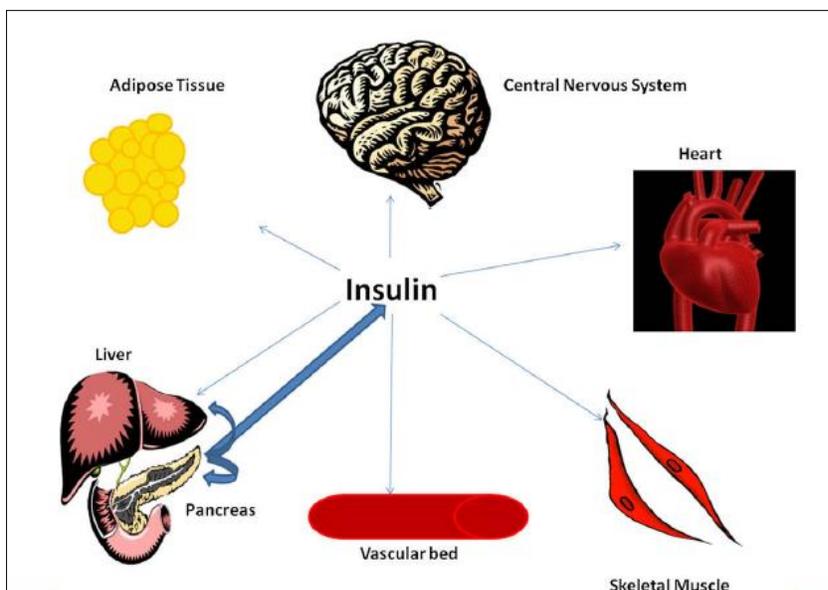
### **Funciones metabólicas de la insulina.**

La insulina actúa en las vías metabólicas de los hidratos de carbono, lípidos y proteínas (Cunningham, 2009). El efecto final de las acciones de la insulina es reducir las concentraciones sanguíneas de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos y promover la conversión intracelular de estos compuestos a sus formas de almacenamiento, es decir glucógeno, triglicéridos, y proteínas respectivamente (Cunningham, 2009). Las acciones metabólicas de la insulina mantienen la homeostasis de la glucosa en el cuerpo y promueven su utilización eficiente (Geor, 2008). En un estado de salud normal, la hiperglucemia provoca la liberación de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas, que conduce a la supresión de producción de glucosa hepática y a la estimulación de la captación y utilización de glucosa en el músculo esquelético y el tejido adiposo (Ganong, 2001).

En cuanto a la homeostasis de la glucosa el hígado, el tejido adiposo y el músculo (II. N3) son los actores principales. Mientras que el hígado mantiene los niveles de glucosa entre las comidas mediante la producción de glucosa a través de la glucogenólisis y la gluconeogénesis; el tejido adiposo y el músculo ocupan la glucosa después de las comidas (Byung-Cheol y Jongsoon, 2013).

La insulina estimula la captación de glucosa en el músculo esquelético y adipocitos y la síntesis de glucógeno en el músculo y el hígado, con una inhibición simultánea de la

gluconeogénesis en el hígado para ayudar con la regulación de la homeostasis de la glucosa (Geor, 2008).



**Ilustración 3:** Principales objetivos anatómicos de la insulina. La insulina también actúa sobre los riñones, músculo liso, los intestinos y las células inmunes. Citado de Schmidt y Hickey, 2009.

Además del metabolismo de los carbohidratos, la insulina participa en una amplia gama de procesos fisiológicos, incluyendo la estimulación de la síntesis de ácidos grasos y de triglicéridos en el hígado y el tejido adiposo, la mejora del anabolismo de proteínas, el crecimiento y la supervivencia celular, regulación de la función endotelial vascular y efectos anti-inflamatorios (Hansen *et al.*, 2003; Wilcox, 2005).

Además la insulina, promueve la producción de glucógeno en el hígado, el tejido adiposo y el músculo esquelético mediante un incremento de la actividad de la glucógeno sintetasa junto con un descenso de la actividad de la glucógeno fosforilasa (Cunningham, 2009). En el tejido adiposo, la insulina promueve la síntesis de triglicéridos. Facilita el uso intracelular de glucosa lo que conlleva al aumento de niveles de precursores de ácidos grasos como son la acetil-coenzima A. Además, promueve el movimiento de ácidos grasos hacia el

tejido adiposo. Finalmente la insulina disminuye la lipólisis en este tejido (Cunningham, 2009).

Definitivamente, la señalización de insulina incide sobre el metabolismo de los tres macro nutrientes dietéticos (carbohidratos, proteínas y lípidos), así como que influyen en la función de las células beta pancreáticas, el apetito, la homeostasis el agua y electrolitos, metabolismo de las lipoproteínas, y el tono vascular (Pollak *et al.*, 2004).

### **Insulino resistencia.**

#### **¿Qué es insulino resistencia?**

Resistencia a la insulina se define generalmente como disminución de la sensibilidad o la capacidad de respuesta a la insulina mediada por la eliminación de la glucosa o la inhibición de la producción de glucosa hepática (Kahn, 1978). También se precisa como un estado fisiológico en el que las concentraciones normales de insulina producen una respuesta menor que la biológica normal (Kahn, 1978), y que se observa comúnmente en caballos obesos (Frank, 2006; Vick *et al.*, 2007). Un estado de intolerancia a la glucosa implica que bien los tejidos periféricos (músculo esquelético y tejido adiposo) o tejidos centrales (hígado) son relativamente insensibles a la acción de insulina (refractarios la insulina), o que la cantidad de insulina liberada por células  $\beta$  pancreáticas como respuesta a hiperglucemia se ve disminuida (o ambos) (Laakso, 2001).

#### **Componente evolutivo.**

Es importante conocer que la acumulación de tejido adiposo es la preparación para un período biológicamente anticipado de temporada de dureza del medio ambiente (Lyon *et al.*, 2003). La resistencia a la insulina, producida por el tejido adiposo endocrino derivada de señales, que representa un componente clave de esta supervivencia. Al mismo tiempo,

productos pro inflamatorios derivados del tejido adiposo como son las citoquinas actúan para cebar los mecanismos de defensa del cuerpo poniendo en marcha un estado de mayor vigilancia inmune que contribuyen aún más a la capacidad del individuo para sobrevivir al endurecimiento del medio ambiente (Lyon *et al.*, 2003).

### **Patofisiología de insulino resistencia.**

Johnson (2002) menciona que los mecanismos de resistencia a la insulina no se entienden completamente, pero se sospecha de factores genéticos, gestacionales y medioambientales; sin embargo, los estudios recientes sugieren que se desarrolla como consecuencia de la inflamación en el tejido adiposo e hígado, además de la acumulación de subproductos de la sobrecarga nutricional (por ejemplo, diacilglicerol, ceramidas) en los tejidos sensibles a la insulina, tales como el músculo esquelético (Muo y Newgard, 2008). A medida que aumenta la afluencia de ácidos grasos y metabolitos intracelulares de los lípidos, tales como diacilglicerol, ácido graso de coenzima A y ceramidas acumuladas; se va generando un aumento de la fosforilación de la serina/treonina sitios sobre sustratos del receptor de insulina 1 y 2, que reduce la actividad de la fosfatidilinositol 3-quinasa (Shulman, 2000). La interrupción de esta vía de señalización de la insulina da como resultado insulino resistencia.

La inhibición crónica de la acción de la insulina conlleva a una elevación persistente en plasma de la glucosa y un incremento en la producción de triglicéridos (Johnson, 2002). Acumulación excesiva de grasa (obesidad) conduce a elevados niveles circulantes de ácidos grasos libres que causan resistencia a la insulina en el músculo esquelético y el hígado (Boden, 1997). El GLUT 4 es la expresión génica de la insulina en el tejido muscular y puede ser inhibida por resistencia a la insulina debido a ácidos grasos libres (Long y Pekala, 1996).

Waller y colegas (2010), demostraron que la translocación de GLUT4 a la superficie celular se redujo significativamente en el músculo esquelético de los caballos resistentes a la insulina, a pesar de la abundancia normal de las proteínas de transportes.

### **Epidemiología.**

Los propietarios de los caballos obesos se refieren constantemente a sus caballos como "fáciles de mantener" porque al parecer requieren menos calorías que la mayoría de los caballos, para mantener una condición corporal normal (Frank *et al*, 2010). Se ha sugerido que algunos caballos tienen una predisposición genética a la obesidad ya que tienen una adaptación para la supervivencia en forrajes de mala calidad (Johnson, 2002). Según esta teoría, el consumo de alimentos concentrados o de pastoreo en pastos ricos en energía podrían promover la obesidad en caballos susceptibles (Frank *et al*, 2010).

En caballos, la aparición de un estado de resistencia a la insulina ha sido asociado con el abuso de dietas ricas en azúcares simples (raciones de concentrados a base de cereales ricos en almidón) y con el desarrollo de la obesidad (Gómez *et al.*, 2012). Precisamente muchos de estos factores concurren en el caballo de Pura Raza Española debido a la tendencia de buscar una conformación masiva y a los hábitos de manejo a los que es sometido, como el de intentar disminuir su ciclo de producción, la carencia de ejercicio físico regular y la alimentación con dietas híper-carbohidratadas, conllevan a la aparición de sobrepeso u obesidad (Gómez *et al.*, 2012). Además cuando se alimenta a los caballos jóvenes en crecimiento, las raciones con un alto índice glucémico conducen a un estado refractario a la insulina, y se asocian con un mayor riesgo de desarrollo de osteocondrosis (Ralston, 1996; Pagan *et al.*, 2001).

