

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS

TESINA PARA ASPIRAR

AL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN MEDICINA

DEPORTIVA DEL EQUINO

**“USO DE LA GLICEMIA COMO INDICADOR
DEL ESTADO ATLÉTICO EN EQUINOS”**

AUTOR

Médico Veterinario Camilo Quintero Carreño

27 de Diciembre de 2010

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	5
INTRODUCCIÓN	6
MECANISMOS PARA LA OBTENCIÓN DE LA GLUCOSA	7
Digestión de Carbohidratos	7
<i>Digestión enzimática</i>	8
<i>Fermentación</i>	9
Absorción de sustratos	9
<i>Absorción de azúcares</i>	9
<i>Absorción de ácidos grasos volátiles</i>	11
CONTROL ENDÓGENO DE LA GLICEMIA	11
Control endocrino	13
<i>Hormonas Hipofisiarias</i>	13
<i>Adrenocorticotropina</i>	13
<i>Hormona del crecimiento o somatotropina</i>	13
<i>Hormonas adrenales</i>	15
<i>Glucocorticoides</i>	15
<i>Epinefrina y norepinefrina</i>	16
<i>Hormonas tiroideas</i>	18
<i>Hormonas pancreáticas</i>	19
<i>Insulina</i>	19
<i>Glucagón</i>	20
<i>Hormonas del tracto gastrointestinal</i>	21
<i>Péptido inhibidor gástrico</i>	21

<i>Péptido intestinal vasoactivo</i>	21
<i>Adipoquinas</i>	21
<i>Adinopectina</i>	21
<i>Leptina</i>	22
<i>Hormonas sexuales</i>	22
Sistema simpático β -adrenérgico	24
MÉTODOS DE MEDICIÓN	25
PRUEBAS DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA Y MODELOS PARA SU ESTUDIO	26
Test de tolerancia a la glucosa con administración oral	26
Test de tolerancia a la glucosa con aplicación intravenosa	28
Modelo minimalista de la dinámica de la glucosa	28
Índice glicémico	29
Modelos para el estudio de la cinética de la glucosa	32
Métodos “Clamp” para sensibilidad a la insulina	34
CAUSAS DE VARIACIÓN EN EL COMPORTAMIENTO DE LA GLICEMIA	34
Manejo	35
Alimentación y nutrición	35
Condición corporal	38
Lactancia y estado reproductivo	39
Enfermedad	39
<i>Resistencia a la insulina</i>	39
<i>Síndrome de Cushing</i>	40
<i>Diabetes</i>	44
<i>Obesidad</i>	45

<i>Síndrome metabólico equino</i>	46
<i>Feocromocitoma</i>	48
Género	49
Vejez	49
Fármacos	50
Entrenamiento	51
IMPORTANCIA CLÍNICA DEL MONITOREO DE LA GLICEMIA	51
Predicción y monitoreo del estado atlético	51
Evaluación de la ración y estado nutricional mediante el uso de la glicemia en relación al desempeño atlético	55
Evaluación de la suplementación posterior al ejercicio	58
Control y monitoreo de enfermedades mediante la glicemia	60
CONCLUSIONES	61
BIBLIOGRAFÍA	63

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por el incondicional apoyo que me permitió culminar el estudio de posgrado y fue un incentivo en la realización de este trabajo

USO DE LA GLICEMIA COMO INDICADOR DEL ESTADO ATLÉTICO EN EQUINOS

INTRODUCCIÓN

La glucosa es el carbohidrato monosacárido de mayor importancia metabólica en los mamíferos. La mayoría de los carbohidratos de la dieta son absorbidos hacia la sangre en forma de glucosa, obtenida a partir de los almidones de la dieta y los disacáridos, aunque algunos otros azúcares se convierten en glucosa en el hígado. La glucosa es el principal combustible metabólico de los mamíferos, exceptuando los rumiantes. Es el precursor para la síntesis de los demás carbohidratos en el cuerpo, incluyendo el glucógeno para almacenamiento, la ribosa y la desoxirribosa de los ácidos nucleicos, la galactosa, los glucolípidos, las glucoproteínas y los proteoglicanos ⁽¹⁾. La concentración de glucosa en sangre, o glicemia, depende de una amplia variedad de factores, siendo el resultado de un equilibrio entre la tasa de ingreso y remoción del nutriente hacia y desde la circulación, incluyendo el sistema de reabsorción renal, ya que cuando se excede el umbral (180-200mg/dl ó 10.0-11.1mmol/L), la pérdida urinaria de glucosa puede ser un factor adicional que interviene en la mantención de la concentración de glicemia ⁽²⁾.

La glicemia es una importante variable fisiológica que exhibe una ritmicidad diaria en los mamíferos alimentados con un régimen tradicional o ad libitum. Debido a que los carbohidratos hacen una parte importante en la dieta, se podría decir que la ritmicidad diaria de la glicemia es el resultado directo de la ingestión de alimento de acuerdo a los patrones de comportamiento diarios. Un estudio en ratas de laboratorio demostró que las concentraciones de glucosa en sangre persistían después de 36 horas de ayuno, de la misma manera que en aquellas alimentadas periódicamente con una dieta isocalórica. Algunas investigaciones han demostrado que el control del ritmo diario de la glicemia se da por un “reloj” hipotalámico, con acción directa sobre el hígado, por medio del sistema nervioso simpático. En otro estudio se comparó el ritmo diario de la glicemia en cuatro especies, caninos, bovinos, ovinos y equinos, todos de sexo hembra, se observó que en los equinos y caninos se presentaban elevaciones en la glicemia después de 2 a 3 horas de la administración de una ración, y que a su vez, estas dos especies tenían niveles más elevados de glucosa en sangre que los rumiantes. Además, en todas las especies se demostró que las variaciones en la amplitud del ritmo no fueron estadísticamente relevantes, pero eran ligeramente menores

cuando el animal se encontraba en ayuno, lo cual fue más notorio en monogástricos. Para los equinos el pico máximo de glicemia se presentó a las 15:18. Existió una tendencia a presentarse más temprano cuando los animales eran alimentados ad libitum. El hecho de que las variaciones en el ritmo diario sean casi abolidas cuando los animales muestreados se encontraban en ayuno y que no sean estadísticamente significativas en animales alimentados, sugiere que el control de la glicemia está dado mecanismos endógenos, principalmente hepáticos, como la gluconeogénesis, que no dependen de un estímulo exógeno como la alimentación. Sin embargo, en el mismo estudio, los equinos y caninos fueron ayunados 48 y 24 horas antes del muestreo, respectivamente, lo cual podría sugerir que no se dio lugar a una digestión completa y que los valores de la glicemia podrían depender más de la dieta que de un control endógeno en estas especies (³).

Los avances en las competencias ecuestres exigen encontrar parámetros que ayuden a controlar y monitorear el estado atlético de los equinos. Desde hace algunos años se ha venido desarrollando la medicina deportiva en esta especie, y se ha investigado sobre indicadores que permitan tomar decisiones oportunas acerca del entrenamiento, la alimentación o el manejo de patologías en este tipo de ejemplares. La glicemia no fue el valor más tenido en cuenta durante algunas décadas, pero actualmente se han realizado estudios que la asocian con el desempeño atlético, en relación estrecha con los factores nutricionales y de manejo. En este trabajo se realizó una revisión bibliográfica actual con el fin de buscar las relaciones entre la glicemia y el estado atlético de los caballos deportistas, teniendo en cuenta brevemente algunas causas de variación que podrían alterar los resultados, y ejemplificando cómo la evaluación de la glicemia puede ser un método práctico y rápido para realizar una mejor aproximación a la toma de decisiones en cuanto al manejo general, deportivo y nutricional del equino atleta.

MECANISMOS PARA LA OBTENCIÓN DE LA GLUCOSA

Digestión de carbohidratos

En los equinos los carbohidratos pueden ser hidrolizados o fermentados, dependiendo de la unión de sus moléculas de azúcar: las moléculas α -1,4 sufren hidrólisis enzimática y las moléculas β -1,4 son fermentadas. Los carbohidratos

hidrolizables incluyen hexosas, disacáridos, algunos oligosacáridos como la maltotriosa, y almidones sensibles a la hidrólisis enzimática. Los carbohidratos fermentables incluyen fibras solubles como mucílagos y pectinas, algunos oligosacáridos como fructanos y galactanos, almidones resistentes a la hidrólisis enzimática, hemicelulosa, celulosa y lignocelulosa (4).

Digestión enzimática

Las enzimas específicas para la hidrólisis de carbohidratos secretadas en el intestino delgado incluyen la α -amilasa, α -glucosidasas (sucrasa, glucoamilasa, maltasa), y la β -galactosidasa (lactasa). A diferencia de los humanos, existe una concentración relativamente baja de α -amilasa en la saliva, con lo cual la hidrólisis sólo toma lugar a partir del ingreso de los azúcares al estómago. Allí, los carbohidratos son hidrolizados en cierta medida por los ácidos gástricos, sin requerir aun ninguna reacción enzimática.

La digestión de los carbohidratos hidrolizables es iniciada principalmente por la α -amilasa pancreática en el intestino delgado. En la fase luminal esta enzima separa los enlaces α -1,4 de las moléculas de almidón, pero no es capaz de hacer lo mismo con los enlaces α -1,6 ó α -1,4 terminales, de manera que los primeros serán separados por la enzima amilopectinasa. El producto final a ese nivel son disacáridos y oligosacáridos, aun sin presencia de azúcares libres. Las disacaridasas, sucrasa, lactasa y maltasa, se encuentran a lo largo de todo el intestino delgado. Sin embargo, la actividad de la sucrasa es mayor en el duodeno y yeyuno que en el íleon, mientras que la actividad de la maltasa es igual en las tres porciones (5). La lactasa es funcional en todas las porciones del intestino delgado de los caballos adultos, pero con mayor actividad en el duodeno y yeyuno que en el íleon. Aunque su actividad es mayor durante el destete, la presencia de lactasa funcional en los caballos adultos sugiere que son capaces de digerir la lactosa (4). La acción de dichas enzimas en las células epiteliales que conforman el borde de cepillo de la mucosa completa la hidrólisis para producir los azúcares, glucosa, galactosa y fructosa (5).

La tasa y extensión de la digestión de almidones depende también del origen botánico de la ración, al determinar la proporción amilasa: amilopectina y la forma estructural de los gránulos de almidón. Otro factor importante es el procesamiento del alimento, ya que este determina el tamaño de las partículas y la integridad de la pared celular vegetal (6).

Fermentación

La fermentación ocurre principalmente en el intestino grueso, pero puede darse en otras porciones del tracto digestivo cuando las condiciones favorecen la proliferación de microorganismos, incluyendo un tiempo de retención adecuado y un pH superior a 5, aunque cuando este se encuentra <6 , podría producirse ácido láctico ^(4,5). Sin embargo, la presencia de bacterias anaerobias viables, así como acetato, butirato, propionato y lactato, sugiere que hay una fermentación limitada en el estómago equino, particularmente en la región fúndica. El poco tiempo de retención en el estómago y el gradiente de pH de dorsal a ventral de la mucosa gástrica sólo puede mantener una fermentación nominal. En el intestino delgado se presenta una baja tasa de fermentación, pero aun no es claro si es independiente, o se da por un reflujo desde el intestino grueso. Así, el hallazgo de gases fermentativos en el aire exhalado es un indicativo de fermentación de almidones y fructosanos en el estómago e intestino delgado, pero no de pectina o celulosa.

Los carbohidratos fermentados por la microflora intestinal liberan ácidos grasos volátiles (AGV), principalmente acetato, propionato, butirato, y en menor medida, lactato y valerato. Las proporciones relativas de AGV producidos dependen de los substratos, como forraje o alimento concentrado. El incremento en las proporciones de grano favorece la producción de propionato y lactato a expensas del acetato. Así, la administración de grandes cantidades de granos limita la eficiencia para la utilización de la fibra, por alterar el ecosistema microbiano en el ciego y colon equino, al favorecer la proliferación de *Lactobacillus* spp. y la producción de lactato, el cual es pobremente absorbido ⁽⁴⁾.

Absorción de sustratos

Absorción de azúcares

La glucosa sanguínea es suministrada por la absorción intestinal de su porción dietaria o por su producción hepática a partir de sus precursores, por ejemplo carbohidratos (glucógeno, fructosa, galactosa) y aminoácidos (gluconeogénesis). El proceso de absorción varía dependiendo del grado de actividad hormonal sistémica, siendo el caso de las hormonas tiroideas, y de la actividad hormonal gastrointestinal (secretina). Todas las condiciones que afecten los procesos digestivos gastrointestinales, como la acidez, las enzimas digestivas o enfermedades, afectan sustancialmente la absorción de glucosa, haciendo importante la evaluación de la glicemia en todos los casos de enfermedad ⁽²⁾.

Se han identificado dos clases de proteínas transportadoras de glucosa en las células de los mamíferos. La SGLT1 (cotransportador de alta afinidad, baja capacidad, Na⁺/glucosa tipo 1), presente en las células de la mucosa del lumen intestinal y en el túbulo contorneado proximal del riñón, y las GLUT (facilitadoras del transporte de glucosa). La SGLT1 se encarga principalmente del transporte de D-glucosa y D-galactosa a través de la membrana epitelial del borde de cepillo en contra del gradiente de concentración gracias al transporte activo de Na⁺ y a la bomba Na⁺/K⁺-ATPasa. Los azúcares se acumulan dentro de los enterocitos y son llevados bajo gradiente hacia la circulación sistémica principalmente por el transportador GLUT2 en el intestino.

Los genes que codifican las proteínas GLUT se han identificado como GLUT1 a GLUT12, y se dividen en tres clases, basándose en su estructura y similitudes secuenciales. Los transportadores clase I, que incluyen las isoformas GLUT 1-4, facilitan el transporte de glucosa a través de la membrana plasmática por gradiente, hacia el interior o exterior de todas las células del organismo. El GLUT1 se encuentra expresado en las células endoteliales cerebrales, placentarias y testiculares; el GLUT2 se encuentra en el hígado, intestino delgado, riñón y células pancreáticas β; el GLUT 3 es el principal transportador de glucosa en las células parenquimatosas del cerebro; y el GLUT 4 está presente principalmente en los tejidos dependientes de las señales insulínicas, incluyendo el tejido adiposo, el músculo cardíaco y esquelético. Los transportadores clase II GLUT 5, se encargan principalmente del transporte de fructosa y están presentes en el intestino delgado mayormente, y en el riñón, cerebro, músculo, tejido adiposo, testículos y espermatozoides. Los demás transportadores clase II, GLUT 9 y 11, y los clase III, GLUT 8, 10 y 12, al parecer son específicos para ciertos tejidos y células de manera similar a los de clase I. La estructura y función de los GLUT 1 a 5 es conocida y bien comprendida, pero la función y actividad de los GLUT 6-12 requieren mayor investigación. El mayor sitio de absorción de glucosa en los equinos es el intestino delgado proximal, especialmente en el duodeno, seguido del yeyuno e íleon.