## **Factores de riesgo.**

### **Obesidad.**

La obesidad puede definirse como la acumulación excesiva de tejido adiposo en el cuerpo (Geor, 2008). De acuerdo con el sistema de puntuación de la condición corporal (BCS) desarrollado por Henneke y colaboradores (1983) caballos o ponis en una escala mayor de 8 (gordo) o 9 (extremadamente gordo) se pueden definir como obesos, y los caballos con una condición corporal de 7 son animales considerados con exceso de peso, pero no obesos (Geor, 2008). Los estudios en seres humanos y modelos animales han demostrado que la obesidad induce un estado inflamatorio crónico, y esta inflamación juega un papel importante en la patogénesis de la resistencia a la insulina (Muoio y Newgard, 2008). Además que el enlace entre el insulino resistencia y obesidad se puede deber a que las adipocinas inducen "down regulation" de las vías de señalización de la insulina y/o la acumulación intracelular de lípidos en los tejidos sensibles a la insulina, tales como músculo esquelético, un proceso denominado lipotoxicidad (Slawik y Vidal-Puig, 2006)

El aumento de la adiposidad y la insulino resistencia se asocian en animales y seres humanos, y se han propuesto varios mecanismos para explicar este hallazgo, incluyendo la acumulación intracelular de lípidos, la producción de mediadores inflamatorios por los tejidos adiposos, y alteración de la secreción de adipocinas por los tejidos adiposos (Frank, 2011).

También existen pruebas de que la obesidad es más difícil de revertir en los animales obesos (8-9/9). En un estudio de ponis Shetland obesos, fue necesario disminuir la cantidad de alimento a 35% del requerimiento de energía de mantenimiento para lograr una pérdida de peso equivalente al 1% del peso corporal por semana lo cual es ideal (Van Weyenberg *et al.*, 2008).

### **Tejido adiposo.**

El tejido adiposo en la obesidad actúa como un órgano endocrino que regula la producción de diversas hormonas y citoquinas (Ouchi *et al.*, 2011); entre las que se incluyen leptina, adiponectina, resistina, y citoquinas tales como factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL-6) (Byung-Cheol y Jongsoon, 2013). La inflamación inducida por la obesidad se asemeja a la inflamación en la inmunidad clásica de muchas maneras, pero también difiere de esta última debido a que es una inflamación leve que produce niveles mucho más bajos de citoquinas circulantes (Byung-Cheol y Jongsoon, 2013). Varios estudios mostraron que cuando los adipocitos se trataron con factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), su señalización de insulina fue afectada, principalmente debido a los cambios en la transcripción de las moléculas de señalización de la insulina, en particular el receptor de insulina (IRS-1) y Glut4 (Stephens y Pekala 1992; Stephens *et al.*, 1997). En seres humanos se ha encontrado que personas obesas sensibles a la insulina tienen menor músculo esquelético y lípidos hepáticos en comparación a los individuos obesos resistentes a la insulina (Stefan *et al.*, 2008).

Como los tejidos adiposos alcanzan su capacidad máxima para el almacenamiento, la absorción de lípidos por otros tejidos aumenta (Frank, 2011). Justamente así se genera una deposición ectópica (principalmente subcutánea) de lípidos, que se atribuye a la incapacidad del tejido adiposo para almacenar el exceso de energía debido a la reducción de la diferenciación y/o de la capacidad de remodelación (Kalupahana *et al.*, 2012). Del mismo modo, la adiposidad regional en caballos, especialmente el tejido adiposo depositado en mayor medida a lo largo de la cresta del cuello, ha sugerido que se asocia con un estado metabólico alterado; incluyendo la resistencia a la insulina y un mayor riesgo de laminitis (Johnson, 2002; Treiber y Kronfeld, 2006).

### **Alimentación e insulino resistencia.**

La glucosa ingerida se puede oxidar o almacenar en forma de glucógeno o bien en menor medida se almacena en forma de grasa (a través de la lipogénesis de novo) (Savage *et al.*, 2007). La dieta es otro factor que modifica la sensibilidad a la insulina. Los estudios en caballos sanos han demostrado que la adaptación crónica de alimentos dulces ricos en hidratos de carbono no estructurales (almidones y azúcares) se traduce en disminución de la sensibilidad a la insulina (Hoffman *et al.*, 2003). De hecho, se ha informado que la hiperinsulinemia experimental puede inducir laminitis en caballos sanos normoglucémicos, no obesos (Asplin *et al.*, 2007). Pastos comunes del Ecuador como son ryegrass y trébol contienen altos contenidos de fructános y almidones, que alteran la función adecuada de la insulina (Kronfeld *et al.*, 2006; Longland y Byrd, 2006). Es por esto que la atención a la calidad/cantidad de alimentos y a la actividad física adecuada, es esencial para la salud de los caballos (Schmidt y Hickey, 2009).

### **Consecuencias fisiológicas.**

#### **Adipocinas.**

Los estudios realizados en algunas especies dan como resultado que en la obesidad se liberan adipocinas por parte de los adipocitos en situaciones de stress (Lyon y Hsueh, 2003). Hay un aumento en la cantidad de adipocinas asociado con la obesidad y estas señales pueden causar resistencia a la insulina (Lyon y Hsueh, 2003). El tejido adiposo es hormonalmente activo y produce adipocinas y adipocitocinas (Rasouli y Kern, 2008). En un estudio se detectaron las concentraciones de leptina más altas en los caballos y ponis resistentes a la

insulina (Frank *et al.*, 2006; Kearns<sup>b</sup> *et al.*, 2006). Hiperleptinemia se ha asociado con la obesidad, (Kearns<sup>b</sup> *et al.*, 2006) pero los caballos con scores corporal más delgados también se ven afectados (Frank, 2011).

### **Inflamación.**

Vick y colegas (2007), proporcionaron evidencia de inflamación sistémica en caballos obesos mediante la detección de aumento de la expresión de factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) e interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) dentro de la sangre. Sin embargo, no se detectaron diferencias en la expresión de citocinas pro inflamatorias en el tejido adiposo cuando se compararon caballos insulino resistentes con animales de control (Burns *et al.*, 2010). En el mismo estudio de Burns y colaboradores (2010) se reveló que hay mayor expresión de mRNA (RNA mensajero) de interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) e interleucina 6 (IL-6) en el tejido adiposo del ligamento nugal, en comparación con epiplón, depósitos grasos en la base de la cola y retroperitoneales, lo que apoya las afirmaciones de que el cuello encrestado es un importante característica fenotípica de insulino resistencia (Frank *et al.*, 2006; Carter *et al.*, 2009).

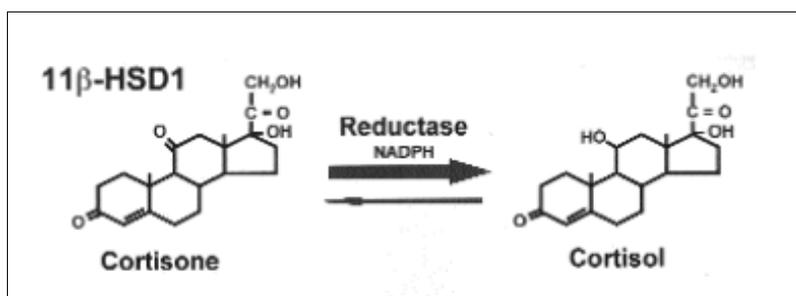


**Ilustración 4:** Caballo con condición corporal de 8 (obeso).

Por lo tanto, la inflamación inducida por la obesidad puede ser un tipo diferente de inflamación, es decir, es el resultado de la sobrealimentación y el estrés, vías que impulsan una homeostasis metabólica anormal (Byung-Cheol y Jongsoon, 2013).

### **Cortisol.**

La obesidad abdominal también puede estar conectado con la insulino resistencia a través de la producción de cortisol; alteraciones en los tejidos adiposos viscerales, desencadenan el aumento de la actividad de la enzima 11  $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 (11 $\beta$ HSD1)(II. N.5)(Johnson, 2002). Sólo un estudio publicado describe la medición de 11 $\beta$ HSD1; donde se menciona que algunos caballos con síndrome metabólico equino tuvieron mayor actividad de esta enzima en el tejido adiposo subcutáneo (Schott *et al.*, 2005).



**Ilustración 5:** Esta enzima funciona como una reductasa dependiente de NADPH (convierte de cortisona inactiva a cortisol activo) y también como deshidrogenasa (convirtiendo de cortisol a cortisona). A partir de Espíndola y Kater, 2007).

Los preadipocitos en el tejido adiposo son convertidos en adipocitos bajo la influencia de los corticosteroides, y estas células producen 11  $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 (11 $\beta$ HSD1), que amplifica la acción glucocorticoide local (Frank, 2011).

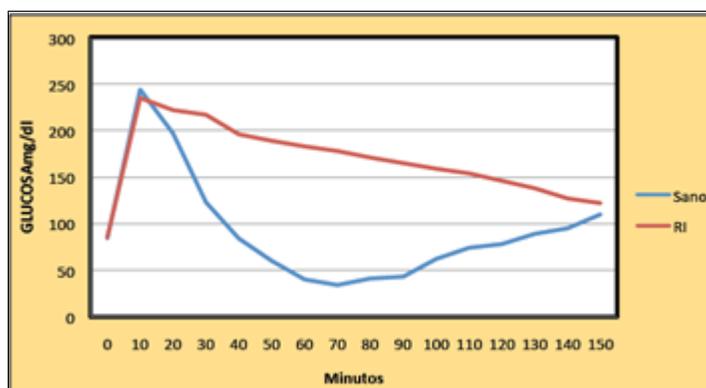
## METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

### Diseño experimental.

En la presente tesis se utilizaron 35 equinos que se localizan en 6 distintas haciendas de las provincias de Imbabura, Pichincha y Chimborazo. Estos animales se encuentran bajo condiciones extensivas de manejo. Para evitar alguna variación por estrés, a los caballos seleccionados se los apartó de la manada, tres horas antes de realizar el test.

Primero se revisó de la condición corporal en base a una apreciación visual y a la palpación de la grasa en 6 sitios diferentes del cuerpo. Se incluye el cuello, cruz, espalda, base de la cola, las costillas y la zona de caudal al hombro (Il. N.4)(Henneke *et al.*, 1983). La obesidad en caballos está estimada a partir de una condición corporal  $\geq 7$  en una escala del 1 al 9 (Geor, 2010).