El tiempo que transcurre entre un incremento abrupto en los carbohidratos hidrolizables de la dieta y el aumento en los niveles de SGLT1 en ratones es 12 a 24 horas. En esa especie, la regulación del transporte de glucosa implica un incremento en la transcripción de SGLT1, principalmente en las células de las criptas del borde de cepillo. Comparativamente, en el equino la expresión de la SGLT1 depende de la abundancia de ARNm. Si existiera un tiempo similar en la especie equina, en el caso de un cambio abrupto en la dieta, el transporte de azúcares se podría ver limitado por la disponibilidad de ARNm, exacerbando una sobrecarga de carbohidratos hidrolizables en el intestino delgado ^(4,5). En el

estudio de Dyer et al. (2009) se investigaron los cambios en las enzimas digestivas y la capacidad de absorción de glucosa en la mucosa del intestino delgado de los equinos en respuesta a un incremento en los carbohidratos solubles de la dieta. Se encontró que la tasa de transporte de glucosa, la presencia de transportadores SGLT1 y la expresión de ARNm para este, fueron 2 veces mayores en el yeyuno y 3 a 5 veces más altas en el íleon, en los caballos alimentados con dietas ricas en carbohidratos, que en los alimentados sólo con forraje. Sin embargo, la actividad de las enzimas disacaridasas no fue afectada por el tipo de dieta. Se determinó también en biopsias duodenales e ileales de caballos a los cuales se les realizó un cambio en la dieta, con aumentó de la composición de carbohidratos durante dos meses (<1g/Kg P/d hasta 6g/Kg PV/d), que la expresión de SGLT1 estaba aumentada al doble en el duodeno y 3.3 veces en el íleon, lo cual demuestra que en efecto el transporte de glucosa en el intestino aumenta frente a la oferta de carbohidratos en la dieta y que el aumento en el número de transportadores SGLT1 fue concomitante con el aumento en el ARNm (7).

Absorción de ácidos grasos volátiles (AGV)

Los AGV son absorbidos bajo el gradiente de pH a través de la mucosa y pasan a través de la pared del intestino grueso por difusión pasiva, especialmente en forma de ácidos libres. La tasa de absorción es inversamente proporcional al peso molecular. El que se absorbe con mayor facilidad es el acetato, seguido del propionato, el butirato, y por último el lactato. La absorción de los AGV es proporcional, de manera que se mantenga un pH de 6 en el colon, requerido para el balance de las poblaciones bacterianas encargadas de la fermentación de la fibra. Una vez absorbidos, los AGV viajan por la circulación portal hacia el hígado en forma de aniones neutrales con respecto al pH sanguíneo (5).

CONTROL ENDÓGENO DE LA GLICEMIA

En el estado postabsortivo, la producción hepática es la principal fuente de suministro para mantener los niveles glicemia. La epinefrina y el glucagón promueven la liberación de glucosa a partir del glucógeno. Los glucocorticoides promueven la gluconeogénesis oponiéndose a la acción hipoglicémica de la insulina.

La remoción de la glucosa sanguínea depende de una serie de factores, la mayoría relacionados con la tasa de utilización de esta. Todos los tejidos utilizan glucosa constantemente con propósitos energéticos o para convertirla en otros productos, como glucógeno, pentosas, lípidos o aminoácidos. De esta manera, el eflujo de glucosa desde la circulación hacia los tejidos es constante y modulado por la tasa de consumo. El nivel de glucosa también es autorregulado por su propia concentración, ya que con niveles elevados la tasa de captación de los tejidos como el músculo y el hígado aumenta. La presencia de insulina incrementa la tasa de utilización de la glucosa mediante el aumento del transporte vía GLUT4 en el músculo y tejido adiposo, o por el aumento en la fosforilación hepática. La acción de la insulina es opuesta a los factores diabetogénicos, que incluyen la hormona del crecimiento, el glucagón, el cortisol y la epinefrina.

El hígado ocupa una posición fundamental en el mecanismo de regulación de la glicemia debido a su capacidad de reponer o remover la glucosa del sistema circulatorio. Sin embargo, la mayor actividad metabólica de este órgano va dirigida a la reposición, más que al uso de la glucosa. Cuando el hígado capta la glucosa, el 25% es oxidado y convertido en lactato o CO_2 , y la porción restante forma glucógeno. El glucógeno es la fuente de glucosa aportada por el hígado durante la mayor parte del tiempo. El músculo por el contrario no posee actividad de la enzima glucosa-6-fosfatasa, por lo cual no puede generar glucosa libre, y esto lo convierte en un tejido principalmente demandante de dicho nutriente.

Como se mencionó, el sistema transportador de glucosa GLUT4, ubicado en la membrana, modula la velocidad del paso de glucosa hacia los tejidos periféricos sensibles a la insulina, especialmente el músculo y el tejido adiposo. En el hígado, por el contrario, la glucosa se mueve libremente a través de la membrana citoplasmática, por lo cual la tasa de absorción no es afectada por el sistema de transportadores. En un nivel de glicemia de 8.33mmol/L (150mg/dl) el hígado deja de captar o reponer glucosa al sistema circulatorio. Este nivel se ha llamado “nivel glucostático”, y es en él, cuando los mecanismos de reposición y remoción de glucosa circulante operan en tasas iguales. Por encima de dicho valor la tasa de remoción aumenta, y por debajo incrementa la tasa de reposición. Los niveles de glicemia en ayuno en la mayoría de las especies se mantienen alrededor de 5mmol/L (90mg/dl), lo cual indica que el hígado mantiene la concentración la mayor parte del día, excepto en aquellos periodos en los cuales la glicemia aumenta por encima del nivel glucostático. Estos periodos por lo general corresponden a unas pocas horas anteriores y posteriores al consumo de una ración de alimento ⁽²⁾.

Control endocrino

Hormonas hipofisarias

Adrenocorticotropina (ACTH)

La ACTH es un péptido de 39 aminoácidos, cuyo precursor es la proopiomelanocortina. Su secreción es regulada por la hormona liberadora de corticotropina (CRH) hipotalámica y por la hormona antidiurética (arginina-vasopresina, AVP), y las dos actúan sinérgicamente para estimular la liberación pulsátil de ACTH. El ritmo circadiano también afecta la secreción de ACTH, teniendo una mayor frecuencia de pulsos en las horas cercanas al amanecer, que progresivamente disminuye en lo restante del día. La secreción también está afectada por hemorragias o factores estresantes internos o externos que provoquen elevación en las concentraciones de cortisol circulante. Dentro de estos factores se encuentran la hipoxemia, hipotensión, hipoglicemia, temperatura ambiental, traumas y dolor.

La ACTH estimula la corteza adrenal y promueve la secreción de cortisol en la mayoría de mamíferos y corticosterona en los roedores y lagomorfos (⁸). Varias publicaciones han demostrado que existe un incremento de la ACTH en el caballo cuando se toman las muestras postejercicio. La mayor conclusión es que los ejercicios prolongados de enduro y los de alta intensidad provocan incrementos en la ACTH y consecuentemente en el cortisol. A partir de eso se ha especulado que las elevaciones son debidas al factor estresante, pero vale la pena aclarar que el cortisol cumple un rol en la movilización de sustratos y el metabolismo durante el ejercicio, por lo cual, este fenómeno podría deberse a una respuesta fisiológica. Al parecer la respuesta de la ACTH está correlacionada con la producción de catecolaminas y lactato, provocada por el incremento en el ejercicio. Cuando los caballos se ejercitan a velocidades constantes del 110% VO_{2max} , las concentraciones de ACTH incrementan rápidamente y de forma lineal a lo largo de las pruebas, y tienden a regresar a los valores basales entre 60 y 120 minutos postejercicio (⁹).

Hormona del crecimiento o somatotropina (GH o ST)

La GH contrarresta la acción de la insulina sobre el metabolismo de los lípidos y la glucosa, disminuyendo el uso y almacenamiento de esta y favoreciendo la síntesis

de proteínas y la lipólisis (^{2,10}). Es importante además para regular la concentración basal de glucosa, lo cual se conoce como efecto glucostático (¹⁰). Esta hormona posee un patrón de secreción pulsátil regulado por la hormona hipotalámica liberadora de somatotropina (GHRH) y su factor inhibidor, la somatostatina, que parece reducir la secreción de somatotropina de manera independiente a la disponibilidad de GHRH. La hormona del crecimiento ejerce sus mayores efectos sobre el metabolismo, el crecimiento y la diferenciación celular. Incrementa la lipólisis en las células adiposas, la glucogenólisis y la síntesis de proteínas en el hígado y las células musculares, y promueve la condrogénesis en el hueso. También interactúa con los receptores de membrana en el hígado, causando la liberación de péptidos estimuladores del crecimiento, también llamados somatomedinas, que se asemejan a los proinsulínicos. Otros promotores del crecimiento como el factor de crecimiento insulínico tipo 1 y 2 (IGF-1 e IGF-2) participan en el desarrollo de tejidos y órganos. El IGF-1, antes denominado somatomedina C, es un mediador importante de la GH producido principalmente en el hígado. También ejerce retroalimentación sobre la glándula pituitaria para regular la secreción de GH, encontrándose niveles bajos de IGF-1 cuando hay deficiencia de GH o altos cuando hay exceso. Las concentraciones de GH e IGF-2 se relacionan con la condición corporal, siendo mayores en los animales de razas grandes. El IGF-2 es secretado por células del sistema nervioso central y está implicado principalmente en el desarrollo fetal (⁸). Durante el ejercicio las concentraciones plasmáticas de GH aumentan entre 8 y 10 veces tras los primeros 5 minutos, y un ejercicio máximo podría alterar los valores basales hasta por 24 horas (¹¹).

La aplicación exógena de GH también induce cambios metabólicos. En un experimento se compararon las respuestas biológicas en caballos castrados tras la aplicación de 20µg/Kg diarios y la aplicación de 40µg/Kg cada dos días de somatotropina recombinante equina, por un total de 30 días en ambos casos. Se observó que las concentraciones de glucosa plasmática, insulina y ácidos grasos no esterificados incrementaron considerablemente, mientras que el nitrógeno ureico plasmático disminuyó. Sólo se encontraron diferencias mínimas entre los dos grupos para estos parámetros. Las concentraciones de IGF-1 también aumentaron en los dos grupos, pero fueron mayores en el grupo tratado diariamente (¹²).

Hormonas adrenales

Glucocorticoides

La secreción de cortisol en la corteza adrenal aumenta en respuesta al incremento en los niveles de ACTH (¹²). Los glucocorticoides estimulan la proteólisis, aumentan la formación de glucógeno, estimulan la gluconeogénesis y la glucosa-6-fosfatasa intracelular (^{2,10}). También aumentan la glicemia por medio de la disminución de la respuesta en el músculo esquelético y los adipocitos a la captación de glucosa mediada por insulina. Los efectos de los glucocorticoides antagónicos a la insulina se acompañan, en general, de hiperglicemia e hiperinsulinemia (¹⁰).

Los glucocorticoides pueden influenciar la secreción de hormonas en la pituitaria anterior y la secreción de ACTH procesada por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Cuando se administran oral o parenteralmente pueden afectar la función tiroidea, la secreción de insulina, el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, con una supresión total de las concentraciones séricas de T₃ y T₄ en caballos. La disminución persistente en las concentraciones de T₃ se ha asociado con dosis orales repetidas o únicas de dexametasona en los humanos, con un decrecimiento similar, pero menos pronunciado en la T₄. Esto se debe a que los glucocorticoides interfieren con la función tiroidea mediante una disminución en la secreción de hormona tiroestimulante (TSH), y por disminución en la globulina de unión tiroidea (TBG) (¹³).

El grado de aumento en la concentración plasmática de cortisol refleja bien la duración del ejercicio, y en menor medida su intensidad. Se han encontrado niveles de cortisol más elevados tras una carrera de enduro o durante un evento de 3 días a campo traviesa que durante una exhibición de salto. Durante el ejercicio breve, los niveles de cortisol no se han encontrado relacionados con la intensidad del trabajo o con las concentraciones de lactato, y las concentraciones máximas suelen presentarse entre 5 y 30 minutos después de finalizar un ejercicio corto y de alta intensidad. El principal efecto metabólico del cortisol durante el ejercicio es incrementar la gluconeogénesis hepática y promover la lipólisis para proveer el combustible necesario para un ejercicio submáximo y prolongado (¹¹).

Epinefrina y norepinefrina

Las catecolaminas inducen decrecimiento en la secreción de insulina, lo cual aumenta la lipólisis debido a que esta hormona es un inhibidor eficiente de la lipasa hormonosensitiva. La noradrenalina es secretada por las neuronas simpáticas postsinápticas y por la médula adrenal, mientras que la adrenalina es secretada sólo por la última. Las respuestas de la adrenalina y noradrenalina durante el ejercicio son indicadores sensibles de la intensidad del mismo, y poseen una correlación significativa con las concentraciones de lactato en sangre. El tiempo en que se secretan la noradrenalina y la adrenalina es diferente, ya que los cambios en la concentración de la primera se presentan con ejercicios de intensidad baja, contrario a lo que sucede con la adrenalina. Las respuestas de estas hormonas observadas en el caballo son mayores que las del humano, probablemente por la importancia que poseen mediando las respuestas fisiológicas. La mayoría de los efectos de la adrenalina se deben a la producción de AMPc después de su unión a los receptores β -adrenérgicos. La noradrenalina se une débilmente a los receptores y posee efectos similares, pero algunas de sus respuestas difieren a las de la adrenalina por poseer más afinidad por los receptores α -adrenérgicos.

Las catecolaminas, por medio de los receptores β -adrenérgicos, promueven la descomposición del glucógeno en los músculos y el hígado, incrementan la lipólisis en el tejido adiposo e inhiben la secreción de insulina. Estos efectos se manifiestan con aumentos en la concentración de ácidos grasos no esterificados y de glucosa en sangre, lo cual incrementa la disponibilidad de sustratos para el músculo en ejercicio (¹¹).

Dentro de los numerosos factores que regulan el metabolismo de carbohidratos en el músculo, existe evidencia de que el estímulo adrenérgico puede afectar la captación de glucosa y el uso del glucógeno en ese tejido. En humanos, durante el reposo, la depuración de glucosa basal y la estimulada por insulina se alteran durante la infusión de epinefrina. Estudios en ratas han comprobado que el músculo esquelético es el principal tejido en el cual la infusión de epinefrina disminuye la captación de glucosa. De manera similar, estudios en perros de carrera demuestran que la infusión de epinefrina inhibe la depuración de glucosa, pero no se ve afectada su producción hepática. Además, la administración de propanolol inhibe los efectos de la epinefrina sobre la tasa de depuración de glucosa, implicando el sistema β -adrenérgico en la modulación del consumo de este carbohidrato. En contraste con los efectos inhibitorios de la estimulación β -adrenérgica sobre la captación de glucosa por el músculo, estudios en animales y humanos han demostrado que la infusión de epinefrina aumenta el uso del glucógeno durante ejercicios submáximos.

Es bien conocido que el ejercicio es un estímulo potente para la secreción de epinefrina. Sin embargo, la magnitud de la respuesta plasmática de esta hormona es afectada por la disponibilidad de carbohidratos. En humanos, durante el ejercicio, las concentraciones de epinefrina plasmática son mayores en el ayuno que tras la alimentación. De otra parte, el consumo de una dieta rica en carbohidratos durante 3 a 4 días, o la ingestión de glucosa durante el ejercicio, exacerbaban el incremento en las concentraciones plasmáticas estimuladas por dicho factor.

En un estudio se evaluaron los efectos de la administración de glucosa preejercicio, con y sin infusión de epinefrina, sobre el metabolismo de los carbohidratos en caballos durante el ejercicio. Se utilizaron 6 caballos sometidos a 60 minutos de ejercicio submáximo sobre la cinta, aplicando 1 hora antes del estudio 2gr/Kg por vía oral de glucosa para el primer caso; 1 hora antes del estudio 2gr/Kg por vía oral de glucosa mas una infusión intravenosa de epinefrina durante el ejercicio a una tasa de $0.2\mu\text{mol/Kg}^{-1}/\text{min}^{-1}$ para el segundo caso, y una hora antes del ejercicio la administración de sólo agua para el control. En los dos casos la administración de glucosa causó hiperglicemia e hiperinsulinemia. En el caso de glucosa-epinefrina, las concentraciones de epinefrina plasmática fueron 3 ó 4 veces más altas que en las demás pruebas. Comparada con la prueba de sólo agua, la tasa de aparición de glucosa fue $\pm 50\%$ y $\pm 30\%$ mayor en los casos de glucosa y glucosa-epinefrina, respectivamente. La tasa de desaparición de glucosa fue 100% mayor en el caso de glucosa que en el de sólo agua, pero cuando se administró epinefrina, se inhibió completamente la captación de glucosa asociada con la administración de esta. El uso de glucógeno fue mayor en el caso glucosa-epinefrina que en el caso de sólo glucosa y el control. De esto se pudo concluir que la administración de glucosa pre ejercicio aumenta su utilización durante las pruebas de intensidad moderada, pero no altera el uso del glucógeno, y que el incremento en los niveles de epinefrina circulante, inhiben la presentación de la tasa de desaparición mayor observada tras la administración de glucosa preejercicio (¹⁴).