El método de diagnóstico utilizado en el presente estudio fue el test combinado de glucosa e insulina (CGIT), ya que se interpreta fácilmente, tiene bajo costo y es fácilmente aplicable a la práctica clínica (Eiler *et al.*, 2005). El protocolo CGIT consiste en cateterizar al animal, posteriormente se administra glucosa rápidamente  $< 1$  minuto, una dosis de 150mg/kg (dextrosa al 50%). Inmediatamente después ( $< 6$  segundos) se inyecta intravenoso un bolo de insulina (0.1 U/kg) diluido en una solución salina isotónica de 3ml. La prueba puede ser abreviada en 60 minutos cuando se utiliza en el campo (Frank, 2006), ya que a los 45 minutos debe regresar la glucosa a la línea base (Il. N.6) (Frank, 2011). Las concentraciones de glucosa en sangre de los caballos en ayunas son por lo general entre 60 y 90 mg/dl (Ralston, 2002). Las muestras de sangre fueron tomadas en los tiempos 0, 5, 30, 45 y 60 minutos.



**Ilustración 6:** Curva de la glucosa a lo largo del tiempo. La línea roja representa un caballo insulino resistente y la línea azul indica un animal con una curva normal de glucosa. Realizado por el autor en base a Frank, 2006.

La positividad al test se establece en base a la curva de la glucosa donde aquellos animales que sus niveles de glucosa no lleguen a la línea basal dentro de un período de 60 minutos (Eiler *et al.*, 2005), se consideran positivos. Con el propósito de establecer los niveles de glucosa se utilizará un glucómetro manual de uso humano (Precision Xtra, Medisense) validado para caballos (Eiler *et al.*, 2005).

Para el registro del ejercicio físico se reconoció la cantidad de actividad física que efectúan los caballos por semana. El análisis se basa en Geor (2010) y Frank y colaboradores (2010) donde se estableció que los animales que realizan ejercicio son aquellos que trabajan al menos 3 días por semana con jinete o a la cuerda, por un lapso de 30 minutos.

### **Metodología de la Investigación.**

Objetivo N.1: Con el propósito de establecer los niveles de glucosa se utilizará un glucómetro manual de uso humano (Precision Xtra, Medisense) validado para caballos (Eiler *et al.*, 2005) en una muestra de 35 caballos. Se evalúan 14 equinos Pura Raza Española y un mestizo que mantienen una condición corporal elevada (8-9/9). Los 20 caballos restantes son el grupo control y está conformado por 10 mestizos y 10 Pura Raza Española de condición corporal

moderada (5-6/9). Los animales están repartidos en 6 criaderos entre las provincias de Imbabura, Pichincha y Chimborazo.

- i. Se seleccionan los caballos con condición corporal  $\geq 7/9$  (Geor, 2010) (Anexo N.2), para el grupo de los obesos y los caballos de condición corporal moderada (5-6/9) para el grupo control.
- ii. Se separan a los caballos seleccionados, a un lugar cercano para evitar stress en estos. Los caballos tienen un ayuno de aproximadamente 3 horas para evitar confusiones con el test (Frank *et al.*, 2010).
- iii. Se llenan las fichas con los datos informativos e historia clínica de cada caballo (Anexo N.1)
- iv. Se cateteriza a los caballos para realizar el test combinado de glucosa e insulina (CGIT) en 14 caballos obesos de Pura Raza Española, y un caballo obeso mestizo. Posteriormente se cateteriza 10 caballos mestizos y 10 Pura Raza Española de condición corporal moderada (5-6/9). En todos los grupos existen machos castrados y yeguas.
- v. Durante un período de 60 minutos se toman 5 muestras de sangre fresca por caballo, de la vena yugular, teniendo al caballo cateterizado se extraerá una gota colocándola en la tira de medición del glucómetro. Los tiempos en los que se realizará la medición son 0 (línea base), 5, 30, 45 y 60 minutos. Este procedimiento está a cargo del tesista bajo la supervisión del director de tesis.
- vi. Cada muestra de sangre entera se analiza en el momento de su recolección a través del glucómetro de mano (Precision Xtra, Medisense).

- vii. Los resultados obtenidos en cada recolección de sangre serán registrados en una ficha por cada animal (Anexo N.1).

Objetivo N.2: Para determinar la insulino resistencia se procederá a cuadrar los resultados de las fichas de cada animal.

- i. Organizar las fichas de los caballos según los grupos estipulados.
- ii. Analizar los valores obtenidos de glucosa de cada caballo, para conocer si realiza un curva normal

Objetivo N.3: Se va a medir la fuerza de asociación de las variables que se sospecha son factores de riesgo como son la raza y el ejercicio físico. Esto se realiza por medio del riesgo relativo y se evaluará su significancia estadística por medio de chi cuadrado con una  $P < 0,05$ .

- i. Tabular en un tabla de contingencia 2x2 comparando los animales obesos y los moderados relacionado como factor de riesgo al ejercicio (Tabla N.1).

**Tabla 1:** Patrón de tabla 2x2 para agrupar en base al factor de riesgo ejercicio.

	<b>Obesos</b>	<b>Moderados</b>
<b>Ejercicio</b>		
<b>No ejercicio</b>		

- ii. Tabular en un tabla de contingencia 2x2 los animales obesos y moderados relacionado como factor de riesgo la raza (Tabla N.2)

**Tabla 2:** Patrón de tabla 2x2 para agrupar en base al factor de riesgo, la raza española.

	<b>Obesos</b>	<b>Moderados</b>
<b>Puros Españoles</b>		
<b>Mestizos</b>		

- iii. En las 2 tablas se calcula el riesgo relativo, por medio del programa Excel.
- iv. Realizar la prueba de chi cuadrado para establecer significancia estadística.

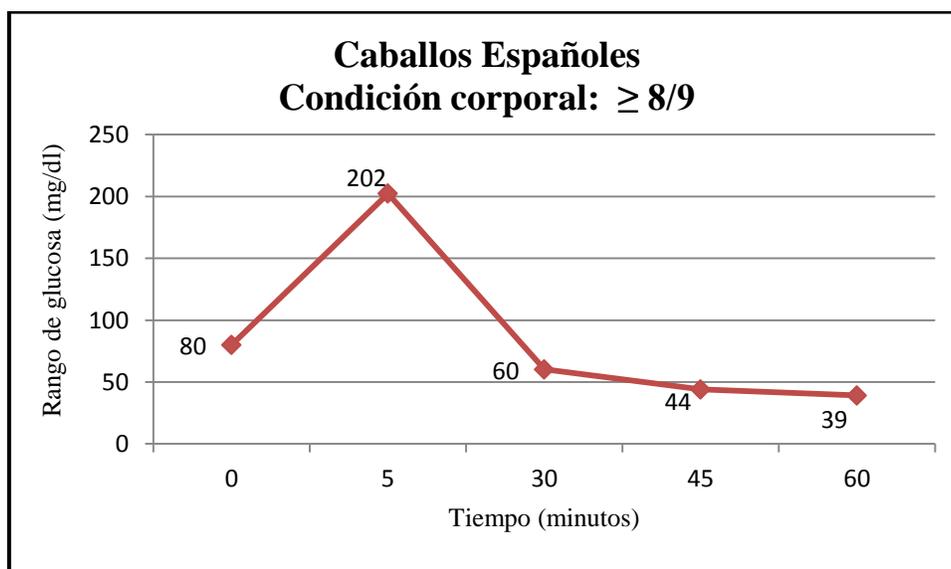
Objetivo N.4: Se analiza si hay diferencias en las curvas de glucosa, relacionando a variables como edad y género dentro del grupo de los caballos obesos.

- i. Se realiza una gráfica que representa la curva de glucosa en el tiempo en contraste con el factor de riesgo edad. Agrupando los caballos de la siguiente manera, de menos de 5 años, entre 5 y 10 años y de 10 años en adelante.
- ii. Se realiza una grafica que representa la curva de glucosa en el tiempo en contraste con el factor de riesgo género. Agrupando en machos castrados y hembras.

## ANÁLISIS DE DATOS

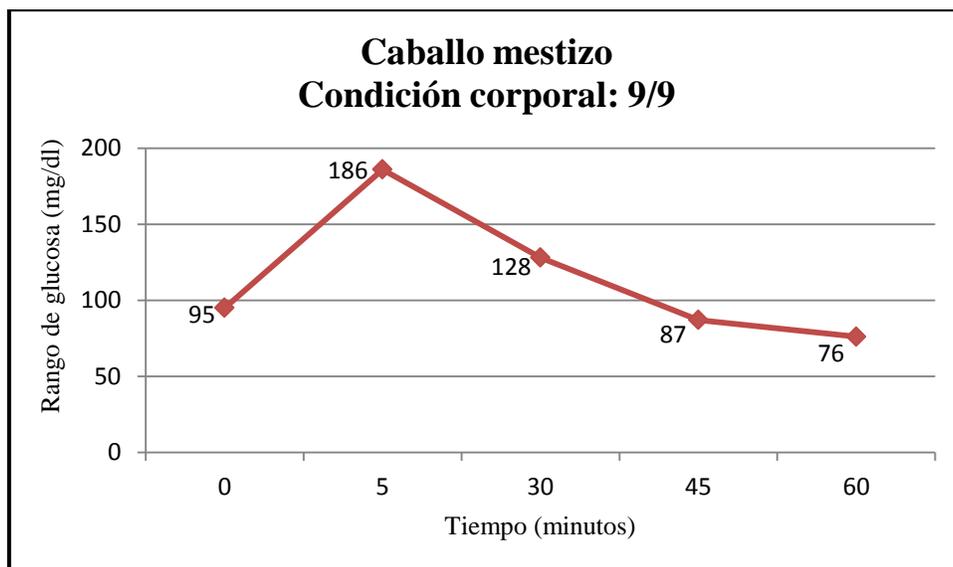
### Resultados.

De acuerdo con el primer objetivo del estudio se obtuvieron los valores de glucosa de los caballos. La manera de demostrar las curvas de glucosa es por medio de graficas. Las curvas de glucosa resultaron normales en los caballos.