Por otra parte, Xiao-Xia y Bonem (1998) examinaron los efectos de la epinefrina sobre el transporte basal y estimulado por insulina de la 3-O-metilglucosa (3-MG) en músculos de rata perfundidos, y la presentación de transportadores GLUT-4 en las membranas plasmáticas del músculo esquelético. Las dosis de epinefrina fueron 25, 50 y 150nM. La insulina incrementó el transporte de glucosa de 330-600% en tres tipos de músculo esquelético (gastrocnemio blanco, gastrocnemio rojo y sóleo). El transporte de glucosa también se vio incrementado por la epinefrina (22-48%) en esos músculos. Por el contrario el transporte estimulado por insulina de 3-MG se redujo por la administración conjunta de epinefrina en los

tres tipos de músculo; las reducciones más importantes fueron observadas tras la administración de la dosis de 25nM de epinefrina en el gastrocnemio blanco (-25%) y en el gastrocnemio rojo (-32.5%). En el sóleo se observó un decrecimiento dependiente de la dosis (-27% con 25nM; -55% con 150nM). Con la administración de insulina (20mU/ml) y epinefrina (150nM) se observó translocación de receptores GLUT-4 hacia la membrana plasmática y no se observaron diferencias significativas entre la insulina y la epinefrina por separado para este parámetro. Se pudo concluir que la epinefrina no inhibe la translocación de los GLUT-4 estimulada por la insulina, y que los efectos combinados de las dos hormonas sobre el transportador no son aditivos. El incremento de transportadores GLUT-4 en la superficie se asoció con el aumento en las concentraciones de AMPc, pero esto sólo se observó bajo la presencia aislada de epinefrina. No hubo relación evidente entre las concentraciones de AMPc y los GLUT-4 de superficie cuando se combinaron los estímulos de la epinefrina y la insulina. Este estudio indica que la epinefrina puede translocar los receptores GLUT-4 desde sus depósitos intracelulares hacia la membrana, incrementando el transporte de glucosa cuando la insulina se encuentra ausente, o puede inhibir el transporte de glucosa cuando la insulina está presente (¹⁵).

Hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas son importantes para el crecimiento, maduración de órganos y sistemas, y para la regulación del metabolismo. La glándula tiroides fabrica y secreta tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), aunque la mayor fuente de esta última en el organismo, es la conversión de T4 a T3 en los tejidos periféricos. La T3 es más activa metabólicamente que la T4. Las dos hormonas circulan en la sangre, unidas a proteínas transportadoras o de forma libre, siendo esta última la más activa. La secreción de las hormonas tiroideas es regulada por la tirotrópina u hormona estimulante de la tiroides (TSH), proveniente de la pituitaria anterior, y esta a su vez es regulada por hormona liberadora de tirotrópina (TRH), proveniente de la eminencia media del hipotálamo (^{16,17}). Aproximadamente el 90% de la secreción hormonal de la tiroides corresponde a T4, el 10% T3, y sólo el 1% de las hormonas tiroideas circulantes se encuentran libres. Estas se encargan de cumplir las funciones biológicas y de realizar la retroalimentación negativa en el hipotálamo, la hipófisis y la tiroides. La T3 reversa (rT3) es el primer producto de la deiodinación de la T3, y aunque su función precisa aun no es clara (¹⁷), al parecer se opone a los efectos de la T3 en los tejidos blanco (¹⁶).

La tiroxina estimula la utilización de oxígeno y la producción de calor en diferentes células del organismo. Esto genera un mayor consumo de carbohidratos, incremento en el catabolismo proteico y excreción de nitrógeno, oxidación de las

grasas, y disminución en el peso corporal. Además, la administración de tiroxina aumenta la frecuencia cardíaca por un efecto directo sobre el músculo cardíaco.

La función normal del sistema nervioso depende de la producción de las hormonas tiroideas en animales y humanos. Durante los periodos en los cuales se encuentran bajas las concentraciones de hormonas tiroideas, el sistema nervioso deja de funcionar de manera normal y el animal se encuentra letárgico y mentalmente deficiente. Esta condición es reversible en el animal adulto, pero en los jóvenes puede no serlo. Por otra parte, un exceso en la secreción de hormonas tiroideas hace al animal nervioso, irritable e hiperactivo. Por su parte, la triyodotironina libre se une con su receptor en la membrana mitocondrial para activar el metabolismo energético, y si se une con el receptor nuclear, incrementa la transcripción genética para facilitar la síntesis de proteínas. Otros efectos de las hormonas tiroideas incluyen el aumento del metabolismo basal, aumentar la producción de glucosa disponible para responder a las demandas metabólicas elevadas mediante un aumento en la glucólisis, gluconeogénesis y absorción intestinal de glucosa; además, las hormonas tiroideas estimulan la síntesis de enzimas y proteínas estructurales, incrementan el metabolismo lipídico, facilitando la conversión de triglicéridos en ácidos biliares y otros sustratos, activando la lipasa e incrementando la sensibilidad del tejido adiposo a las hormonas que inducen lipólisis (¹⁸).

Hormonas pancreáticas

Insulina

La insulina controla la concentración sanguínea de glucosa mediante un sistema de retroalimentación. Esta hormona es sintetizada por las células β del páncreas y principalmente promueve el depósito de glucosa al facilitar su ingreso a las células, promover la glucogénesis e inhibir la gluconeogénesis (⁹). En la medida que aumenta el aprovechamiento del nutriente se va dando como resultado una mayor oxidación e hipoglicemia (²). Sin embargo, durante el ejercicio los músculos activos son capaces de captar glucosa sin requerir la insulina. Se ha documentado la respuesta de esta hormona al ejercicio, observando su supresión, en especial aparente cuando la VO_{2max} alcanza el 50%, y coincide con un aumento en las catecolaminas circulantes. Funcionalmente, esto le permite al caballo incrementar la gluconeogénesis para mantener los niveles de glucosa circulantes durante el ejercicio. Además, la supresión de la insulina y el mantenimiento de las concentraciones de glucosa previenen el inicio del mecanismo central de fatiga (⁹).

La insulina disminuye la producción y liberación de glucosa, además de la glucogenólisis en el hígado. Ello se debe a la acción que ejerce la insulina sobre las enzimas encargadas del metabolismo de la glucosa. Dichas enzimas controlan la producción y el uso de la glucosa mediante sistemas pareados que se oponen, y que a su vez generan reacciones irreversibles en los tres puntos de control del metabolismo de la glucosa. Estas parejas están conformadas por la GK-6-fosfatasa/glucosa-6-fosfatasa, PFK-1-6-fosfatasa/fructosa-1-6-fosfatasa, PK-CK /PEP-CK, y la PC. Las quinasas dirigen el metabolismo hacia la glucólisis, debido a que son enzimas fosforilantes, y las opuestas hacen reacciones opuestas, dirigidas hacia la gluconeogénesis. La insulina favorece la acción de la GK en el hígado, promoviendo el uso de la glucosa circulante, y al contrario, la reacción opuesta (G-6-fosfatasa) se ve aumentada, elevando la producción de glucosa en el hígado (2).

El comportamiento de la insulina durante el ejercicio ha sido bien documentado en los equinos, humanos y otras especies, con la característica común de presentar una supresión, cuyo límite se encuentra cerca del 50% VO_{2max} , donde coincide con el aumento de las catecolaminas circulantes durante el ejercicio. Recientemente se ha demostrado la relación entre el sistema simpático y los cambios en la secreción de insulina y glucagón en el equino, que funcionalmente le permiten al animal incrementar la gluconeogénesis y mantener la glicemia durante el ejercicio.

La glucosa movilizada durante el ejercicio puede ser captada por el músculo con ayuda de la insulina, y al parecer su supresión limita la aparición de los mecanismos de la fatiga central al mantener los valores de glicemia (9).

Glucagón

Las funciones del glucagón se oponen a las de la insulina al estimular la gluconeogénesis e inhibir la glucogénesis. Esta es una de las hormonas necesitadas para la movilización de sustratos y por ende aumenta durante el ejercicio. Como las demás hormonas, el glucagón es importante para mantener las concentraciones de glucosa durante el ejercicio, un rol bastante relevante durante las actividades de enduro, donde la disminución en la glicemia favorece la presentación de fatiga central. El incremento en las concentraciones de glucagón también está determinado por la intensidad del ejercicio y su liberación parece estar influenciada por el sistema simpático y las catecolaminas. El entrenamiento a largo plazo al parecer puede alterar la respuesta del glucagón al ejercicio, aumentando la capacidad de movilizar glucosa durante el ejercicio (9).

Hormonas del tracto gastrointestinal

Péptido inhibitorio gástrico (PIG)

Esta hormona tiene una acción dual, inhibiendo la producción de ácidos gástricos y estimulando la secreción de insulina. El ejercicio al parecer no altera las concentraciones de PIG en humanos ni equinos, pero los estudios realizados en esta especie han tomado en cuenta un número reducido de animales. Por otra parte, en estudios realizados durante una competencia de enduro produjeron una disminución poco significativa en la concentración plasmática de PIG (75pmol/L preejercicio a 50pmol/L postejercicio) después de 80Km. La reducción en las concentraciones de PIG y su acción secretagoga sobre la insulina pueden ser consistentes con la supresión de las concentraciones de insulina reportadas en estos caballos ⁽⁹⁾.

Polipéptido intestinal vasoactivo (PIV)

Actúa como un neurotransmisor secretado por las fibras nerviosas del tracto gastrointestinal. Ejerce varias acciones como promover la vasodilatación, estimular la secreción de glucagón y acrecentar el estímulo para la liberación de sustratos a partir de la lipólisis y glucogenólisis hepática. Los ejercicios de enduro promueven la secreción de PIV y la magnitud de las concentraciones plasmáticas depende de la intensidad del ejercicio ⁽⁹⁾.

Adipoquinas

Adipopectina

Es una hormona secretada por los adipocitos y su rol se encuentra relacionado con la regulación de la glucosa, la insulina y el metabolismo de los adipocitos. Los niveles de adipopectina se encuentran disminuidos en animales obesos y resistentes a la insulina ⁽⁹⁾. La adipopectina disminuye la producción de glucosa hepática en el hígado, mejora la sensibilidad a la insulina en el músculo e incrementa la oxidación de ácidos grasos libres. Estudios en humanos han mostrado que las concentraciones plasmáticas de esta hormona son mucho mayores en las mujeres que en los hombres, y que los niveles bajos de esta

hormona tienen relación directa con la aparición de hiperglicemia y diabetes en esa especie ⁽¹⁹⁾.

En cuanto al ejercicio, la adipopectina podría incrementar la sensibilidad a la insulina como resultado del entrenamiento según se ha visto en humanos y equinos. Sin embargo en un estudio realizado en humanos sometidos a ejercicios de entrenamiento, las concentraciones plasmáticas de adipopectina no aumentaron de forma relativa a como lo hizo la sensibilidad a la insulina por el entrenamiento.

En los caballos la adipopectina se encuentra correlacionada negativamente con el porcentaje de grasa corporal. El estudio de la adipopectina es importante porque al parecer se relaciona con la resistencia a la insulina observada en caballos viejos y caballos con adenomas pituitarios. Es importante determinar si la adipopectina cumple algún rol en la sensibilización a la insulina causada por el entrenamiento ⁽⁹⁾.

Leptina

Se han observado variaciones estacionarias de la leptina plasmática en yeguas, y las concentraciones elevadas de esta hormona se encuentran asociadas con un incremento hasta 4 veces mayor en la respuesta de la insulina tras la aplicación de glucosa intravenosa ⁽²⁰⁾.

Existen otras hormonas encargadas de regular el apetito y el balance energético, incluyendo la gastrina, la gherlina y la colecistokinina (CCK). Aunque se ha visto que estas hormonas intervienen en los mecanismos de secreción de ácido gástrico, el hambre y la saciedad, hacen falta mpas estudios que determinen su rol durante el ejercicio y si afectan o no el comportamiento de la glicemia.

Hormonas sexuales

Las hormonas sexuales, además de sus funciones relacionadas a la reproducción, cumplen roles metabólicos. En las mujeres disminuye la sensibilidad a la insulina por la menopausia, y mejora cuando se administran estrógenos exógenos, lo cual sugiere que la hormona endógena puede tener un papel en la sensibilidad a la insulina. Además, se ha observado que en los hombres la falta de producción o actividad de los estrógenos también se ha relacionado con dicho fenómeno. Estos datos se han confirmado al ver que en los adolescentes de sexo masculino aumenta la resistencia a la insulina a medida que avanza la edad y no depende de los cambios en la masa corporal.

Estudios en humanos y animales han demostrado que los estrógenos poseen un rol en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa y la insulina, y en el metabolismo del tejido adiposo. En humanos, las concentraciones de 17β -estradiol elevadas se han visto asociadas con un mayor metabolismo de los lípidos y menor de los carbohidratos durante el ejercicio, especialmente en las mujeres. Los estrógenos funcionan también como protectores ante la hiperglicemia en modelos animales de diabetes, mediante un decrecimiento en la producción de glucosa hepática y aumento en el transporte hacia el músculo. Además, se ha visto que los estrógenos poseen actividad antioxidante, ya que en modelos animales, las mitocondrias femeninas al parecer producen menos sustancias reactivas al oxígeno que las masculinas. En condiciones de estrés oxidativo, los estrógenos protegen la función y supervivencia de las células pancreáticas β . La distribución de la grasa corporal también se afecta por los estrógenos, teniendo estos un efecto beneficioso sobre la distribución del tejido adiposo y disminuyendo las probabilidades de desarrollar obesidad y síndrome metabólico en humanos y animales.

Los andrógenos pueden tener un efecto ahorrador específico del género sobre el tejido adiposo. Además, se ha observado que el síndrome de ovarios poliquísticos en humanos, una causa común de hiperandrogenismo, genera un estado de mayor resistencia a la insulina. Estudios en animales también han encontrado que la testosterona incrementa considerablemente la expresión genética para la producción y liberación de insulina, y disminuye la sensibilidad del tejido muscular a esta hormona. Sin embargo, se ha observado que en casos de hipogonadismo en hombres, también se afecta la sensibilidad a la insulina, y mejora cuando se administran andrógenos exógenos. En el hombre, la testosterona y la androstenidiona se han visto asociadas con una disminución en la adiposidad total y central (visceral y hepática). Los tratamientos con testosterona exógena también consiguen ese efecto, y paralelamente mejoran la tasa de disposición de glucosa, según se ha observado con modelos "clamp". Aparentemente en el hombre los excesos de testosterona se asocian con resistencia a la insulina y una composición corporal adversa, ya que el exceso de andrógenos reduce la sensibilidad a la insulina en hombres.

La testosterona ha demostrado reducir las concentraciones de adipopectina, una hormona con propiedades antidiabéticas. Esto se comprobó por un estudio en ratones castrados, en el cual la administración exógena de testosterona redujo las concentraciones plasmáticas de adipopectina, y la disminución en los niveles de testosterona se asoció con una mayor sensibilidad a la insulina (¹⁹).

Sistema simpático β -adrenérgico

Aunque los mecanismos que regulan la producción y uso de la glucosa son complejos durante el ejercicio, se piensa que el sistema simpático-adrenérgico juega un rol importante, especialmente durante el ejercicio intenso. Sin embargo, la atenuación de la actividad nerviosa simpática hacia el hígado y la médula adrenal mediante anestesia del ganglio celiaco al parecer no altera la tasa de aparición de glucosa en sangre en humanos durante un ejercicio submáximo. De la misma manera, el bloqueo α - y β - adrenérgico selectivo del hígado no alteró dicha tasa durante el ejercicio intenso en perros. El incremento fisiológico de la epinefrina plasmática al parecer no juega un papel demasiado importante en el aumento de la glicemia durante el ejercicio, y estos hallazgos indican que ni la actividad simpática nerviosa hacia el hígado, ni la epinefrina circulante, son estímulos que afecten la producción endógena de glucosa. Por otra parte, los mecanismos adrenérgicos pueden ser importantes a la hora de regular en el incremento de la captación de glucosa por el músculo durante el ejercicio, lo cual se ha comprobado con la administración de fármacos β -bloqueadores.

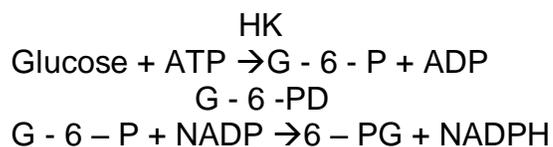
Para evaluar el rol de los mecanismos β -adrenérgicos en la regulación de la producción de glucosa endógena (tasa de aparición), su uso (tasa de desaparición), y el metabolismo de los carbohidratos, se sometieron 6 caballos a 60 minutos de ejercicio submáximo compuesto por un periodo a 30% VO_{2max} y otro a 60% VO_{2max} , con la aplicación de propanolol 0.22mg/Kg, y sin ella (control). Se observó que todos los casos control terminaron la sesión de ejercicio, mientras que con el tratamiento ningún caballo terminó la prueba, aun cuando no hubo diferencia en la velocidad entre los dos grupos. La glucosa plasmática se vio aumentada en el control durante el periodo recorrido con menor intensidad, pero incrementó progresivamente durante el de mayor. Con el tratamiento la glucosa plasmática aumentó de manera constante durante todo el ejercicio y fue mayor que el control. La insulina plasmática disminuyó durante el ejercicio tras el tratamiento, pero no fue así en el control. El bloqueo β -adrenérgico atenuó el incremento plasmático del glucagón y los ácidos grasos libres, pero exageró la secreción de epinefrina y norepinefrina. La tasa de aparición de glucosa fue mucho mayor al final de la fase de baja exigencia para el grupo tratado ($42.8 \pm 4.1 \mu\text{mol.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), comparada con el grupo control ($30.5 \pm 3.6 \mu\text{mol.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$), aun cuando al inicio era similar. Durante la fase de exigencia elevada, la tasa de aparición aumentó a 54.4 ± 4.4 y $73.8 \pm 4.7 \mu\text{mol.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ en el control y el tratamiento, respectivamente. De manera similar, la tasa de remoción fue en promedio 40% mayor con el tratamiento que sin él en las dos fases del ejercicio. El bloqueo β -adrenérgico aumentó la oxidación de carbohidratos con una reducción concomitante en la oxidación de grasas. El uso del glucógeno muscular fue igual

en el grupo tratado y el control, y se asumió que el incremento en la oxidación de carbohidratos tras la administración de propanolol se debió a un incremento en el uso de la glucosa plasmática. Se concluyó que el uso de β -bloqueadores incrementa la tasa de producción (aparición) y uso (remoción) de la glucosa y la oxidación de carbohidratos durante el ejercicio. Así, se asume que los mecanismos β -adrenérgicos en efecto moderan la tasa de utilización de la glucosa durante el ejercicio (²¹).

MÉTODOS DE MEDICIÓN

Existen tres métodos enzimáticos generales para determinar la concentración de glucosa en sangre: la hexoquinasa (HK), la glucosa deshidrogenasa (GD), y la glucosa oxidasa (GO). El método GO se encuentra combinado con peroxidasa y un marcador. Así, la GO cataliza la conversión de glucosa en ácido glucónico y peróxido de hidrógeno. Éste último, con la peroxidasa, oxidan el marcador para formar un producto coloreado. Este principio es también utilizado en las tiras específicas para glucosa empleadas para medirla en la orina.

En el método HK, la enzima cataliza la fosforilación de la glucosa, y la reacción se encuentra unida a otra reacción G-6-PD, dando origen a NADP o NADPH, medidos por espectrofotometría.



En el método GD, la enzima cataliza la reacción:



Y el NAD o NADH son medidos por espectrofotometría.

Sin importar la exactitud del método empleado para medir la glicemia, esto no compensa las pérdidas de glucosa producidas por una muestra mal manejada. La descomposición de la glucosa por las glóbulos rojos tiene lugar rápidamente, aproximadamente a una tasa de 10% por hora, y aun más rápida si la muestra se contamina con bacterias. Por esa razón, el plasma o suero deben ser separados de los glóbulos rojos tan pronto como sea posible, o proteger la muestra de la

glucólisis. Lo más recomendado para ello es colocar la muestra en refrigeración y con fluoruro de sodio (NaF) a razón de 10mg/ml de sangre.

El valor de referencia para la especie equina está en el rango de 4.2-6.4mmol/L (5.3±0.4); 75-115mg/dl (95±8) ⁽²⁾.

Aparte de las pruebas que se pueden realizar en el laboratorio, existen glucómetros con tiras reactivas, que pueden medir la concentración de glucosa en suero/plasma o sangre entera, con o sin anticoagulante ⁽²²⁾. Su uso es práctico y provee una estimación adecuada de los niveles de glicemia, ya que permite realizar las pruebas justo en el momento de la extracción de la muestra. La mayoría de estos equipos emplean el método OC con espectrofotometría.

PRUEBAS DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA Y MODELOS PARA SU ESTUDIO

Test de tolerancia a la glucosa con administración oral

Cuando se administra glucosa por vía oral o nasogástrica a un animal sano se observan tres fases. En la primera, absorptiva, la tasa de ingreso de glucosa a la circulación excede la tasa de remoción, con lo cual la glicemia aumenta ^(2,5). En la medida que se presenta dicho aumento, la liberación de glucosa hepática es inhibida, mientras se estimula la producción y liberación de insulina en el páncreas. La liberación de esta hormona no sólo se da como respuesta a la elevada concentración de glucosa en sangre, sino que se debe también al efecto de hormonas gastrointestinales como la secretina, colecistoquinina-pancreocimina (CCK-PZ), gastrina, y glucagón pancreático ⁽²⁾. Cuando la glicemia alcanza su pico máximo, en promedio a los 60 minutos post administración ⁽⁵⁾, empieza un descenso en los niveles. Durante la segunda fase, de decrecimiento, la tasa de remoción logra exceder la de ingreso, y los sistemas de remoción logran su máximo nivel de actividad. Al mismo tiempo la liberación de glucosa desde el hígado disminuye y los niveles de glicemia descienden rápidamente. Cuando los niveles de la glucosa alcanzan los parámetros basales, continúan disminuyendo aun por debajo de estos por un periodo de tiempo corto debido a la inercia del sistema regulatorio ^(2,5). En ese momento, el cortisol estimula la gluconeogénesis hepática y las concentraciones tienden a regresar a los niveles basales. Este último periodo de hipoglicemia corresponde a la tercera fase, y en general, en cuanto mayor es la hiperglicemia, mayor será la hipoglicemia posterior. El test

completo, observando las tres fases, dura entre 3 y 5 horas, dependiendo de la dosis y el estado del animal.

Este test es utilizado principalmente como aproximación al diagnóstico de patologías pancreáticas e intestinales, y en aquellos casos de sospecha de laminitis asociada con hiperglicemia o hiperinsulinemia, se aplica como un índice funcional de la respuesta metabólica a cierto tipo de alimentos. Las dietas con contenidos elevados de azúcar o almidón generan un incremento mínimo en la curva de glicemia, mientras que las dietas con bajos niveles de carbohidratos hidrolizables muestran una gran respuesta en la curva.

Los caballos adaptados a alimentarse con pasturas únicamente tienen una respuesta 1.8 veces mayor a la misma dosis de glucosa cuando se les compara con los que permanecen estabulados y cuya dieta está conformada por heno y alimento balanceado comercial. Esto puede deberse a que la ración de los caballos estabulados contiene 3.5 veces más carbohidratos hidrolizables, por lo cual hay mayor probabilidad de que tenga un índice glicémico mayor. Las raciones con estas características pueden incrementar la habilidad de los caballos para depurar la glucosa a una tasa más veloz que los caballos alimentados con pasturas.

Se ha observado en ponis ayunados durante 24 horas que al hacer la prueba, se presenta un retraso en la aparición del pico máximo y el retorno a los valores basales de la curva, que los potrillos presentan una mayor tolerancia a la glucosa que los adultos, y que a su vez, los animales gerontes, mayores de 27 años, poseen mayor tolerancia que los adultos jóvenes de 7 años.

La respuesta glicémica a la administración de glucosa oral no puede ser comparada con la de una ración de granos, debido a que la última sería influenciada por la cantidad de carbohidratos hidrolizables de la ración, la masticación, el tiempo de ingestión y la digestibilidad del alimento. Además, el test de tolerancia a la glucosa se puede realizar e interpretar en todos los caballos, independientemente de sus hábitos alimenticios. Así, se observará una elevada respuesta glicémica en caballos adaptados a dietas con un bajo índice glicémico y/o pasturas o heno, y se observará una menor respuesta en caballos cuya respuesta insulínica a la glucosa sea crónicamente estimulada por el consumo de dietas ricas en granos o con elevados índices glicémicos (⁵).

Test de tolerancia a la glucosa con aplicación intravenosa

Este test evalúa la depuración de glucosa en función de la secreción de insulina. En comparación con el test de administración oral, permite una interpretación más simple al no ser afectado por factores como la malabsorción. La tasa de depuración es mayor en caballos ayunados que en aquellos que han recibido una ración próxima al examen o que padecen miopatía relacionada con el almacenamiento de polisacáridos. Una tasa mayor puede contribuir a un excesivo almacenamiento de glucógeno y polisacáridos en el tejido muscular de ese tipo de pacientes.

En los caballos, la secreción de insulina aumenta rápidamente hasta realizar una meseta. El incremento rápido y persistente con forma de meseta permite pensar que en los equinos la secreción de insulina puede verse amenazada por su disponibilidad durante la primera fase del test. Este patrón de comportamiento de la insulina se opone al encontrado en los humanos, puesto que en esa especie la insulina muestra un pico y un posterior decrecimiento, en la medida que disminuye la concentración de glucosa plasmática ⁽⁵⁾.

Modelo minimalista de la dinámica de la glucosa

Este método aplica un test de tolerancia modificado, que comienza con una dosis intravenosa de glucosa, seguida de un bolo exógeno de insulina. Evalúa la efectividad de la glucosa para mediar su propia disposición, independiente de la insulina plasmática y la sensibilidad a esta ⁽⁵⁾. Permite evaluar el impacto de la adaptación a la dieta sobre la acción de la insulina y la regulación de la glucosa ⁽²³⁾. Además, permite estimar la respuesta aguda de la insulina a la aplicación intravenosa de glucosa, y su índice de disposición, el cual describe la responsabilidad de las células pancreáticas β y entrega información acerca de la sensibilidad a la insulina y la secreción endógena de esta ⁽⁵⁾.

Una de las contribuciones más importantes del modelo minimalista al campo del ejercicio es la capacidad de separar la depuración de glucosa mediada por insulina, de la no mediada por esta hormona, con perturbaciones mínimas del sistema. Los parámetros evaluados incluyen la sensibilidad a la insulina tras la administración de diferentes alimentos, la efectividad de la glucosa, que expresa la capacidad de los tejidos para captarla independientemente de la sensibilidad a la insulina; la respuesta aguda de la insulina frente a la glucosa, que registra la secreción de insulina durante los primeros 10 minutos tras la administración intravenosa de glucosa, y por último, el índice de disposición de la glucosa, que corresponde al producto de la sensibilidad a la insulina y la respuesta aguda de la

insulina frente a la administración de glucosa. Este último parámetro mide la capacidad de la secreción de insulina y la sensibilidad a esta, para prevenir la hiperglicemia (²⁴).

Este análisis ha sido empleado principalmente para establecer las etiologías de la diabetes en humanos y otras especies. Sin embargo, la sensibilidad a la insulina estimada utilizando el modelo minimalista ha sido correlacionada positivamente con el VO_{2max} y la proporción de fibras musculares tipo I en los humanos. De esta manera, el uso del método minimalista podría tener utilidad como herramienta para evaluar el potencial atlético de los caballos. Los modelos realizados en caballos indican que una menor sensibilidad a la insulina (mayor resistencia) es característica de los caballos obesos y aquellos adaptados a dietas ricas en carbohidratos hidrosolubles (⁵).

El modelo minimalista se puede aplicar en reposo o en ejercicio, aplicando dosis de glucosa de 600mg/Kg en soluciones dextrosadas al 50%. El protocolo en reposo reportado por Treiber et al. (2006) consistió en obtener las muestras basales previas a la administración de glucosa, habiendo mantenido los caballos con suministro ad libitum de forraje. La administración de la glucosa fue rápida, inferior a 2 minutos. La recolección de las muestras se realizó al minuto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16 y 19 post administración de glucosa. Al minuto 20 se administró insulina 0.01UI/Kg, y el muestreo continuó al minuto 22, 23, 24, 26, 28, 30, 32, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 115, 130, 150, 180 y 240. Para el protocolo durante el ejercicio se tomaron muestras basales después del calentamiento, al minuto 10, 20 y 25, considerando esta muestra el tiempo 0 para el test. La glucosa se administró a la misma dosis, manteniendo el caballo en ejercicio constante (60% del umbral de lactato). Las muestras y la aplicación de insulina se realizaron en los mismos tiempos que el reposo. De acuerdo a ese estudio se determinó que los ajustes en la dinámica de la insulina y la glucosa durante el ejercicio incrementan la captación de glucosa plasmática, probablemente debido a la demanda generada por la contracción del músculo esquelético. Además, describe que los caballos entrenados, adaptados a dietas ricas en grasas, muestran un mejor ajuste metabólico durante el ejercicio que aquellos adaptados a dietas ricas en carbohidratos, lo cual les permite afrontar mejor las demandas energéticas.

Índice glicémico

El índice glicémico, inicialmente utilizado en humanos para el manejo de la obesidad, diabetes mellitus y patologías cardiovasculares, es una clasificación de

alimentos ricos en almidón, basada en la respuesta de la glicemia postprandial, comparada con la respuesta que genera la administración de 50g de glucosa en esa especie. Fue introducido inicialmente para clasificar diferentes fuentes de carbohidratos en los alimentos, especialmente aquellos con una cantidad de energía proveniente de carbohidratos superior al 80%. Por definición, el índice glicémico compara cantidades iguales de carbohidratos y entrega información acerca de su calidad, más que de su cantidad ⁽²⁵⁾. Otra definición dice que es la demostración plasmática de la respuesta de la glucosa y la insulina ante la ingestión de una ración, que estimula in vivo la cantidad de carbohidratos hidrolizables de cierto alimento. Esto en general entrega más información acerca del alimento, que sobre el estado del animal ⁽⁵⁾.