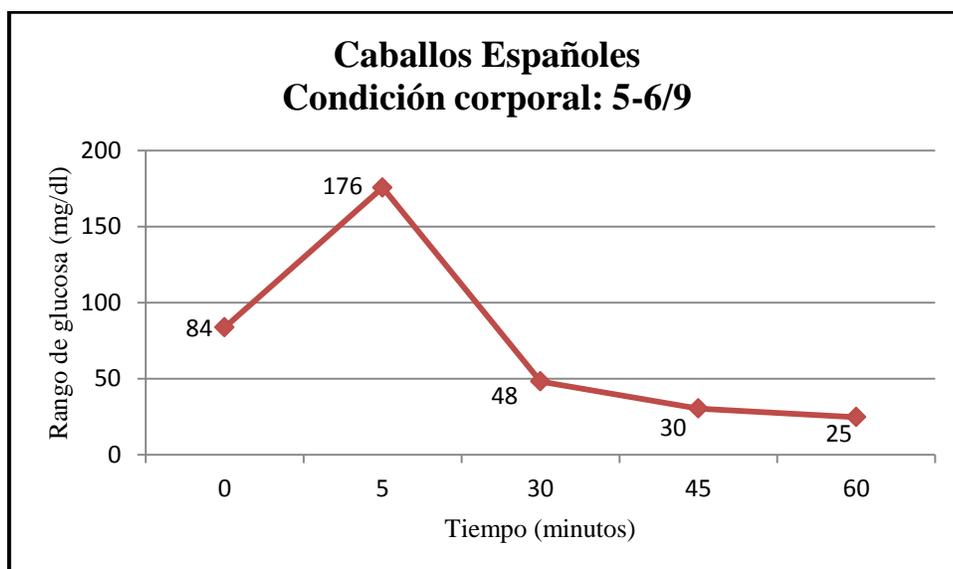
**Ilustración 7:** Curva promedio de glucosa de 14 caballos obesos Pura Raza Española.

Autor: **Sebastián Cuadrado**



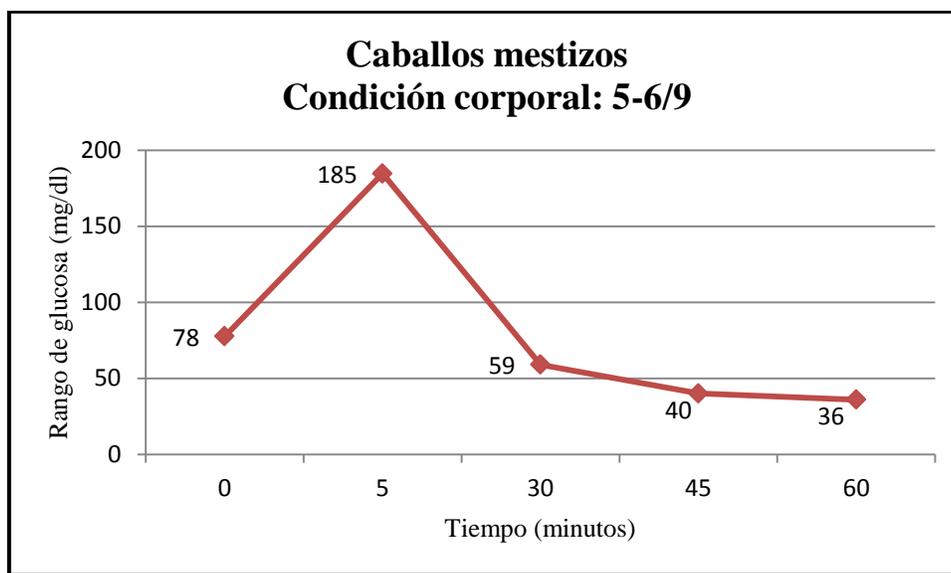
**Ilustración 8:** Curva de glucosa de un caballo mestizo obeso.

Autor: **Sebastián Cuadrado**



**Ilustración 9:** Curva promedio de glucosa de 10 caballos Pura Raza Española de condición corporal moderada.

Autor: **Sebastián Cuadrado**



**Ilustración 10:** Curva promedio de glucosa de 10 caballos mestizos de condición corporal moderada.

Autor: **Sebastián Cuadrado**

De acuerdo con el objetivo número dos al analizar las ilustraciones anteriores se indican curvas normales de glucosa. La normalidad de la curva es en base a demostración realizada por Eiler y colaboradores (2005). Por lo cual podemos mencionar que no se detectó insulino resistencia en los caballos del estudio.

A pesar de no existir insulino resistencia, la obesidad es un signo frecuente en caballos Pura Raza Española de ciertos criaderos, con manejo a pastoreo y sin actividad; por lo cual se sospecha de que la falta de ejercicio es un factor de riesgo.

**Tabla 3:** Tabla de contingencia con el factor de riesgo ejercicio.  $P = 0.998$ .

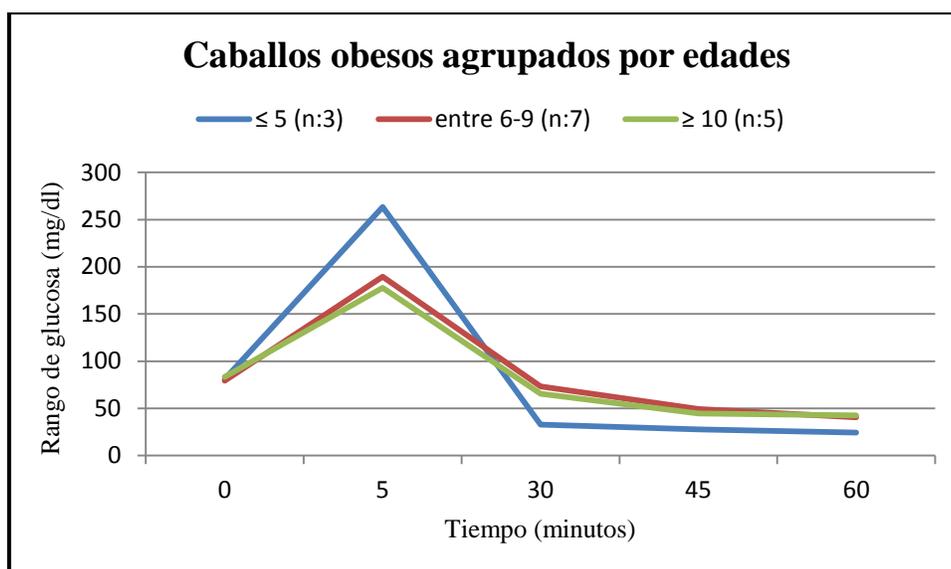
	<b>Obesos</b>	<b>Moderados</b>
<b>Ejercicio</b>	5	6
<b>No ejercicio</b>	10	14

El resultado de riesgo relativo es de 1,09. No es significativo ( $P > 0,05$ ).

**Tabla 4:** Tabla de contingencia con el factor de riesgo la raza española. P = 0.06.

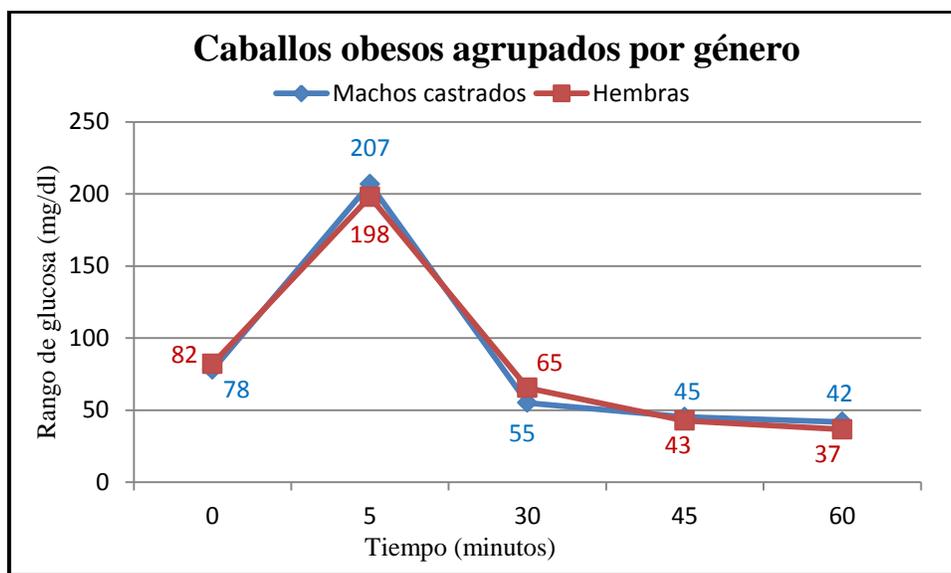
	<b>Obesos</b>	<b>Moderados</b>
<b>Puros Españoles</b>	14	10
<b>Mestizos</b>	1	10

Se encuentra una asociación de riesgo relativo de 6,42, es decir existe una asociación a la variable raza; sin embargo no es significativo ( $P > 0,05$ ). A pesar de haber mayor frecuencia de obesidad en los Españoles no es significativo, porque se debe tomar en cuenta que es sesgado, debido a que la muestra no fue aleatoria.



**Ilustración 11:** Se indica la curva de glucosa de los caballos obesos del estudio (n:15), agrupados por edades. La línea azul representa menores de 3 años; la línea roja representa entre 6 a 9 años. La línea verde representa mayores de 10 años.

Autor: **Sebastián Cuadrado**



**Ilustración 12:** Se indica la curva de glucosa de los caballos obesos, agrupados por género.

Autor: **Sebastián Cuadrado**

### **Discusión.**

El componente evolutivo de la acumulación de grasa, el desarrollo de insulino resistencia transitoria y un estado pro inflamatorio fue beneficioso para la supervivencia durante los tiempos de disponibilidad de alimentación limitada, debido a las 4 estaciones principalmente (Secombe y Lester, 2012). Un estudio del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud Animal, estima que el 5% de la población de caballos en los Estados Unidos tiene sobrepeso u obesidad (USDA, 2000). La obesidad es un problema emergente en las poblaciones del caballo doméstico, que tiene implicaciones para la salud y el bienestar (Geor y Harris, 2013). Consecuentemente, la obesidad genera la sospecha de insulino resistencia en los caballos del presente estudio, debido a que la literatura menciona que el sobrepeso es un factor predisponente (Frank, 2006) para tener insulino resistencia. Sin embargo, al analizar la ilustración N.7 y N.8, se observa que los caballos obesos del estudio presentan una curva

normal de glucosa, lo que fue corroborado con los análisis estadísticos comprobándose que no hubo insulino resistencia. A pesar de que la obesidad es el factor de riesgo más relacionado con la insulino resistencia (Galantino-Homer y Engiles, 2012).