Los carbohidratos con bajo índice glicémico son aquellos que se digieren y absorben lentamente, generando una respuesta glicémica lenta, mientras que los de alto índice glicémico son digeridos y absorbidos rápidamente y dan lugar a una respuesta glicémica elevada. En 1997 se introdujo el concepto de carga glicémica (glycaemic load), para cuantificar el efecto glicémico general, teniendo en cuenta la calidad y cantidad de los carbohidratos y su respuesta glicémica individual después de ser ingeridos en una ración. En otras palabras, la carga glicémica es el producto del índice glicémico de un alimento y su contenido total de carbohidratos disponibles ($CG = [IG \times \text{carbohidratos (gr)}] / 100$). Existe un gran interés sobre la respuesta glicémica de los caballos para la evaluación de condiciones como el desempeño atlético, la obesidad, la resistencia a la insulina, la laminitis y la osteocondritis ⁽²⁵⁾. Existen diversos reportes en la especie equina que han empleado la avena o el maíz partido como alimentos de referencia, equivalentes a los 50gr de glucosa aplicados en los humanos. El comportamiento de la glucosa se evalúa con el área bajo la curva en términos de $\text{mg}/\text{minuto}/\text{dl}^{-1}$, y además se entrega un valor final equivalente al índice glicémico ⁽⁵⁾.

Aun existe controversia en cuanto a la utilidad del índice glicémico en los equinos. Algunos de los estudios publicados muestran resultados variables en cuanto a la respuesta glicémica generada por diferentes tipos de grano, como maíz, avena, sorgo o cebada. La mayoría demostraron una respuesta de baja importancia, salvo cuando se elevaba la cantidad de almidón a unos 4g/Kg de peso vivo. Al parecer los procesos térmicos o mecánicos a los que se someten los granos causan diferentes respuestas insulínicas, lo cual ha sido comprobado por publicaciones que afirman que por ejemplo el maíz en hojuelas administrado a razón de 2gr de almidón/Kg de peso vivo, genera un índice glicémico mucho mayor que el maíz partido o molido. Otro estudio encontró que no existe diferencia entre los procesos térmicos o mecánicos a los que se someten la cebada o el maíz cuando estos se administran a razón de 1.2 a 1.5gr de almidón/Kg de peso

vivo, pero cuando se incrementa la dosis de almidón a 2gr/Kg de peso vivo, si se presenta una respuesta insulínica aumentada. Esto podría indicar que al someter los granos a procesos industriales, la diferencia en cuanto al índice insulínico la hace la dosis y no el proceso.

La alimentación de los equinos no consiste de un único alimento. Por lo general intenta mantener una proporción de forraje y una de granos. Existe controversia en cuanto a la respuesta glicémica de este tipo de dietas, puesto que hay repostes acerca de la administración de maíz y alfalfa, que demuestran un índice glicémico similar al de la administración de maíz como único alimento. Esto se opone a la información de dos estudios en los cuales se observó la respuesta glicémica tras la combinación de forraje y granos en la ración, ya que en uno de los casos, cuyo grano implementado fue avena, la respuesta fue irrelevante, y en el otro, el índice glicémico fue menor cuando la ración constaba de 43% de avena, 31% de maíz, 8% de melaza y 19% de un alimento peletizado, comparándolo con el obtenido tras una ración de heno ⁽²⁵⁾.

En el estudio realizado por Jose-Cunilleras et al. (2004) se analizaron las respuestas glicémica e insulinémica de los equinos frente a cantidades iguales de carbohidratos hidrolizables en forma de tres tipos de grano y una solución de glucosa intragástrica. Se asignaron 7 caballos para cada grano (maíz partido, sémola de avena precocida al vapor y cebada), y para la infusión intragástrica de una solución de glucosa y almidón en dosis de 2gr/Kg de peso vivo. La concentración de glucosa plasmática hizo su pico entre 1.5 y 2 horas para los cuatro tratamientos, y se mantuvo elevada tras la administración de avena durante 8 horas, mientras que retornó a los valores basales 6 horas después de la administración de maíz y glucosa. Sin embargo, el tiempo que tardó en ser consumida la ración de avena fue mayor que para los demás granos, lo cual hace confusas las respuestas insulínica y glicémica. El área bajo la curva fue de 63% para los tratamientos con maíz y avena, y 57% para el caso de la cebada. Todos estos datos hacen referencia al porcentaje relativo de la curva que generó la glucosa. La concentración sérica de insulina inmunorreactiva hizo su pico entre 2 y 3 horas después del consumo de la ración o de la administración de glucosa, y fue menor para los caballos alimentados con cebada. Esto permite concluir que en los equinos la alimentación con maíz, cebada y avena genera áreas bajo la curva de glucosa similares, cercanas al 60%, comparadas con el 100% tras la administración de glucosa ⁽²⁶⁾.

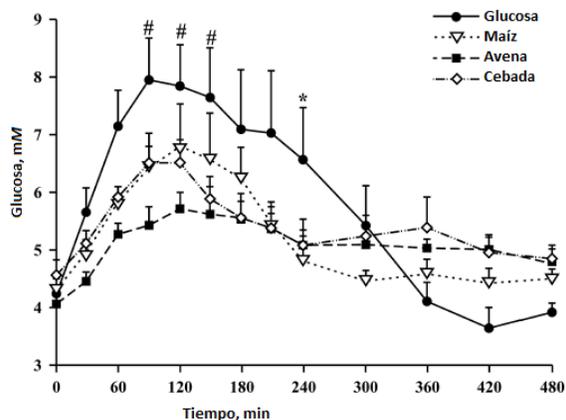


Figura 1: Concentración de glucosa plasmática inmediatamente antes y durante 8 horas después de la ingestión de 2gr/Kg de almidón y azúcar en forma de maíz partido, sémola de avena, cebada y glucosa. Adaptado de: (26)

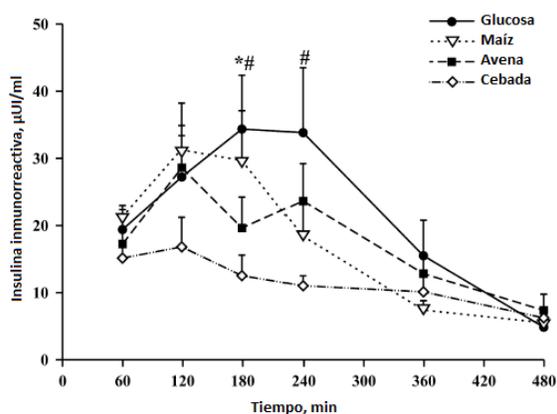


Figura 2: Insulina inmunorreactiva sérica plasmática, inmediatamente antes y durante 8 horas después de la ingestión de 2gr/Kg de almidón y azúcar en forma de maíz partido, sémola de avena, cebada y glucosa. Adaptado de: (26)

Modelos para el estudio de la cinética de la glucosa

Este tipo de modelos describen la aparición y movilización de glucosa en la circulación y su depuración hacia las células en las cuales va a ser almacenada o utilizada para la oxidación y síntesis de ATP, como en el caso del ejercicio. Recientemente se han implementado las infusiones a tasas continuas de glucosa en los equinos para evaluar el efecto del ejercicio y los sustratos energéticos sobre la cinética de la glucosa. Otras técnicas incluyen el uso de dosis únicas con isótopos marcadores. Esta técnica se aplicó hace unos 30 años en caballos en reposo para evaluar el efecto de la dieta sobre la transferencia de glucosa. Desde ese momento hasta hoy ha habido avances tecnológicos en la fabricación de isótopos marcadores estables y modelos matemáticos que permiten conocer más fácil la cinética con dosis únicas, y ha aumentado la información que se puede obtener a partir de ellos. Además, este método ha permitido implementar el modelo compartimental para complementar las técnicas de análisis fisiológico, como el modelo minimalista, que evalúa la dinámica de la glucosa y la insulina. El

uso del modelo compartimental permite hacer énfasis en los cambios de transferencia de la glucosa independientes de la insulina.

El protocolo de dosis única consiste en la aplicación rápida de 6,6-²H glucosa 98% enriquecida, en dosis de 100µmol/Kg diluidos en solución salina 0.9%, como marcador. Antes de la administración de la glucosa marcada debe tomarse una muestra basal, y posteriormente muestras seriadas para realizar la curva ⁽²³⁾. En el protocolo de infusión continua se aplica una dosis total de 18µmol/Kg de 6,6-²H glucosa 99% enriquecida, a razón de $0.248 \pm 0.007 \mu\text{mol/Kg}^{-1}/\text{min}^{-1}$ diluidos en solución salina 0.9%, lo cual se consigue con la ayuda de una bomba de infusión calibrada. Para el análisis del comportamiento del isótopo tras la infusión, se obtienen muestras de plasma de 0.7ml que se desproteinizan adicionando 1.2ml de 0.3 N Zn(SO)₄ y 1.2ml de 0.3 N Ba(OH)₃. Cada tubo se agita en un vortex y se incuba en un baño de hielo por 20 minutos. Después la muestra se centrifuga a 3000rpm por 20 minutos a 4°C. El sobrenadante se extrae y se retira la porción líquida de los tubos mediante centrifugación vacuun. El pentaacetato derivativo de 6,6-²H glucosa se prepara adicionando 100µl una mezcla 2:1 de anhídrido acético y piridina a la muestra teñida. Después se incuba 60 minutos a 60°C y la muestra se particiona agregado agua destilada y cloruro de metileno. Se vuelve a centrifugar la muestra, se retira la parte de agua y el cloruro de metileno. Lo que queda de la muestra se diluye en 50µl de etil acetato. La muestra se inyecta en un equipo de cromatografía masa gas para determinar la cantidad de iones marcados ⁽¹⁴⁾.

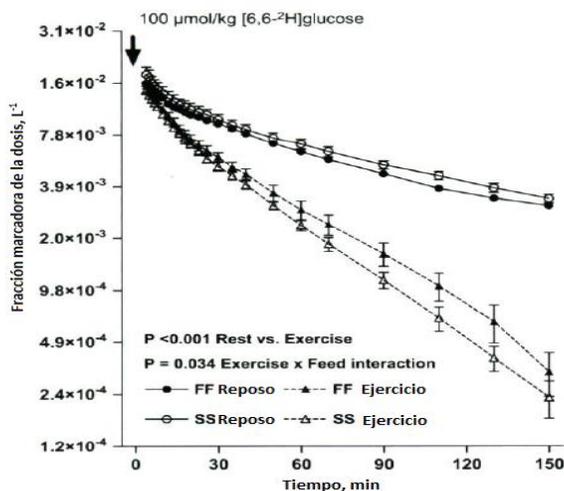


Figura 3: Curvas obtenidas de un análisis con isótopos marcadores durante el reposo y el ejercicio en caballos de raza Árabe adaptados a dieta de almidón y azúcares (SS, n=6) y a dieta de grasas y fibra (FF, n=6). Adaptado de: (23)

Métodos “clamp” para sensibilidad a la insulina

Incluyen el clamp euglicémico-hiperinsulinémico, el clamp hiperglicémico y el test de supresión de la insulina. Estas técnicas se basan en la infusión de glucosa e insulina, arreglando el estado de equilibrio con una para conseguir la tasa de infusión que genere un estado de equilibrio de la otra. Por ejemplo, el clamp euglicémico-hiperinsulinémico fija la insulina buscando una hiperinsulinemia para medir entonces la tasa de infusión de glucosa requerida para mantener la glicemia en un estado de equilibrio. Se asume que la tasa de infusión de la glucosa representa su tasa de depuración simultánea desde el plasma y se relaciona con el nivel clamp de hiperinsulinemia. Esta técnica se ha implementado en numerosas especies, incluyendo el caballo, para estudiar la sensibilidad a la insulina, pero su contribución tal vez ha sido sobreestimada en los estudios realizados en ponis y caballos, quedando aun dudas relacionadas a la naturaleza no fisiológica del clamp (²⁴).

CAUSAS DE VARIACIÓN EN EL COMPORTAMIENTO DE LA GLICEMIA

Después de algunos estudios se ha determinado que piensos iguales producen diferentes respuestas glicémicas, y ello se debe probablemente a variaciones en las tasas de consumo, vaciado gástrico, y de factores que determinan la digestibilidad, incluyendo la interacción de los almidones con la fibra, proteína, grasa y antinutrientes como el fitato, junto con la naturaleza de los mismos almidones y su forma física. Por ejemplo, las partes de la dieta con tamaño grande y alto contenido de almidón se han visto asociadas con tasas de vaciamiento gástrico más lentas. Además, la grasa en la dieta puede disminuir la tasa de vaciamiento gástrico y absorción de nutrientes desde el intestino, lo cual a su vez disminuye la absorción de glucosa hacia la sangre. Los incrementos de grasa y proteína en el intestino también incrementan la secreción de ciertas hormonas intestinales, capaces de aumentar la respuesta insulínica y la depuración de glucosa. Las dietas ricas en fibra al parecer generan respuestas lentas en cuanto a la glucosa sanguínea en la especie humana por alterar la tasa de absorción de nutrientes, pero en los humanos, los resultados revelan datos diferentes y erráticos.

En los caballos el control de la glucosa y la insulina puede alterarse en las diferentes etapas de la vida y/o condiciones como diabetes, obesidad, gestación,

disfunción pituitaria, laminitis o la vejez. En los caballos que presentan alteraciones en el metabolismo de la glucosa, por lo general las concentraciones plasmáticas de esta permanecen elevadas por periodos prolongados de tiempo, con menor sensibilidad a la insulina, si se les compara con un grupo control (⁶).

Manejo

Aunque no hay publicaciones que documenten cambios en la glicemia por manejo, en un estudio realizado por Visser et al. (2008) se evaluó el efecto del confinamiento sobre las respuestas comportamentales y fisiológicas en los equinos. Se emplearon 32 caballos, de los cuales la mitad se confinaron en pesebreras de 10.5m², y la otra mitad en pesebreras compartidas de 48m² para dos caballos. El estudio tuvo una duración de 12 semanas. La presentación de comportamientos relacionados al estrés fue mayor en los caballos estabulados individualmente, manifestados con mayor presentación de estereotipias. La respuesta de la ACTH y el cortisol ante una prueba realizada con un factor liberador de corticotropinas fueron menores también en los caballos en pesebrera individual, lo cual sugiere que los animales socialmente aislados pueden tener una menor sensibilidad del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, probablemente debido a una elevación crónica en los niveles de ACTH y cortisol, producto del estrés (²⁶).

Uno podría sospechar que los animales estabulados en pesebreras de menor tamaño y con menor comunicación presentarían cambios manifiestos en la glicemia y el metabolismo energético a causa de las alteraciones hormonales nombradas. De igual manera, se ha observado que el factor estresante del transporte eleva las concentraciones de cortisol salival y sus metabolitos fecales, especialmente en caballos transportados por primera vez, y aunque dichas concentraciones descienden con cada viaje, se ha observado que siguen siendo superiores a las basales. Esto demuestra que los caballos pueden habituarse a la situación del transporte, pero dicho estímulo no deja de ser estresante a largo plazo (²⁷).

Alimentación y nutrición

El manejo de la dieta antes del ejercicio puede afectar el desempeño al alterar el metabolismo energético. En varias investigaciones la alimentación con maíz 1, 2, 3 ó 4 horas antes del ejercicio ha mostrado disminuir la glucosa plasmática y la concentración de insulina comparadas con los niveles preprandiales. En general los caballos que comienzan el ejercicio con niveles elevados de glucosa

sanguínea e insulina, como es el caso de la hiperglicemia postprandial por una ración de maíz, muestran una hipoglicemia transitoria durante el ejercicio. La disminución de la glicemia puede indicar una disminución en la cantidad de glucosa disponible para el músculo o el cerebro, lo cual puede tener un efecto deletéreo sobre el desempeño atlético ⁽⁶⁾. El estudio de Lawrence et al. (1993) se evaluó la respuesta metabólica al ejercicio, en relación al estado nutricional. Se administraron 0 (control), 1, 2 y 3Kg de maíz a 4 caballos Standardbred 2.5-3 horas antes del ejercicio. La prueba control resultó en una concentración plasmática de glucosa constante, mientras que los demás tratamientos produjeron una disminución. Las concentraciones de glucógeno hepático sólo disminuyeron en el caso control, mientras que las concentraciones plasmáticas de lactato no mostraron diferencia en ninguno de los tratamientos ⁽²⁹⁾.

En otro estudio se implementó el uso de isótopos marcadores y el modelo compartimental para evaluar cómo la adaptación a una dieta rica en almidón y azúcares, y a una dieta de grasas y fibra, afecta la cinética de la glucosa en reposo y durante el ejercicio en caballos. Se utilizaron 6 caballos de raza Árabe adaptados para cada una de las dietas, los cuales recibieron una dosis única de 100µmol/Kg de [6,6-²H] glucosa intravenosa. Fueron muestreados de manera similar durante el reposo y el ejercicio sobre la cinta, a una velocidad promedio de 4m/seg. Se evaluaron los marcadores de glucosa durante 150 minutos mediante una curva de declive exponencial y un análisis comparativo. Los caballos adaptados a la dieta de almidón y azúcares presentaron valores de glucosa circulante y tasas de transferencia fraccional mayores que los adaptados a la dieta de grasas y fibra durante el reposo. En el ejercicio se vio un incremento en las pérdidas irreversibles de glucosa con dieta de almidón y azúcares, junto con una mayor tasa de transferencia total ($0.027 \pm 0.002 \text{ mmol/min}$), comparada con la dieta de grasas y fibra ($0.023 \pm 0.002 \text{ mmol/min}$). Esto demuestra que la adaptación a una dieta que reemplace a los carbohidratos por grasa como fuente energética alternativa, podría evitar la dependencia a la glucosa como sustrato durante el ejercicio. Esto puede ahorrar el gasto de fuentes energéticas limitadas, como el glucógeno muscular, durante ejercicios de enduro, y reducir el riesgo de disfunciones metabólicas, como resistencia a la insulina. Además, el estudio demostró que la optimización del uso de la glucosa durante el ejercicio promueve la eficiencia metabólica, independientemente de la dieta, previniendo o revirtiendo anomalías relacionadas, lo cual quedó comprobado por la mayor tasa de transferencia fraccional de regreso desde el segundo al primer compartimento observada, especialmente en los caballos adaptados a la dieta de grasas y fibra ⁽²⁴⁾.

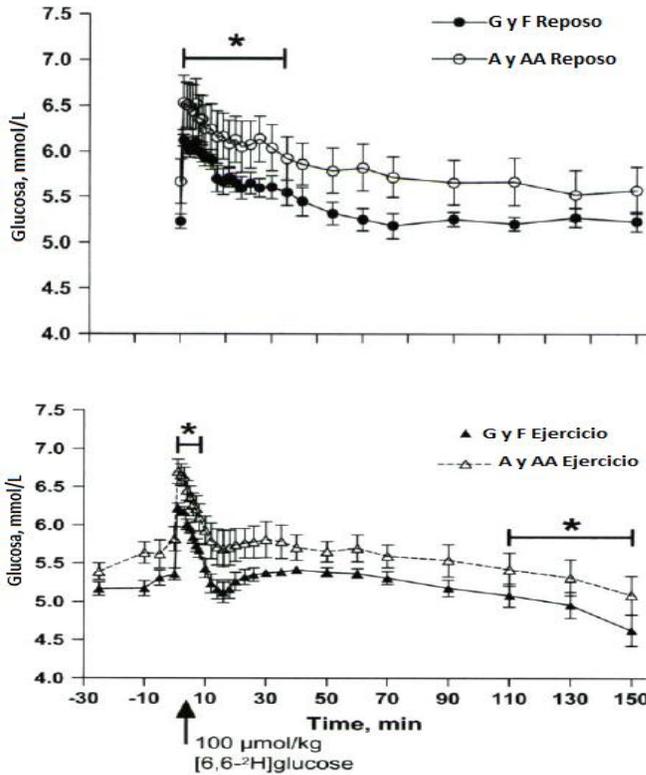


Figura 4: Concentraciones de glucosa plasmática en reposo en caballos de raza Árabe entrenados, adaptados a dieta de grasas y fibra (G y F) y a dieta de almidón y azúcares (A y AA). Adaptado de: (24)

Figura 5: Concentraciones de glucosa plasmática durante el ejercicio en caballos de raza Árabe entrenados, adaptados a dieta de grasas y fibra (G y F) y a dieta de almidón y azúcares (A y AA), pre y post aplicación de isótopo marcador. Adaptado de: (24)

En el estudio de Zeyner et al. (2006) se investigó la respuesta glicémica, insulinémica y de la CK en caballos Cuarto de Milla alimentados con concentrados ricos en grasa y bajos en almidones. Se utilizaron ejemplares sanos, sin historia de miopatía. Los casos control recibieron una dieta de heno y concentrados isocalóricos a base de cebada y avena. Los tratamientos fueron con una dieta a base de pulpa de remolacha azucarera y aceite de soya, otra a base de salvado de arroz y harina de pastura, y la última a base de salvado de arroz, harina de pastura, pulpa de remolacha azucarera y aceite de soya. Cada dieta se administró por dos semanas, después de una semana de adaptación. Al final de cada periodo se administró 1Kg de concentrado y se realizaron muestras postprandiales de sangre al minuto 0, 30, 60, 90, 120, 180 y 300. El índice glicémico se calculó tomando el área bajo la curva con cada tratamiento y comparándola con el control. Los resultados mostraron que los patrones de la glucosa y la insulina (concentraciones postprandiales, pico máximo en la curva, área bajo la curva e índice glicémico), y las concentraciones de CK, fueron mayores para el caso control. Se encontró además correlación entre los tres parámetros. Esto soporta la teoría de que las dietas ricas en grasa y bajas en almidón podrían ayudar a prevenir patologías asociadas al metabolismo del glucógeno muscular, como la miopatía por almacenamiento aberrante de carbohidratos, quizás al afianzar el correcto metabolismo de los azúcares (29).

Condición corporal

En general las diferencias en la glicemia relacionadas a la condición corporal tienen que ver más con la presencia de factores aberrantes o raciales. Los caballos obesos y ponis se encuentran predispuestos a resistencia a la insulina e hiperleptinemia. La primera se refiere a una menor respuesta de las células sensibles a la insulina cuando esta se encuentra en concentraciones normales y se asocia con patologías como laminitis, rabdomiólisis por ejercicio y osteocondrosis. Los niveles séricos elevados de leptina se relacionan con índices de condición corporal y porcentajes de grasa evaluados por ultrasonografía elevados. Además, se ha visto que los caballos obesos con índices altos de leptina presentan concentraciones plasmáticas de insulina y triyodotironina también aumentadas, con una mayor respuesta de la insulina frente a la glucosa. En humanos obesos se ha reportado que las concentraciones altas de leptina podrían ser responsables del desarrollo de la resistencia a la insulina.

De otra parte, la sensibilidad a la insulina puede aumentar con el ejercicio o con una combinación de este y pérdida de peso. Esto se comprobó en un estudio en el cual se sometieron 9 ponis de raza Shetland obesos a pérdida de peso con una tasa semanal del 1% de su peso ideal, durante 18 semanas en las que se restringió la alimentación hasta llegar al 70% de los requerimientos para el peso ideal y la raza. Se realizó un test de tolerancia a la glucosa con administración oral en las semanas 0, 10 y 17, y se tomaron muestras de sangre para análisis de triglicéridos, ácidos grasos no esterificados, CPK, LDH, T₃, T₄ y leptina. Cuando se realizó el test de tolerancia a la glucosa los ponis habían perdido 0.22%, 9.9% y 16.3% de su peso total en la semana 0, 10 y 17, respectivamente. La pérdida de peso se asoció a una disminución en el área bajo la curva para la glucosa y la insulina. Además, se observó que a mayor pérdida de peso, la glucosa mostraba picos máximos inferiores y menores áreas bajo la curva concomitantes. La baja respuesta glicémica observada durante el test de tolerancia no se asoció a un incremento en la secreción de insulina, pero sí a una mayor sensibilidad a esta. La restricción de alimento favoreció la movilización de triglicéridos, ácidos grasos y produjo una disminución en el metabolismo basal, con concentraciones bajas de LDH, CPK, T₃ y leptina. Se concluyó que la pérdida de peso a razón del 1% del peso ideal por semana, mediante la restricción del consumo de energía, optimiza la sensibilidad a la insulina en este tipo de ejemplares (³⁰).

Lactancia y estado reproductivo

Aunque la actividad cíclica del ovario en casi todas las yeguas continúa durante la lactancia, algunos estudios sugerían que el estro se prolongaba y que aumentaba la tasa de folículos persistentes por una disminución en la liberación de LH durante ese periodo, en comparación con las yeguas que no se encontraban lactando, a causa de una hipoglicemia transitoria.

Como en otras especies, la lactancia induce cambios en la liberación de hormonas reproductivas acompañados de adaptaciones metabólicas. La glicemia y la liberación de LH decrecen en el postparto y son menores en yeguas lactantes que en no lactantes. Las concentraciones de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) incrementan durante la preñez tardía, hacen pico en la primera semana postparto y disminuyen gradualmente hasta el destete (³¹).

En cualquier estado reproductivo, los exámenes ginecológicos en la yegua son factores estresantes e incrementan la secreción de cortisol (³²), lo cual probablemente altere el metabolismo de la glucosa, pero aun no existen publicaciones que lo comprueben. Además, con la preñez se ha observado el desarrollo de resistencia a la insulina, lo cual permite mejorar la transferencia placentaria de glucosa con el fin de suplir la demanda energética del feto. Durante la preñez tardía se ha observado un cambio en el uso de los sustratos, de carbohidratos a ácidos grasos, con un menor uso de la glucosa en los tejidos periféricos. Este efecto se ha observado en los equinos y en los humanos, siendo en esta última especie, la causa de complicaciones perinatales, tales como diabetes gestacional y diabetes mellitus independiente de la insulina (⁵).

Enfermedad

Resistencia a la insulina

Resistencia a la insulina es un término general que indica la inhabilidad de la insulina en una concentración normal para producir una respuesta en los tejidos blanco. Es una característica típica de la diabetes tipo II, que se diferencia de una reducción en la acción de la insulina por reducción en la concentración circulante, como es el caso de la diabetes tipo I. La señalización de la insulina se refiere al estímulo de una respuesta esperada frente a la insulina, y esta alteración puede darse por una ruptura en la señalización, antes que por una alteración en los receptores. Sin embargo, recientemente se ha descrito que puede deberse a alteraciones en las señales de transducción posteriores a la unión con el receptor,

manifestadas por una menor autofosforilación de este y una disminución en la actividad de la tirosinquinasa. Además, la disrupción del metabolismo intracelular de la glucosa regulado por enzimas como la hexoquinasa y la glucógeno sintetasa puede reducir la captación de la glucosa mediada por la insulina y su posterior almacenamiento. Es importante diferenciar la sensibilidad a la insulina, que describe el transporte reducido de la glucosa, mediado por la hormona hacia el interior de la célula, y la ineffectividad insulínica, que describe una falla en el metabolismo intracelular de la glucosa, también mediado por la insulina ⁽³³⁾. Los caballos protéicamente mal nutridos tienden a desarrollar resistencia a la insulina como mecanismo de supervivencia ⁽³⁴⁾.

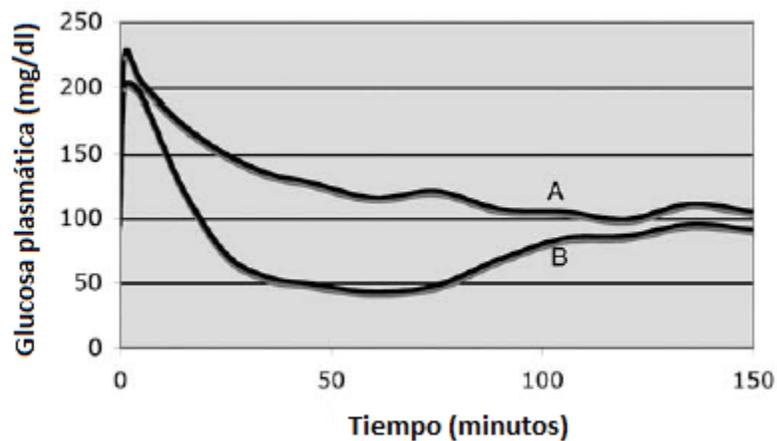


Figura 6: Gráfica que representa la respuesta de la glucosa plasmática tras la aplicación de un bolo intravenoso de glucosa y la inyección de insulina por la misma vía (test de combinación glucosa-insulina). A. Caballo con respuesta pobre a la insulina; B. Caballo con respuesta normal a la insulina

Síndrome de Cushing

Enfermedad de Cushing es el término empleado para describir un grupo de signos clínicos atribuidos a la elevación crónica de los glucocorticoides circulantes. Existen cuatro fuentes para el exceso de glucocorticoides: enfermedades hipotálamo-hipofisarias primarias asociadas con producción excesiva de ACTH, secreción excesiva de glucocorticoides desde un adenoma o carcinoma adrenal, secreción ectópica de ACTH por una neoplasia no endocrina, y la administración de glucocorticoides exógenos ⁽³⁵⁾. En los equinos se caracteriza por la hipertrofia e hiperplasia de la pars intermedia, probablemente como resultado a una reducción en la síntesis de dopamina o a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas hipofisarias periventriculares ^(36,37), con lo cual la terminología más aceptada para

definir la enfermedad habla de una insuficiencia de la pars intermedia de la pituitaria (^{35,36,38}). Los signos clínicos incluyen hirsutismo, polidipsia, poliuria, catabolismo protéico incrementado con disminución de la masa muscular, intolerancia a la glucosa y refractariedad a la insulina, inmunosupresión, letargia (^{35,36,37,38}), hiper o anhidrosis, abultamiento de la grasa supraorbital, abdomen penduloso (³⁸), infertilidad y ceguera (³⁵). La enfermedad es progresiva y ocurre principalmente en caballos gerontes de cualquier raza (^{36,38}), pero en especial ponis y caballos Morgan (³⁵). Muchos caballos afectados desarrollan laminitis con cierta tendencia a presentarse hacia el otoño (³⁶), lo cual posría tener relación con el aumento de la ACTH durante esta época, en comparación a las demás estaciones del año (³⁹).

Cabe mencionar que también se ha encontrado una hiperplasia nodular en la pars distal en caballos que sobrepasan la primera década de vida, pero al parecer se mantiene como una lesión afuncional. También es importante mencionar que la histología adenohipofisaria puede tener cambios fisiológicos, como la hipertrofia e hiperplasia de las células lactotrofas en la gestación tardía, y como la disminución del porcentaje de células somatotrofas en caballos viejos (³⁵).

Actualmente la etiología, fisiopatología y tratamiento del síndrome de Cushing son materia de debate y no existen medidas profilácticas o curativas para la enfermedad. El principal neurotransmisor regulador de la secreción hormonal en esa parte de la hipófisis es la dopamina, quien cumple un rol inhibitorio, y la innervación proviene de las neuronas dopaminérgicas ubicadas en el hipotálamo. En condiciones normales las células melanotrofas de la pars intermedia sintetizan la proopiomelanocortina (POMC), que por acción de la enzima convertasa I es procesada a ACTH, y por acción de la convertasa II es procesada a péptidos activos relacionados a las β -endorfinas, α -hormona estimulante de melanocitos (α -MSH) y péptido intermedio similar a la corticotropina (CLIP). En los caballos afectados, las células melanotrofas de la pars intermedia producen POMC en exceso, que posteriormente dará origen a sus péptidos activos derivados. Aunque la cantidad de ACTH producida es mayor en los animales enfermos que en los sanos, la proporción de esta es menor a la que se encuentra de α -MSH y β -endorfinas, pero estos dos péptidos poseen hasta seis veces mayor efecto esteroideogénico que la ACTH. Con ese estímulo aumenta la actividad endocrina adrenocortical, que causa elevación de la concentración de cortisol circulante y la pérdida del patrón circadiano de su secreción. La hipótesis más reciente sobre la fisiopatología de la enfermedad apunta a la pérdida de la inhibición dopaminérgica sobre la pars intermedia de la hipófisis, como consecuencia a una degeneración de las neuronas hipotalámicas que producen este neurotransmisor, probablemente por encontrarse sometidas a un estrés oxidativo crónico (³⁷).