De este modo, Frank y colaboradores (2010), sostienen que no necesariamente debe haber obesidad para que exista insulino resistencia. Eiler y colaboradores (2005), en un estudio demuestran como el test combinado de glucosa e insulina (CGIT) permite establecer un perfil de glucemia bien definido, que puede ser interrumpido por un proceso de enfermedad (obesidad, inflamación). Por tal razón en el estudio también se aplicó el test CGIT a caballos de condición corporal moderada, encontrándose que no hay presencia de insulino resistencia.

Si se compara los resultados presentados en las ilustraciones N.7 y N.8 versus N.9 y N.10, se encuentra que los caballos obesos, mantienen valores de glucosa más elevados que los no obesos a partir de los 30 minutos en adelante. Esto daría a entender que existe una diferencia en la respuesta a la insulina entre los que presentan y no la condición de obesidad; mostrando una tendencia hacia la insulino resistencia. De manera similar, Riber y colaboradores (1995), demostraron que los caballos españoles eran relativamente resistentes a la insulina, lo cual es interesante ya que esta raza parece tener predisposición al desarrollo de la obesidad y la laminitis. A menudo se menciona al caballo español como una raza predispuesta a la insulino resistencia y la laminitis (Graves, 2013); sin embargo aún no ha sido demostrado científicamente.

El reconocimiento de las consecuencias adversas de la obesidad ha llevado a la investigación de la epidemiología y la fisiopatología de la obesidad en los equinos, así como estrategias para la pérdida de peso y otros aspectos que puedan mitigar el riesgo de problemas de salud asociados con la obesidad (Geor y Harris, 2013). Estudios recientes mostraron que la

grasa corporal representa 20% a 25% de la masa total en los animales con una condición corporal por encima de 7/9 (Geor *et al.*, 2013).

Conjuntamente se relacionó al ejercicio como un factor de riesgo (tabla N.3) de la obesidad en los equinos, encontrando que la ausencia de ejercicio (actividad nula ó menos de 3 veces por semana) tiene una influencia leve, menor al 10% (RR: 1,09), sobre la condición corporal elevada. Sin embargo Hoffman *et al.*, 2003; King y Mansmann, (2004), demostraron que existe una relación directa de la obesidad con la ausencia de ejercicio. Cabe mencionar que los caballos obesos del estudio (n:15) no son insulino resistentes, sin embargo se debe indicar que los caballos no realizan actividad física pero cumplen ejercicio de forma esporádica. El aumento de la actividad física promueve la pérdida de peso mediante el aumento del gasto energético; los caballos obesos que están libres de laminitis deben ejercitarse con la mayor frecuencia posible (Frank, 2011). El ejercicio es una herramienta poderosa en el manejo de insulina resistencia (Crandall *et al.*, 2008); debido a que media en la translocación del transportador de glucosa GLUT4 de la membrana celular, y también puede regular una alza la expresión de GLUT4 de manera que la capacidad de transporte total mejora (Goodyear y Kahn, 1998). El entrenamiento también puede mejorar el metabolismo de los lípidos del músculo esquelético, inducir la biogénesis mitocondrial, y aumentar la expresión de las enzimas implicadas en la oxidación de ácidos grasos (Bonen *et al.*, 2006; Szendroedi y Roden, 2008). Aunque la cantidad de ejercicio necesario para mejorar la sensibilidad a la insulina se ha determinado en los seres humanos, este no es el caso en el caballo (Bajpeyi *et al.*, 2009). Sin embargo, como sucede en otras especies se recomienda que los caballos obesos se ejerciten, en este caso con jinete (o en caminador) de 4 a 7 días a la semana durante un

mínimo de 30 minutos al trote o galope, sin incluir el tiempo necesario para el calentamiento y enfriamiento (Frank, 2011).

En el estudio también se consideró la raza de los animales como factor de riesgo (tabla N.4), debido a que por comunicaciones directas de Médicos Veterinarios especializados en caballos, se ha reportado obesidad particularmente en los Pura Raza Española. En el estudio se constató que hubo un gran número de animales de esta raza que presentaban signos de obesidad, y además se encontró que los caballos españoles tienen más de 6 veces la probabilidad de ser obesos (RR: 6,42), en relación a los mestizos. Sin embargo, no existen pruebas suficientes para atribuir la condición únicamente a la raza, debido sobre todo a que existen factores asociados al manejo que pueden ser facilitadores al desarrollo de la obesidad en esta raza. Estos factores suelen incluir dietas con elevado índice glucémico, administradas a caballos sanos prácticamente inactivos (Gómez *et al.*, 2012). Sin embargo, se sospecha que existe un trasfondo genético (y hereditario) en el que se incluye la conformación anatómica de los caballos españoles que influyen en la susceptibilidad del caballo de Pura Raza Española (Gómez *et al.*, 2012).

No obstante, en el caballo español existe una tendencia a buscar una conformación maciza. Además, sumado al manejo con carencia de ejercicio físico regular, lo cual permite el desarrollo de sobrepeso u obesidad (Gómez *et al.*, 2012). Es por esto que es necesario que el propietario de los caballos conozca sobre una condición corporal saludable. En 2 estudios en Escocia y Reino unido, se reportó una pobre relación entre la percepción de los dueños sobre el sobrepeso, tanto así que menos del 50% de las estimaciones de caballos gordos por parte de los dueños se relaciona con un estándar de condición corporal (Wyse *et al.*, 2008; Stephenson *et al.*, 2011). Estas observaciones sugieren que los propietarios de caballos tienden a

subestimar la grasa corporal en sus caballos y lo cual puede ser un factor de riesgo para la obesidad. Además, que generalmente los propietarios de los caballos españoles solo observan a sus animales como un pasatiempo, y desean que estos este en "buen estado corporal", sin tener un criterio de salud y bienestar animal.

La susceptibilidad al síndrome metabólico equino se puede establecer desde el nacimiento (Frank, 2011). Pero, la edad común para que un equino sea afectado por un síndrome metabólico equino está entre los 5 y 15 años (Secombe y Lester, 2012). En la ilustración N.11, se observa que no hay diferencia entre las edades de los caballos. Sin embargo se debe notar un punto más elevado a los 5 minutos en el grupo de los caballos menores de 5 años, lo cual es debido a que un caballo tuvo un pico de glucosa. Esto puede deberse a una variación en la eficacia del protocolo CGIT, o falla en la respuesta de glucosa del individuo. En la ilustración N.11, también se puede notar que los caballos menores de 5 años, tienen un pico y un descenso abrupto en relación a los otros grupos, lo que se podría explicar debido a que son animales jóvenes con un metabolismo más rápido y eficiente. En contraste, si se hace modelamiento estadístico retirando el dato más elevado que sale de la tendencia, se encuentra que los 3 grupos agrupados por edad, presentan curvas iguales sin que se pueda establecer alguna diferencia. Es decir que probablemente el dato que eleva la tendencia pudo haberse tratado de un hallazgo fortuito e inclusive un error de medición. Sin embargo no se puede descartar que una medición con mayor número de animales podría eventualmente darnos una idea más clara de los valores de la distribución. Se debe mencionar que la tasa adquirida de resistencia a la insulina con la edad en los caballos adultos depende del entorno, la dieta y los factores genéticos (Firshmann y Valberg, 2007).

Respecto a la relación entre la curva de glucosa y género, la información científica no destaca de manera relevante. Aunque se descubrió que en las yeguas existe un mayor riesgo de desarrollar laminitis que los caballos castrados, pero respecto a la resistencia a la insulina no se ha demostrado que hay una predilección por el sexo, aunque hay una resistencia fisiológica de la insulina que se produce durante la gestación y la lactancia (Fowdean *et al.*, 1984; Alford *et al.*, 2001). En un estudio realizado por Frank *et al.*, (2010) predominaron las yeguas obesas en el grupo de los resistentes a la insulina, pero los informes y los resultados de otros estudios sugieren que los caballos castrados son igualmente afectados por la obesidad (Jeffcott *et al.*, 1986; Hoffman *et al.*, 2003). Como se observa en la ilustración N.12, no existe una diferencia destacada entre las curvas de glucosa de hembras y machos castrados. Pese a esto en las hembras se observa que la glucosa basal y a los 30 minutos del test, tienen valores mayores en relación a los machos castrados. Esto podría indicar que la repuesta a la insulina es más lenta o ineficaz. Generalmente en los estudios se evalúan más hembras que machos, por lo cual es sesgado mencionar una mayor predisposición en las hembras. Sin embargo, se ha encontrado que las yeguas maduras, especialmente las de cría (las de la investigación), tienen mayor porcentaje de grasa corporal que los machos castrados y yeguas jóvenes (Fitzgerald y McManus, 2000). Esto podría indicar que las yeguas por su mayor condición corporal tendrían una mayor predisposición a una insulino resistencia. Por tal razón todo lo mencionado coincide ya que el tejido adiposo (grasa corporal), funciona como órgano endocrino produciendo hormonas y mediadores inflamatorios, que son desencadenantes de la insulino resistencia.