Para comprender mejor la patogénesis de la disfunción de la pars intermedia de la hipófisis se realizaron perfiles de las concentraciones plasmáticas de melatonina, serotonina, dopamina y cortisol durante las 24 horas del día en 6 caballos diagnosticados con síndrome de Cushing y 6 caballos control. Las concentraciones fueron determinadas durante los solsticios de verano e invierno, y durante los equinoccios de otoño y primavera. Se encontraron aumentos nocturnos en las concentraciones plasmáticas de melatonina que variaron con la estación, pero en general, tuvieron la misma duración y amplitud en los dos grupos de animales. Las concentraciones de cortisol no mostraron variación estacional, pero fueron mayores durante las 24 horas en el grupo de animales enfermos sólo en el verano. Las concentraciones de serotonina no se afectaron por la época del año, pero tendieron a ser menores en el grupo de enfermos. La producción de dopamina si mostró variación estacional y fue significativamente menor en el grupo enfermo durante el verano y el otoño. Estos resultados sirven como evidencia de que las alteraciones en el sistema dopaminérgico y serotoninérgico pueden participar en la patogénesis de la disfunción de la pars intermedia hipofisiaria ⁽³⁶⁾.

La mayor complicación de esta enfermedad puede ser la laminitis, que puede afectar a más del 50% de los caballos que la padecen. Aunque la patogénesis de la laminitis a causa de los glucocorticoides es poco comprendida, estudios in vitro recientes han documentado la importancia de la glucosa como sustrato metabólico para las láminas del casco. Otro estudio describió que tras la administración intramuscular de acetato de triamcinolona se presentaba una hiperglicemia e hiperinsulinemia, con lo cual los autores formularon la hipótesis de que una disminución en la utilización de la glucosa en el tejido laminar como resultado de una baja tasa de captación, podría ser un factor contribuyente para la presentación de la laminitis. Por otra parte, la polidipsia y poliuria en los caballos con insuficiencia de la pars intermedia de la hipófisis podría deberse a una diuresis osmótica con hiperglicemia y glucosuria, al desarrollo de diabetes insípida neurogénica por compresión y destrucción de la neurohipófisis, y/o a una estimulación central de la sed causada por hipercortisolemia. Numerosos estudios demuestran que tras la administración de dexametasona como tratamiento se genera hiperglicemia acompañada de hiperinsulinemia por periodos hasta de 3 semanas, hallazgo que se exagera tras la administración de triamcinolona en caballos normales. Esto demuestra que el exceso de glucocorticoides endógenos o exógenos altera el metabolismo en los equinos y aunque las pruebas de tolerancia a la glucosa o a la insulina podrían no entregar un diagnóstico definitivo, si se pueden emplear como pruebas alternativas ⁽³⁵⁾. Cuando los caballos con disfunción de la pars intermedia reciben dextrosa 50% en dosis de 0.5g/Kg por vía intravenosa, la concentración de insulina no alcanza un valor máximo en el tiempo

que lo haría en un caballo sano, y el retorno de la glucosa a los valores basales tiende a tardar tres veces más a pesar de la hiperinsulinemia, sugiriendo una resistencia a la insulina (³⁸).

Ya que la hiperglicemia se presenta en un porcentaje elevado de los pacientes con insuficiencia de la pars intermedia, es importante tener en cuenta que el hallazgo de esta alteración en caballos o ponis sin manifestación de dolor, calmados, y aparentemente sanos, que hayan recibido una ración baja en carbohidratos dentro de las últimas 4 horas, es altamente indicativo de la enfermedad.

Algunas de las pruebas diagnósticas más utilizadas para la disfunción de la pars intermedia, como la supresión con dexamentasona, pueden incrementar el riesgo de presentación de laminitis (³⁴). Sin embargo, como información, fallas en la supresión del cortisol inferiores a 1µg/ml son diagnósticas para esta entidad (²⁰). Actualmente se han desarrollado nuevos métodos dentro de los cuales está la medición de las concentraciones de e-ACTH, que ha demostrado la incidencia del síndrome de Cushing en caballos relativamente jóvenes que anteriormente no se diagnosticaban, antes de la aparición de signos como el hirsutismo. Se ha especulado que los cambios inducidos en las neuronas dopaminérgicas del hipotálamo se deben al estrés oxidativo característico del síndrome metabólico equino y a la resistencia a la insulina crónica. Por tal razón, este método diagnóstico puede entregar información sobre las alteraciones hormonales antes de que manifiesten signología clínica (³⁴). Sin embargo, es importante realizar análisis que posean más de una prueba aislada, ya que varios caballos muestran un ritmo de secreción ultradiano de la ACTH, con una periodicidad de 11- 17 minutos (³⁹). Además, los niveles de ACTH tienden a cambiar durante el otoño, por lo cual un resultado <35pg/ml podría ser normal, pero si se encuentra mucho más elevado (>250pg/ml en ponis o >150pg/ml en caballos) durante dicha estación, sería un serio indicio de la enfermedad de Cushing (²⁰).

Los tratamientos por lo general se enfocan en mejorar los signos clínicos, y pueden incluir el uso de agonistas dopaminérgicos, antagonistas de la serotonina y/o antiinflamatorios no esteroideos junto con vasodilatadores si se ha desarrollado laminitis. La administración de dopamina y sus agonistas ha mostrado disminuir las concentraciones de péptidos derivados de la proopiomelanocortina (POMC). También se ha demostrado que las aminas vasoactivas con estructuras similares a la serotonina producen vasoconstricción digital y liberación de serotonina desde las plaquetas. Por otra parte, la administración de un inhibidor de la 3- hidroxisteroide deshidrogenasa, que reduce la producción de cortisol, ha mostrado ser satisfactorio en disminuir la incidencia de laminitis. Por último, en muchas especies nacidas en zonas templadas y con estaciones, el fotoperiodo es el principal estímulo ambiental que

controla los ciclos fisiológicos mediante la acción de la melatonina y su efecto sobre el eje hipotálamo-hipofisiario, y la acción inhibitoria de la dopamina (³⁶).

Diabetes

La diabetes mellitus se define como una hiperglicemia y glucosuria persistentes como resultado a una hipoinsulinemia o una resistencia a la insulina. La diabetes mellitus se caracteriza por cambios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas, y se asocia con alteraciones en la secreción y la sensibilidad a hormonas tales como insulina, glucagón, catecolaminas, hormona del crecimiento y glucocorticoides. Es una condición rara en los caballos y se asocia, con mayor frecuencia, con la resistencia a la insulina posterior a la disfunción de la pars intermedia. Se considera el aumento de la concentración de la ACTH y del cortisol como responsable del desarrollo de la diabetes mellitus secundaria, y se desconoce cuál es el papel de la GH.

Los signos clínicos incluyen depresión, poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida progresiva de peso, un manto piloso de mala calidad, y son comunes también a la disfunción de la pars intermedia (¹⁰).

La diabetes mellitus tipo I es el resultante de la disfunción de las células β pancreáticas, con una disminución de la concentración de insulina (diabetes mellitus insulino dependiente) (^{10,40}). Podría deberse a una pancreatitis crónica inducida por la migración de *Strongylus equinus*, que tarda entre 8 y 10 semanas después de la infestación para afectar el páncreas. Esta entidad es más frecuente en caballos jóvenes. La diabetes mellitus resultante a la pancreatitis crónica es extraña, y ha sido informada sólo en un poni de 7 años de edad.

Aunque la diabetes mellitus tipo II es poco común en los caballos, se puede presentar en gerontes y ponis. Se diagnostica por reportes que indican hiperglicemia persistente con niveles plasmáticos de insulina normales (⁴⁰). La resistencia a la insulina y la resultante diabetes mellitus pueden ser inducidas por diferentes desequilibrios hormonales. Se sospechó de diabetes mellitus en una yegua con tumores bilaterales en células de la granulosa. La causa exacta de la diabetes no fue determinada y no se encontraron lesiones en la hipófisis ni en el páncreas. Sin embargo, las pruebas de tolerancia a la glucosa y a la insulina eran anormales, sugiriendo que la resistencia a la insulina se asociaba a alteraciones endocrinas causadas por los tumores ováricos.

Debido a que la hiperglicemia y la glucosuria persistentes definen a la diabetes mellitus, para realizar un diagnóstico correcto se deben evitar factores en el

caballo que puedan dar lugar a hiperglicemias temporales, tales como dietas ricas en carbohidratos, estrés, ejercicio, tratamiento con glucocorticoides y sedación con xilacina o detomidina. La acetonemia, la acetonuria y el olor cetónico se han descrito en ponis diabéticos y con resistencia a la insulina. También puede haber anomalías de laboratorio subjetivas de colestasis cuando el páncreas inflamado presiona el conducto biliar.

La prueba de tolerancia a la glucosa está indicada para caracterizar el tipo de diabetes, siendo la administración intravenosa la que menos factores de confusión posee. En un caballo sano la insulina se liberaría inmediatamente y la glicemia regresa a valores basales en las primeras 3 horas. En el caso de una diabetes mellitus insulino dependiente la concentración de insulina no aumenta y la glucosa permanece elevada. En el caso de diabetes con resistencia a la insulina (tipo II), la concentración de insulina aumenta, pero el regreso de la concentración de glucosa a los valores basales se retrasa más de 3 horas. Cuando se realiza la prueba de resistencia a la insulina, administrando 1-8UI/Kg por vía intravenosa y determinando la concentración plasmática de la hormona cada 15 minutos durante 3 horas, en los caballos sanos se espera una disminución del 30 al 50% en la concentración de glucosa a los 15 minutos, del 60% a los 30 minutos, y el retorno a los valores basales en 2 horas. El fracaso de la insulina para disminuir la concentración de glucosa a valores normales sugiere una diabetes mellitus resistente a la insulina. La medición de la concentración sérica de insulina también puede ayudar al diagnóstico de la diabetes mellitus. Una concentración elevada sugiere una resistencia a la insulina y una concentración reducida indica una diabetes mellitus insulino dependiente ⁽¹⁰⁾.

Obesidad

Las prácticas equinas contemporáneas tienden a promover el desarrollo de obesidad en los caballos domésticos. Junto con las dietas ricas en granos, las fuentes de forraje fueron artificialmente seleccionadas para la producción de animales de consumo y los caballos frecuentemente son alimentados con estas. Ese tipo de forrajes poseen una mayor cantidad de carbohidratos solubles que los pastos nativos. Así, la obesidad es el resultado de ofrecer raciones que sobrepasan los requerimientos metabólicos y/o que proveen calorías concentradas, alejándose de la dieta natural. Además, muchos caballos son alimentados con dietas de grano durante largos periodos de inactividad física. Por estas razones, el índice glicémico de las raciones toma particular importancia en el desarrollo de la obesidad.

El tejido adiposo no es tan simple como se pensaba. Es fuente de una serie de hormonas llamadas adipoquinas que juegan un rol en la composición de la masa corporal. En humanos se ha visto que los adipocitos omentales son más activos endocrinológicamente que los subcutáneos. En la especie equina se ha encontrado predisposición para la adquisición y mantenimiento de la obesidad en algunas razas, siendo los ponis los más afectados, con mayor resistencia a la insulina y susceptibilidad a la laminitis por esta causa.

El aumento de la adiposidad es acompañado por la producción de cantidades excesivas de señales endocrinas que incluyen la leptina, resistina, adinopectina, factores liberadores de mineralocorticoides, y algunas citoquinas proinflamatorias (FNT- α , interleuquina-6). Dicho aumento en la liberación de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo omental también contribuye a la aparición de la resistencia a la insulina. La enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 (11 β -HSD1) convierte la cortisona inactiva en cortisol, y existe evidencia de que esta enzima, cuando es liberada desde los adipocitos omentales, posee un nivel mucho mayor para aumentar las concentraciones de cortisol en determinados tejidos. Dicha sobreproducción local de cortisol contribuye a la perpetuación de los adipocitos omentales a través de mecanismos pancreáticos y autocrinos. Recientemente se ha reportado que la actividad de la 11 β -HSD1 podría estar aumentada en el tejido cutáneo y laminar de los caballos con laminitis, y aunque su rol en la patogénesis aun no es bien comprendido, podría estar relacionado con la resistencia a la insulina (³⁴).

Síndrome metabólico equino

El diagnóstico se basa en el conocimiento de la raza y/o predisposición familiar, características fenotípicas, historia clínica y pruebas de laboratorio. El tamaño del área de la cresta nugal es especialmente importante en el diagnóstico, y el exceso de grasa en esa zona puede ser responsable de la inflamación sistémica persistente presente en los caballos y ponis afectados.

El síndrome metabólico debe ser considerado en todo caballo adulto obeso con laminitis, o con la presentación aislada de esta cuando no existe una causa determinada. Otras características físicas del síndrome metabólico equino incluyen una distribución anormal de los depósitos de grasa (engrosamiento, aspecto de cresta en el cuello, acumulaciones de grasa en la base de la cola y cerca de los hombros, engrosamiento de grasa en el prepucio). Las yeguas paridas frecuentemente son reportadas con infertilidad y anormalidades en el ciclo estral. La ganancia de peso se ve facilitada, incluso con un consumo de calorías inferior

al que mantendría el peso normal. Es común la polifagia, y en aquellos caballos que presenten hiperglicemia podría presentarse polidipsia y poliuria.

No todos los caballos afectados con síndrome metabólico son obesos y la presentación de laminitis puede darse aun cuando no se presente dicho signo. La mejor edad para comenzar a hacer pruebas aun no está definida, pero en las razas predispuestas, como los caballos Morgan, podría ser desde los 3 años (²⁰). La identificación de la resistencia a la insulina es la mejor aproximación al diagnóstico del síndrome metabólico, y aunque las pruebas de resistencia son las mejores indicadoras, la simple demostración de hiperinsulinemia y una hiperglicemia leve a moderada (110-140mg/dl) en caballos ayunados es clínicamente práctica y sugestiva de que la resistencia a la insulina está presente. Realizando el test de tolerancia a la glucosa con administración intravenosa se puede observar que la glicemia tarda en retornar a los niveles basales, superando el rango normal de 90-120 minutos. El test más simple puede ser medir la insulina y los triglicéridos plasmáticos en caballos que hayan ingerido dietas con bajas cantidades de carbohidratos al menos en las últimas 12 horas. Si la cantidad de almidón o azúcar es desconocida, se puede emplear heno, previamente lavado con agua fría durante 30 minutos para remover el azúcar, y posteriormente secado. Valores de insulina superiores a 15-20 μ U/ml pueden ser indicadores de síndrome metabólico, y entre más elevado sea el valor, más probabilidad hay de la enfermedad. Cuando los caballos son alimentados con pasturas de crecimiento rápido, los valores normales son de 35 μ U/ml. Los caballos que han sido alimentados con grano deberían ser evaluados 4 horas después de la última ración. Cuando se presentan las características fenotípicas y la signología clínica, cualquier nivel por encima de 15 μ U/ml se considera positivo al síndrome metabólico.