Del mismo modo se debe analizar que la domesticación de caballos ha conducido a prácticas de alimentación que a menudo difieren significativamente de las dietas

que se consumen en su estado natural, generando así persistencia del tejido adiposo durante todo el año (Secombe y Lester, 2012). Es así que los caballos son animales de pastoreo que en su estado salvaje pasan aproximadamente el 65% del día alimentándose de hierba, debido a que su fisiología se adapta a pequeñas y frecuentes comidas; que consisten principalmente de fibra (Richards *et al.*; 2006). Las investigaciones realizadas en fincas demuestran que los caballos pastan un promedio de 16 horas por día (Mowrey y Pond, 2000) y la ingesta de energía no se puede controlar cuando los caballos están pastando libremente; por lo cual el acceso a los pastos debe limitarse para inducir la pérdida de peso (Frank, 2011). Un caballo típico puede ingerir tanto como 10 a 15 kg de pasto por día (McMeniman, 2000). Esta forma de sobrealimentación es difícil de explicar a los propietarios, y representa una importante interacción entre el metabolismo del caballo individual y su dieta (Frank, 2011). Precisamente esto sucede en los caballos obesos del estudio, que están pastando libremente.

Se ha reconocido de manera reciente que la dieta rica en fructános, un componente de muchos tipos de pasto, no se somete a una hidrólisis significativa antes de que el intestino grueso; sin embargo, contribuye una respuesta glucémica elevada a una comida (Longland y Byrd, 2006). Los pastos de las haciendas donde se realizó el estudio están conformados principalmente de trébol, ryegrass y kikuyo. El trébol contiene alto contenido de almidón y fructános cuando está en un etapa de crecimiento en abundancia (Kronfeld *et al.*, 2006). Además, los caballos prefieren consumir el trébol en relación a otros pastos (Kronfeld *et al.*, 2006). También el ryegrass tiene alto contenido de fructános en climas fríos y condiciones de intensa luminosidad (Longland y Byrd, 2006).

La alimentación de dietas con alto contenido de almidón a caballos sanos dan como resultado en la disminución de la sensibilidad a la insulina (Hoffman *et al.*, 2003). Además,

alimentos ricos en hidratos de carbono no estructurales (NSC) por ejemplo: azúcares simples, almidón y fructános, podrían inducir a una mayor secreción de insulina en el caballo (Longland y Byrd, 2006). En general, el contenido de fructáno es más alto durante los períodos activos de crecimiento de la planta, además existe también un incremento durante el día en relación a la noche (King y Mansmann, 2004). También el pasto afectado por temperaturas frías o un suministro insuficiente de agua permite que se desarrolle una alta concentración de carbohidratos no estructurales (Johnson *et al.*, 2004).

## CONCLUSIONES

Respecto al objetivo N.1 y N.2, en el estudio a pesar de que no se detecto insulino resistencia, se debe tomar en cuenta que existen más caballos gordos que pueden padecer esta condición. La causa puede deberse a que la energía ingerida es metabolizada en gran medida, sin embargo permite una condición de obesidad. Definitivamente la obesidad es un problema visible que afecta a los equinos, cuando existe desconocimiento por parte de los propietarios. Se debe continuar con las investigaciones en los caballos de Pura Raza Española, ya que es una raza que está en boga en el país, y se observa la tendencia al sobrepeso de los animales en las ferias.

Respecto al objetivo N.3 es común ver en los criaderos y en ferias de caballos españoles que los animales tienen una condición corporal elevada. Frank y colaboradores (2010) mencionaron la predisposición a ciertas razas a la insulino resistencia sin embargo, no menciona la Pura Raza Española. Al parecer hay una asociación a la raza (tabla N.4), sin embargo se debería establecer a través de una investigación con mayor numero de caballos obesos españoles. O se debe establecer la prevalencia de obesidad en dicha raza.

Además, la falta de ejercicio es un factor crucial en la obesidad de los equinos, por lo cual se debe establecer protocolos de ejercitación. En el estudio se encontró que al menos 10% de obesidad es atribuida a la falta de ejercicio. Dentro de las medidas de precaución se debe tomar en cuenta el ejercicio preventivo ya que este va a disminuir la frecuencia de los caballos a desarrollar obesidad y otras enfermedades relacionadas como la resistencia a la insulina y la laminitis. El ejercicio tiene un impacto favorable en la sensibilidad a la insulina del caballo. El entrenamiento diario y conjuntamente con la ingesta restringida de alimentos ricos en almidón, fructanos y otros azúcares solubles también puede prevenir enfermedades. Además, estrategias para limitar el consumo de pasto en el potrero, incluyendo períodos cortos (<1 hora) con concurrencia dos veces al día y el confinamiento en potreros pequeños permitirá una reducción en la condición corporal.

Respecto al objetivo N.4, la edad no forja una diferencia notable en el metabolismo de la glucosa. Sin embargo el género es una variable que influye indirectamente sobre la curva de glucosa, porque las yeguas de cría tienden a almacenar más grasa, en consecuencia el tejido adiposo incrementa su función endócrina. Es por tal razón, que las yeguas de cría deben recibir un manejo especial por su condición de madres y su tendencia a acumular grasa. Por esto se debe recordar que lo más importante es asegurarse de que el consumo de alimento de los caballos no exceda sus requerimientos de energía. La obesidad es una consecuencia de la disposición de raciones que son ampliamente excesivas con respecto a los requisitos metabólicos y para su nivel de actividad física; lo que en otras palabras es que son dietas alejadas proporcionar una dieta natural. Se debe tomar en cuenta que en Ecuador todo el año tenemos lluvias, en consecuencia lleva a que existan pastos abundantes, a lo cual le sumamos

que los caballos pastorean todos los días, los que les predispone a tener una condición corporal elevada como cita Frank (2011).

### **Alcance y limitaciones.**

La investigación tuvo un alcance limitado debido a que se trabajó en criaderos donde se permitió utilizar los caballos. Inclusive dentro de los criaderos, no todos los caballos pudieron ser muestreados.

### **Recomendaciones.**

Como futuro Médico Veterinario y aficionado a los equinos debo mencionar que el manejo intensivo que se está dando en ciertos criaderos no se lo lleva adecuadamente debido a la falta de asesoramiento profesional. Como consecuencia de ello en muchos casos podrían presentarse enfermedades que pueden tener una relación causal directa o indirecta relacionada con la dieta. Es probable que sea la modificación dietética la herramienta más importante en la gestión y prevención.

Los esfuerzos deben estar dirigidos a educar a los propietarios para destacar el valor de una condición física correcta. Además establecer métodos objetivos para la evaluación de la obesidad entre los caballos y entre observadores sería de gran utilidad. Considero que se está a tiempo de dar a conocer sobre el problema.

### **Programa de pérdida de peso.**

Se han publicado uno pocos artículos científicos acerca de la reducción de peso en los caballos. Sin embargo, al igual que en lo humanos, una menor ingestión de alimento y mayor

ejercicio son las estrategias claves para alcanzar un peso y un estado corporal ideal. Entre los pasos importantes se incluye:

Esta sección se fundamenta en (Frank *et al.*, 2010; Geor, 2010; Geor y Harris, 2013; Turner *et al.*, 2011).

#### Lineamientos generales:

1. Establecer una historia clínica por caballo, en la cual se incluya una historia médica relevante; donde se mencione episodios de enfermedad, una escala de condición corporal e información morfométrica (ej., circunferencia del cuello, circunferencia abdominal).
2. El propietario y el cuidador deben reconocer que el caballo tiene sobrepeso u obesidad. La eficacia de cualquier programa de pérdida de peso depende críticamente de la voluntad del propietario o cuidador para cumplir con el plan.
3. Evaluar el programa vigente de alimentación, donde se analice el alimento que se provee (suplementos, heno, calidad de pasto, tiempo de pastoreo) y las cantidades. Una balanza es fundamental. El requerimiento de energía para mantenimiento esta en 30-35 Kcal/kg de energía digestible (ED) por día o de 15-17.5 Mcal ED/día para un caballo de 500 kg.
4. Evaluación de la carga semanal de trabajo
5. Planificación de objetivos realistas para la pérdida de peso y monitoreo regular del proceso. El objetivo es la pérdida de peso de aproximadamente 1% del peso corporal por semana.
6. Realizar cambios de dieta poco a poco y evitar períodos prolongados sin alimento. La abrupta deprivación de alimento puede inducir hiperlipemia.

7. Desarrollar un programa apropiado de mantenimiento de peso una vez alcanzado el estado corporal deseado.

Recomendaciones específicas de alimentación:

1. Remover de la dieta concentrados, balanceados u otros tipos de granos que son fuente de calorías.

2. Retirar al caballo del potrero para tener un control adecuado de la ingesta.

Los carbohidratos no estructurales (azúcares simples, almidón y fructános), se encuentran en las pasturas y pueden estar tan elevados como entre 35 y 40%. Estos aumentan después de las lluvias o cuando el pasto rebrota posteriormente de que ha sufrido heladas o estrés por sequía.

Los factores de riesgo de altos contenidos de fructános son el frío, días muy luminosos y el predominio de ciertas especies de gramíneas como ryegrass. El trébol también contiene alto contenido de fructános y de almidón.

3. El forraje en forma de heno o un sustituto del heno (por ejemplo: paja, ensilaje) debe ser la principal fuente de energía a proporcionar en la ración.

El heno debe contener menos del 10% de carbohidratos no estructurales (NSC).

El heno de alfalfa y otras leguminosas como el trébol, son menos preferidos porque en promedio tienen mayor energía y carbohidratos no estructurales (NSC).

En ausencia de datos sobre los carbohidratos no estructurales (NSC) contenidos en el heno, algunos nutricionistas han recomendado empapar el heno en agua durante 30 a 60

minutos antes de alimentar al caballo, para que se filtren algunos carbohidratos solubles al agua (azúcares simples y fructanos).

4. Idealmente, la cantidad de heno proporcionado se basa en los requerimientos de energía y el contenido en energía digestible de la ración. Proporcionar heno inicialmente entre el 1,0% a 1,2% por día del peso corporal actual, (es decir, 7-kg/día, para un caballo de 500kg). Esta cantidad puede reducirse dependiendo del peso. Es mejor no disminuir la provisión de forraje menos del 0.8%, porque puede aumentar el riesgo de disfunción del intestino y generar comportamientos estereotípicos como masticar madera y la coprofagia.

5. La ración de alimento debería ser dividida en 3 o 4 comidas por día.

6. No olvidar el proveer de agua en abundancia todo el día, además de vitaminas y minerales.

#### Programas de ejercicio:

1. Aunque se necesita más investigación para determinar una óptima prescripción de ejercicio, la recomendación general es comenzar con 2 a 3 sesiones por semana (con jinete o a la cuerda), por 20 a 30 minutos por sesión. Posteriormente, se debe realizar un incremento gradual en la intensidad y la duración. Otros autores mencionan una prescripción de al menos 200 minutos por semana de ejercicio de intensidad moderada. Dependerá mucho de la respuesta del animal.

## REFERENCIAS

1. Alford P, Gellar S, Richardson B. "A multicenter, matched case-control study of risk factors for equine laminitis." *Preventive Veterinary Medicine* 49 (2001): 209–222.
2. Aparicio G. Zootecnia especial. Etnología compendiada. 3ra edición. Imprenta Moderna, Córdoba, España. 1944.
3. Asplin K, Sillence M, Pollitt C, McGowan C. "Induction of laminitis by prolonged hyperinsulinaemia in clinically normal ponies." *Veterinary Journal* (2007):530–535.
4. Bajpeyi S, Tanner C, Slentz C, Duscha B, McCartney J, Hickner R, Kraus W, Houmard J. "Effect of exercise intensity and volume on persistence of insulin sensitivity during training cessation." *Journal of Applied Physiology* 106 (2009): 1079–1085.
5. Boden G. "Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM." *Diabetes* 46 (1997):3–10.
6. Bonen A, Dohm G, van Loon L. "Lipid metabolism, exercise and insulin action." *Essays in Biochemistry* 42 (2006):47–59.
7. Burns T, Geor R, Mudge M. "Proinflammatory cytokine and chemokine gene expression profiles in subcutaneous and visceral adipose tissue depots of insulin-resistant and insulin-sensitive light breed horses." *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24 (2010):932–939.
8. Byung-Cheol L, Jongsoon L. "Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance." *Biochimica et Biophysica Acta* (2013).
9. Carter R, Geor R, Burton S. "Apparent adiposity assessed by standardised scoring systems and morphometric measurements in horses and ponies." *Veterinary Journal* 179 (2009):204–210.
10. Crandall J, Knowler W, Kahn S, Marrero D, Florez J, Bray G. "The prevention of type 2 diabetes." *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 4 (2008): 382-393.
11. Cunningham J. Fisiología Veterinaria. 4ta Ed. Elsevier. España, 2009. pg: 448-449.
12. Cymbaluk N, Christison G. "Environmental effects on thermoregulation and nutrition of horses." *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 6 (1990):355–372.
13. De Meyts<sup>a</sup> P. "Insulin and its receptor: structure, function and evolution." *Bioessays* 26 (2004):1351–1362.

14. De Meyts<sup>b</sup> P. "The insulin receptor: a prototype for dimeric, allosteric membrane receptors?." *Trends in Biochemical Sciences* (2008):376–384.
15. Eiler H, Frank N, Andrews F. "Physiologic assessment of blood glucose homeostasis via combined intravenous glucose and insulin testing in horses." *American Journal of Veterinary Research* (2005):1598–1604.
16. Eliasson L, Abdulkader F, Braun M, Galvanovskis J, Hoppa M, Rorsman P. "Novel aspects of the molecular mechanisms controlling insulin secretion." *Journal of Physiology* (2008):3313–3324.
17. Espíndola D, Kater C. "Adipose tissue expression of 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in cushing's syndrome and in obesity." *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 51 (2007):1397-1403.
18. Firshman A, Valberg J. "Factors affecting clinical assessment of insulin sensitivity in horses." *The Veterinary Journal* 39 (2007):567-575.
19. Fitzgerald B y McManus C. "Photoperiodic versus metabolic signals as determinants of seasonal anaestrus in the mare." *Journal of Biology and Reproduction* 63 (2000):335-340.
20. Fitzgerald B, Reedy S, Sessions D, Vick M, Murphy B. "Obesity disrupts the duration of the estrous cycle in the mare." *Journal of Animal Science* 81 (2003);81:102.
21. Fowdean A, Comline R, Silver M. "Insulin secretion and carbohydrate metabolism during pregnancy in the mare." *Equine Veterinary Journal* 16 (1984): 239-246.
22. Frank N. "Insulin Resistance in Horses." *Endocrinology* (2006): 51-54.
23. Frank N, Elliott S, Brandt L, Keisler D. "Physical characteristics, blood hormone concentrations, and plasma lipid concentrations in obese horses with insulin resistance." *Journal of the American Veterinary Medical Association* (2006):1383-1390.
24. Frank N, Geor R, Bailey S, Durham A, Johnson P. "Equine Metabolic Syndrome." *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24 (2010):467-475.
25. Frank N. "Equine metabolic Syndrome." *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 27 (2011):73-92.
26. Galantino-Homer H, Engiles J. "Insulin resistance and laminitis in broodmares." *Journal of Equine Veterinary Science* 32 (2012): 680–688.
27. Ganong W. "Review of medical physiology, 20th edition." Stamford (CT): Lange Medical Books, McGraw-Hill; (2001):322–343.

28. Garcia-Seco E, Wilson D, Kramer J, Keegan K, Branson K, Johnson P, Tyler J. "Prevalence and risk factors associated with outcome of surgical removal of pedunculated lipomas in horses: 102 cases (1987-2002)." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 226 (2005):1529–1537.
29. Geor R. "Metabolic Predispositions to Laminitis in Horses and Ponies: Obesity, Insulin Resistance and Metabolic Syndromes." *Journal of Equine Veterinary Science* 28 (2008): 753-759.
30. Geor R. "Nutrition and Exercise in the Management of Horses and Ponies at High Risk for Laminitis." *Journal of Equine Veterinary Science* 30 (2010):1345-1350.
31. Geor R, Harris P. "Obesity." *Health, Welfare and Performance*. (2013): 487–502.
32. Geor R, McCue M, Schultz N. "Current understanding of the equine metabolic syndrome phenotype." *Journal of Equine Veterinary Science* 33 (2013): 841-844.
33. Gómez M, Armengou L, Chamizo V, Valdés M, Lopez J. "Laminitis en el caballo de Pura Raza Española: Prevalencia, factores predisponentes y aspectos clínicos." *Equinus* (2012):34-48.
34. Goodyear L, Kahn B. "Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity." *The Annual Review of Medicine* 49 (1998):235–261.
35. Graves E. *Equine endocrine disease: The basics*. American Association of Equine Practitioners. September 2013.
36. Hansen T, Thiel S, Wouters P, Christiansen J, Van Den Berghe G. "Intensive insulin therapy exerts anti-inflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effects of low mannose-binding lectin levels." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88 (2003):1082–1088.
37. Henneke D, Potter G, Kreider J, Yeates B. "Relationship between condition score, physical measurements and body fat percentage in mares." *Equine Veterinary Journal* 15 (1983):371–372.
38. Hoffman R, Boston R, Stefanovski D. "Obesity and diet affect glucose dynamics and insulin sensitivity in Thoroughbred geldings." *Journal of Animal Science* 81 (2003):2333–2342.
39. Hubbard S, Miller T. "Receptor tyrosine kinases: mechanisms of activation and signaling." *Current Opinion in Cell Biology* 19 (2007):117–123.
40. Jeffcott L, Field J, McLean J. "Glucose tolerance and insulin sensitivity in ponies and Standardbred horses." *Equine Veterinary Journal* 18(1986):97–101.

41. Johnson P. "The equine metabolic syndrome peripheral Cushing's syndrome." *The Veterinary Clinics of North America, Equine Practice* 18 (2002):271-293.
42. Johnson P, Messer N, Wiedmeyer C, Ganjam V. "Endocrinopathic laminitis in the Horse." *Clinical Techniques in Equine Practice* 3 (2004):45-56.
43. Just T, Pau H, Engel U, Hummel T. "Cephalic phase insulin release in healthy humans after taste stimulation?." *Appetite* (2008):622-627.
44. Kahn C. "Insulin resistance, insulin sensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction." *Metabolism* 27 (1978):1893-1902.
45. Kalupahana N, Moustaid-Moussa N, Claycombe K. "Immunity as a link between obesity and insulin resistance." *Molecular Aspects of Medicine* 33 (2012): 26-34.
46. Kearns<sup>a</sup> C, McKeever K, Kumagai K, Abe T. "Fat-free mass is related to one-mile race performance in elite standardbred horses." *The Veterinary Journal* 163 (2002):260-266.
47. Kearns<sup>b</sup> C, McKeever K, Roegner V. "Adiponectin and leptin are related to fat mass in horses." *The Veterinary Journal* 172 (2006):460-465.
48. King C, Mansmann R. "Preventing laminitis in horses: Dietary strategies for horse owners." *Clinical Techniques in Equine Practice* 3 (2004):96-102.
49. Kronfeld D, Treiber K, Hess T, Splan R, Byrd B, Staniar W, White N. "Metabolic Syndrome in Healthy Ponies Facilitates Nutritional Countermeasures against Pasture Laminitis." *The Journal of Nutrition* 136 (2006): 2090-2093.
50. Laakso M. "Insulin resistance and its impact on the approach to therapy of type 2 diabetes." *Internal Journal Clinical Practice* 121 (2001): 8-12.
51. Long S, Pekala P. "Lipid mediators of insulin resistance: Ceramide signalling down-regulates GLUT4 gene transcription in 3T3-L1 adipocytes." *The Journal of Biochemistry*. (1996):179-184.
52. Longland A y Byrd B. "Pasture nonstructural carbohydrates and equine laminitis." *Journal of Nutrition* 136 (2006):2099-2102.
53. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza J, Moro M, Portolés A. *Farmacología básica y clínica*. Panamericana, Buenos Aires. 2008. pg:622.
54. Lyon C, Hsueh W. "Adiposity, inflammation and atherogenesis." *Endocrinology* (2003):144-215.
55. Lyon C, Law R, Hsueh W. Adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 144 (2003):2195-2200.

56. McMeniman N. Nutrition of grazing broodmares, their foals and young horses. Barton, Australia: Rural Industries Research and Development Corporation; 2000.
57. Menting J, Whittaker J, Margetts M, Whittaker L, Kong G, Smith B, Watson C, Záková L, Kletvíková E, Jiráček J, Chan S, Steiner D, Dodson G, Brzozowski A, Weiss M, Ward C, Lawrence M. "How insulin engages its primary binding site on the insulin receptor." *Nature* 493 (2013):241-245.
58. Mowrey R, Pond K. Managing pastures to feed your horse. North Carolina Agricultural Research Bulletin. (2000): 1-15.
59. Muoio D, Newgard C. "Molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and b-cell failure in type 2 diabetes." *Nature Reviews* 9 (2008):193–205.
60. Olimpo C, Sierra I. "Acción insulínica y resistencia a la insulina: aspectos moleculares." *Revista Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia* 53 (2005): 235-243.
61. Ouchi N, Parker J, Lugus J, Walsh K, "Adipokines in inflammation and metabolic disease." *Nature Reviews Immunology* 11 (2011): 85–97.
62. Pagan J, Geor R, Caddel S. "The relationship between glycemic response and the incidence of OCD in Thoroughbred weanlings: a field study." In: Proceedings of the 47th Annual American Association of Equine Practitioners convention, San Diego. Lexington (2001) 322–325.
63. Poewell D, Reedy S, Sessions D, Fitzgerald B. "Effect of shortterm exercise training on insulin sensitivity in obese and lean mares." *Equine Veterinary Journal* (2002) 81-84.
64. Pollak M, Schernhammer E, Hankinson S. "Insulin-like growth factors and neoplasia." *Nature Reviews Cancer* (2004):505-518.
65. Ralston S. "Hyperglycemia/hyperinsulinemia after feeding a meal of grain to young horses with osteochondritis dissecans (OCD) lesions." *Pferdeheilkunde* 320 (1996):320–322.
66. Ralston S. "Insulin and glucose regulation." *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 18 (2002) 295-394.
67. Rasouli N, Kern P. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93 (2008):64–73.
68. Reaven G. "Insulin resistance, cardiovascular disease, and the metabolic syndrome: how well do the emperor's clothes fit?." *Diabetes Care* (2004):1011–1012.

69. Riber C, Rubio M, Márquez F, Pinedo M, Muñoz A, Castejón. "Hematological changes observed in Andalusian horses with laminitis." *Journal of Veterinary Science* 57 (1995):981-984.
70. Richards N, Hinch G, Rowe J. "The effect of current grain feeding practices on hindgut starch fermentation and acidosis in the Australian racing Thoroughbred." *Australian Veterinary Journal* 84 (2006):402-407.
71. Saltiel A, Kahn C. "Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism." *Nature* 414 (2001):799–806.
72. Sanz J, *El Caballo Español de Estirpe Cartujana*. Ed. Marban. Madrid. 1992.
73. Savage D, Petersen K, Shulman G. "Disordered Lipid Metabolism and the Pathogenesis of Insulin Resistance." *Physiological Reviews* 87 (2007):507-520.
74. Schmidt L, Hickey M. "Regulation of Insulin Action by Diet and Exercise." *Journal of Equine Veterinary Science* (2009):274-284.
75. Schott H, Graves E, Refsal K. "Diagnosis and treatment of pituitary pars intermedia dysfunction (classical Cushing's disease) and metabolic syndrome (peripheral Cushing's syndrome) in horses." *Advances in Veterinary Dermatology* 5 (2005):159–69.
76. Secombe C, Lester G. "The role of diet in the prevention and management of several equine diseases." *Animal Feed Science and Technology* 173 (2012):86– 101.
77. Shulman G. "Cellular mechanisms of insulin resistance." *Journal of Clinical Investigation* 106 (2000):171–176.
78. Slawik M, Vidal-Puig J. "Lipotoxicity, overnutrition and energy metabolism in aging." *Ageing Research Reviews* 5 (2006):144–164.
79. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K, Balletshofer B, Machicao F, Fritsche A, Haring H. "Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans." *Internal Medicine* 168 (2008):1609–1616.
80. Stephens J, Pekala P. "Transcriptional repression of the C/EBP-alpha and GLUT4 genes in 3 T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor-alpha." *The Journal of Biological Chemistry* 267 (1992):13580–13584.
81. Stephens J, Lee J, Pilch P. "Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance in 3 T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction." *The Journal of Biological Chemistry* 272 (1997):971–976.

82. Stephenson H, Green M, Freeman S. "Prevalence of obesity in a population of horses in the UK." *Veterinary Record* 168 (2011):131.
83. Szendroedi J, Roden M. "Mitochondrial fitness and insulin sensitivity in humans." *Diabetología* 51 (2008):2155–2167.
84. Treiber D, Kronfeld T. "Evaluation of genetic and metabolic predispositions and nutritional risk factors for pasture-associated laminitis in ponies." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 228 (2006):1538-1545.
85. Turner S, Hess T, Treiber K, Mello E Souza B, Almeida F. Comparison of insulin sensitivity of horses adapted to different exercise intensities. *Journal of Equine Veterinary Science* 31 (2011):645-649.
86. USDA. Lameness and laminitis in U.S. Horses. In: C. USDA:APHIS:VS, National Animal Health Monitoring System (ed.). Fort Collins, CO. 2000.
87. Valera M, Molina A, Rodero A. "Índice de conservación genética en la estirpe Cartujana del caballo de Pura Raza Española." *Archivos de Zootecnia* 47 (1998):175-180.
88. Valera M, Molina A, Gutierrez J, Gomez J, Goyache F. "Pedigree analysis in the Andalusian horse: population structure, genetic variability and influence of the Carthusian strain." *Livestock Production Science* 95 (2005):57-66.
89. Van Weyenberg S, Hesta M, Buyse J. "The effect of weight loss by energy restriction on metabolic profile and glucose tolerance in ponies." *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 92 (2008):538-545.
90. Vick M, Adams A, Murphy B. "Relationships among inflammatory cytokines, obesity, and insulin sensitivity in the horse." *Journal of Animal Science* 85 (2007):1144-1155.
91. Waller A, Kohler K, Burns T. "Regulation of glucose transport: novel insights into the pathogenesis of insulin resistance in horses." In: ACVIM forum proceedings. Anaheim (CA); 2010. p. 198.
92. Wilcox G. "Insulin and insulin resistance." *The clinical biochemistry reviews* 26 (2005):19-39.
93. Wyse C, McNie K, Tannahil J. "Prevalence of obesity in riding horses in Scotland." *Veterinary Record* 162 (2008):590-591.

**ANEXOS N.1:** Fichas de recopilación de información.

**CRIADERO:**

<b>Nombre del Caballo</b>	
<b>Raza</b>	
<b>Sexo</b>	
<b>Edad</b>	
<b>Peso aproximado</b>	
<b>Condición Corporal</b>	

<b>Tiempo</b>	<b>Hora</b>	<b>[Glucosa]</b>
Basal		
A los 5 minutos		
A los 30 minutos		
A los 45 minutos		
A los 60 minutos		

Glucosa \_\_\_\_\_ kg x 150 mg/kg

500 mg/ml

Insulina \_\_\_\_\_ kg x 0,1 UI/kg

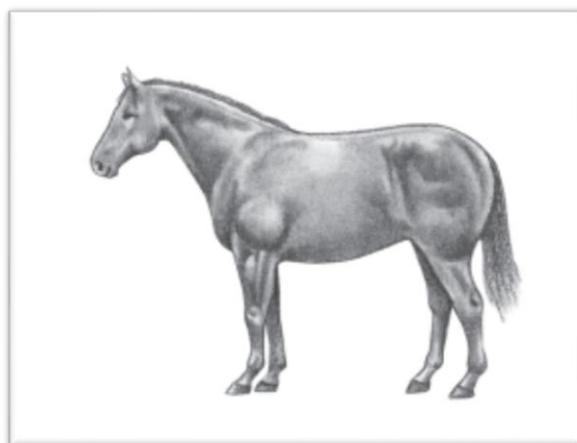
100 UI/ml

**ANEXOS N.2:** Cuadro de condición corporal de caballos con obesidad

Basado en la tabla de la American Association of Equine Practitioners (AAEP), 2006. El siguiente cuadro es una base para el análisis de los animales que serán tomados en cuenta para practicar el protocolo de la presente tesis.

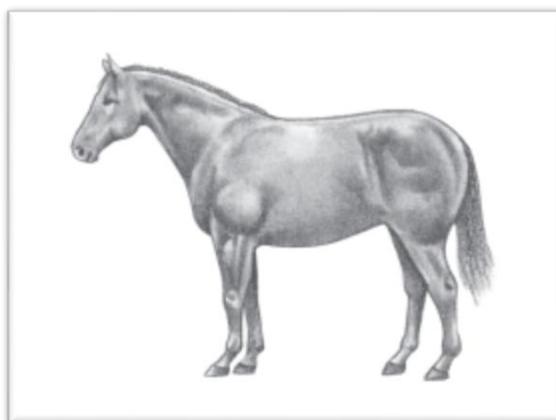
**Gordo:** Escala corporal de 7.

Tienen arrugas en la espalda, relleno notable de grasa entre las costillas, grasa suave en la base de la cola, grasa depositada a lo largo de la cruz, detrás de los hombros, y a lo largo del cuello.



**Obeso:** Escala corporal de 8.

Pliegues por la espalda, difícil de sentir las costillas. Depósitos de grasa alrededor de base de la cola, en el área a lo largo cruz y detrás de los hombros. Engrosamiento notable de cuello, grasa depositada a lo largo del interior de los muslos.



**Extremadamente Obeso:** Escala corporal de 9.

Pliegues obvios en la espalda, grasa irregular que aparece sobre las costillas; abultamiento de grasa alrededor de base de la cola, a lo largo de la cruz, detrás de los hombros, y a lo largo del cuello. En general los flancos se observan llenos de grasa.