Se pueden emplear pruebas más sensibles, como la proporción glucosa: insulina, donde valores <10 se consideran anormales, y como algunos caballos que padecen el síndrome no presentan variaciones en la glicemia cuando son alimentados con forrajes pobres en carbohidratos no estructurales, las alteraciones en la insulinemia son el factor determinante en los cambios de la proporción, lo cual no sucede en el síndrome de Cushing, puesto que en esa entidad los valores de glucosa siempre están aumentados. En algunos caballos afectados la concentración plasmática de triglicéridos también puede verse leve o moderadamente aumentada (³⁴), por lo cual, valores de triglicéridos superiores a 56mg/dl también pueden indicar un síndrome metabólico. Otras pruebas implementadas recientemente son los “proxies” para sensibilidad a la insulina y respuesta de las células pancreáticas β , aparte del test de tolerancia a la glucosa con administración intravenosa, pruebas que combinen la glucosa y la insulina, o

la prueba clamp euglicémica-hiperinsulinémica. Los caballos con laminitis crónica activa resultan difíciles de monitorear, puesto que presentan secreciones de cortisol y catecolaminas endógenas elevadas, y estas antagonizan el efecto sobre la sensibilidad a la insulina ⁽²⁰⁾.

Feocromocitoma

Los feocromocitomas son tumores extraños de células cromafines adrenales derivadas del tejido neuroectodérmico. Pueden ser asintomáticos o producir signos clínicos relacionados a la síntesis y secreción de catecolaminas. Se han diagnosticado ante mortem en varias especies, incluidos los perros y los humanos ⁽⁴¹⁾, pero en los equinos sólo se consiguió hasta hace pocos años por vía ecográfica ⁽⁴²⁾. En los humanos, aproximadamente el 90% de los feocromocitomas se presentan en la médula adrenal y a menudo se relacionan con una condición conocida como neoplasias endocrinas múltiples. Los feocromocitomas extraadrenales, por el contrario, no se han encontrado en el caballo. Es baja la incidencia de malignidad de estos tumores y por lo general son unilaterales; sin embargo, cuando son funcionales secretan catecolaminas a una velocidad suficiente como para causar la aparición de signos clínicos. En parte la baja tasa de diagnóstico se debe a que la mayoría de los feocromocitomas en el equino son afuncionales ⁽⁴³⁾.

Los feocromocitomas funcionales parecen tener mayor incidencia en caballos que superan los 12 años, aunque se ha reportado un caso en potro hasta de 6 meses, en el cual se encontró un feocromocitoma múltiple en las dos glándulas adrenales, con metástasis al hígado, pulmones, canal vertebral, vena Ácigos y escápula ⁽⁴²⁾.

Los signos clínicos más comunes incluyen ansiedad, taquicardia, taquipnea, sudoración profusa, temblores musculares, hipertermia, aumento en el tiempo de llenado capilar, parálisis vesical, ataxia, y midriasis con reflejo pupilar intacto. El dolor abdominal es común, debido a la presencia de hematomas o a la distensión gástrica e intestinal causada por el íleo. También se ha documentado el aborto no infeccioso.

Las anormalidades hematológicas asociadas con los feocromocitomas funcionales, en la mayoría de los casos, se caracterizan por un leucograma de estrés y hemoconcentración causada por contracción esplénica. La bioquímica sérica presenta hallazgos inespecíficos como azotemia por la vasoconstricción renal, acidosis metabólica por hipoperfusión tisular, hiperpotasemia por la salida del potasio desde las células musculares, e hiperglicemia por el aumento en la producción de glucosa y la disminución en su uso. La glucosuria también es

frecuente por la acción hiperglicemiante de la epinefrina. En algunos casos los feocromocitomas pueden secretar hormonas como calcitonina, paratohormona, ACTH, CRH, somatostatina, PIV y leucoencefalina, pero no se ha determinado cuánto pueden aumentar las concentraciones sanguíneas de estas hormonas (⁴³).

Género

Aunque existe poca información sobre las modificaciones metabólicas entre los géneros en la especie equina, en humanos se han realizado algunos estudios que demuestran diferencias sustanciales en cuanto a los grados de resistencia a la insulina, composición corporal y balance energético entre hombres y mujeres. La distribución del tejido adiposo, y en especial los aumentos de este a nivel visceral y hepático, juegan un rol importante en los cambios relacionados a la sensibilidad a la insulina y la obesidad, con sus complicaciones asociadas.

En un estudio retrospectivo se observó que en los reportes, los hombres tenían más masa magra y las mujeres más adiposidad. También se observó que los hombres tienen más tejido adiposo visceral y hepático, mientras que las mujeres lo acumulan principalmente a nivel subcutáneo. Estas diferencias, así como las hormonas sexuales y adipoquinas pueden contribuir a una mayor sensibilidad a la insulina en mujeres que en hombres. El consumo de energía en reposo es similar en los dos géneros, pero según los datos obtenidos, el gasto energético se relaciona de manera más estrecha al porcentaje de masa corporal en los hombres que en las mujeres. Se concluyó que las grandes cantidades de tejido adiposo hepático y visceral, junto con la falta de un efecto al parecer protector de los estrógenos, se puede relacionar con una mayor resistencia a la insulina en el género masculino (¹⁹).

Vejez

En los caballos gerontes se presenta una intolerancia relativa a la glucosa caracterizada por hiperglicemia e hiperinsulinemia después de los test con glucosa. En este tipo de caballos la intolerancia es causada por la elevada incidencia de adenomas pituitarios, que cursa con un exceso en la secreción de corticosteroides y un metabolismo de la glucosa alterado (⁶).

Fármacos

Dos hallazgos soportan la hipótesis de que los mecanismos β -adrenérgicos regulan la captación de glucosa por el músculo durante el ejercicio. En primer lugar se manifiesta en la inhibición que ejerce la epinefrina sobre la depuración de la glucosa y en segundo lugar, se ha comprobado que el uso de fármacos β -bloqueadores, como el propanolol, aumenta la tasa de utilización (desaparición) durante el ejercicio máximo y submáximo (²¹). Por otra parte, es de suponerse que el uso de β -adrenérgicos afectaría el comportamiento de la glicemia y tendría algún efecto sobre el umbral anaeróbico. Sin embargo, en un estudio realizado por Ferraz et al. (2007), se administró clenbuterol a 12 caballos de raza Árabe sometidos a ejercicio sobre la cinta, a los cuales se les realizaron mediciones de frecuencia cardiaca y lactato, glucosa e insulina en sangre, mostró que hubo modificaciones en la glicemia inducidas por el ejercicio, pero no hubo diferencia significativa entre los valores del grupo tratado y el grupo control para este parámetro. Sin embargo, las concentraciones de insulina fueron mayores y estadísticamente diferentes en el grupo tratado sólo durante el reposo, con lo cual los autores concluyeron que la administración de clenbuterol podría no incrementar la capacidad aeróbica, pero si podría perjudicar la respuesta cardiaca y exacerbar el aumento en los niveles de insulina circulantes.

Los glucocorticoides parenterales también ejercen efectos pronunciados sobre la homeostasis de glucosa. De manera opuesta a la insulina, actúan para mantener los niveles plasmáticos de glucosa mediante la movilización de sustratos a partir de la gluconeogénesis hepática y mediante una disminución en el uso de la glucosa. Así, la administración oral, intravenosa o intramuscular de glucocorticoides induce hiperglicemia y lipólisis en equinos, ratas y humanos.

Estudios en humanos y ratas sugieren que los glucocorticoides pueden incrementar o disminuir la secreción de insulina. Tras la administración sistémica de triamcinolona o hidrocortisona se genera una hiperinsulinemia con mayor resistencia a esta hormona, o con incremento en la sensibilidad, respectivamente. En un estudio realizado en la Universidad de Leipzig en el que se aplicaron 50gr de dexametasona tópica, dos veces por día, durante 10 días en caballos sanos, se observó un incremento en las concentraciones séricas de glucosa y triglicéridos, acompañado de un aumento 2 a 6 veces mayor en las concentraciones de insulina. Se observó un decrecimiento poco significativo en la secreción de T4, pero las concentraciones de esta y de T3, disminuyeron continuamente hasta alcanzar valores inferiores a los basales en 48 horas. Los niveles de glucosa e insulina regresaron a la normalidad después de 3 días posteriores a retirar el tratamiento, mientras que los triglicéridos tardaron 7 días. Por el contrario, los valores basales de T3 y T4 no se alcanzaron durante 20 días postratamiento. Esto

indica que la aplicación de dexametasona, aun por vía tópica, afecta las funciones metabólicas por un periodo de tiempo prolongado, lo cual debe tenerse en cuenta en caballos de competencia, además, por posibles casos de dopaje (¹³).

Entrenamiento

El entrenamiento físico ha mostrado mejorar la tolerancia a la glucosa y la acción de la insulina en los humanos. Sin embargo aun existen algunas inconsistencias en la literatura, sobre la persistencia de la tolerancia a la glucosa tras una sesión de ejercicio agudo o tras un periodo prolongado de entrenamiento y adaptación. Actualmente se acepta que una sesión de ejercicio agudo mejora la sensibilidad a la insulina y/o la tolerancia a la glucosa, y se ha comprobado en humanos y ratas que el efecto persiste hasta 2-48 horas post ejercicio. Sin embargo, los resultados de estudios a largo plazo, con periodos de evaluación superiores a las 48 horas presentan resultados variables en esas especies. La mayoría muestran que no hay efectos del entrenamiento sobre la insulina y la glicemia cuando se evalúa 3 a 6 días pasada la última sesión de ejercicio. En los equinos se realizó un estudio para determinar el efecto crónico del entrenamiento sobre el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Se emplearon 11 caballos de raza Standardbred entrenados en la cinta durante 4 semanas de acondicionamiento y 18 semanas de alta exigencia. Las muestras se tomaron hasta 72 horas después del último ejercicio de cada fase. No se observaron cambios en el comportamiento de la glucosa ni de la insulina desde las 24 horas posteriores a las dos fases, por lo cual los resultados indican que el entrenamiento no altera a largo plazo el metabolismo de la glucosa. Al parecer el efecto benéfico que tiene el ejercicio agudo sobre la sensibilidad a la insulina disminuye rápidamente en los caballos, lo cual implica que el entrenamiento debe ser desarrollado de manera periódica para mantener el efecto positivo de este sobre la sensibilidad a la insulina y a la glucosa (⁴⁵).

IMPORTANCIA CLÍNICA DEL MONITOREO DE LA GLICEMIA

Predicción y monitoreo del estado atlético

Los caballos poseen reservas amplias de sustrato que puede utilizarse rápidamente durante el ejercicio, siendo el glucógeno más importante que los

lípidos. En la medida que aumenta el ejercicio, se incrementa la contribución energética a partir de los carbohidratos, en especial del glucógeno muscular. Sin embargo, el patrón de utilización del sustrato varía con la duración e intensidad del ejercicio, y su disponibilidad es el principal limitante del desempeño muscular (^{46,47}). Durante un ejercicio submáximo prolongado se presenta un incremento progresivo de la oxidación grasa con un decrecimiento concomitante en la oxidación de los carbohidratos, que paralelamente disminuye los depósitos de glucógeno muscular. En los equinos aun no se conoce la intensidad de ejercicio correspondiente con el valor máximo de oxidación de los carbohidratos, pero estudios sobre la cinta han demostrado un decrecimiento en la tasa de oxidación grasa estimada cuando la intensidad del ejercicio aumentó del 30- 60% del VO_{2max} . Durante una sesión en la cinta a $\sim 60\% VO_{2max}$, el aporte energético relativo de los carbohidratos y la grasa es del 75 y 25% respectivamente. Esta diferencia en el patrón de uso de los sustratos parece estar relacionada con la composición de los depósitos en las fibras musculares (⁴⁷).

Se ha visto que en reposo, el acetato provee aproximadamente el 30% de la energía utilizada por las extremidades posteriores, pero cuando la concentración plasmática de ácidos grasos es baja, la glucosa plasmática puede intervenir aproximadamente en el 80% del consumo de oxígeno en los miembros posteriores.

La principal vía del metabolismo energético aeróbico es la glucólisis, por lo cual la glucosa proviene de la sangre o del glucógeno almacenado en el músculo y por cada mol de glucosa se generan 2-3 moles de ATP. Aunque la capacidad anaeróbica del músculo es alta, la desventaja es la excesiva producción de lactato y protones que dan origen a la fatiga, y las bajas concentraciones sanguíneas de glucosa generan fatiga del sistema nervioso central, probablemente por un incremento en la producción de serotonina a ese nivel.

Los cambios en la glicemia dependen del tipo de ejercicio. Tiende a disminuir durante un ejercicio prolongado (> 3 horas), pero cuando es corto, se ha registrado tanto aumento como disminución de dicho parámetro, dependiendo de la intensidad, del estado de entrenamiento y de la alimentación. La liberación de glucosa hepática relacionada con el ejercicio se debe especialmente a una disminución en la proporción insulina: glucagón, mientras que la tasa de captación y utilización en el músculo durante el ejercicio es restringida por el incremento de los niveles de epinefrina circulante.

Los estudios metabólicos contemporáneos emplean isótopos marcadores estables en combinación con colorimetría indirecta para calcular las tasas de oxidación de los sustratos durante el ejercicio a diferentes intensidades. Se ha encontrado que

durante las primeras fases, con intensidad moderada (35- 55% VO_{2max}) se emplean la glucosa plasmática y el glucógeno muscular predominantemente, pero si el ejercicio continúa por periodos largos, aumenta el uso de las grasas, según lo indica la disminución en la proporción de intercambio gaseoso por respiración. Sin embargo, el uso de la glucosa plasmática y el glucógeno continúa, y ello se refleja en las bajas concentraciones de glucosa circulante y la depleción de glucógeno muscular encontradas después de un ejercicio de enduro.

Durante el ejercicio la concentración de insulina es reducida. Debido a que esta hormona contribuye a la activación de la glucógeno sintetasa y los transportadores GLUT4 de glucosa hacia el interior del sarcolema, el periodo post ejercicio no favorece la resíntesis de glucógeno. Después del ejercicio la concentración de catecolaminas disminuye en pocos minutos y de esta manera, la lipólisis es inhibida y la concentración de ácidos grasos no esterificados disminuye drásticamente. Así, el sustrato predominante disponible para el músculo después del ejercicio va a ser la glucosa (⁹).

En la literatura existen hallazgos diferentes y controversiales. En un estudio realizado por Schott II et al. (2006) se analizaron 36 caballos que participaron en una carrera de enduro de 160Km. 22 de estos caballos finalizaron la carrera, 12 fueron eliminados por claudicación y sólo 2 por frecuencia cardiaca elevada persistentemente. No se encontraron diferencias significativas entre los caballos eliminados por claudicación (precarrera 5.6 ± 0.4 mmol/L; postcarrera 6.4 ± 1.9 mmol/L) y los que culminaron la prueba (precarrera 5.5 ± 0.3 mmol/L; postcarrera 6.4 ± 1.3 mmol/L) en cuanto a la glicemia. Los 2 caballos eliminados por elevación persistente de la frecuencia cardiaca por el contrario si mostraron una disminución en los niveles de glicemia considerable (6.1 a 4.4mmol/L; y 5.1 a 3.4mmol/L) al comparar el examen pre y postcarrera, acompañada de disminución de la masa corporal importante, incrementos sustanciales en el hematocrito, proteínas totales y concentración de creatinina, y una severa hiponatremia e hipocloremia. Los autores concluyeron que al hacer una sumatoria de todos los factores, la depleción de glucógeno que da origen a la hipoglicemia no es considerada un problema mayor para los equinos que practican enduro, aun cuando en los dos caballos eliminados por frecuencia cardiaca elevada, los mecanismos homeostáticos que regulan la glicemia podrían haber contribuido en la manifestación de dicha alteración (⁴⁸).

De manera similar, en el estudio de Nostell et al. (2006) se compararon las respuestas fisiológicas de 6 caballos Standardbred a un protocolo de ejercicio sobre la cinta simulando las condiciones de una carrera, y a una carrera simulada en una pista, con velocidad máxima de aproximadamente 10m/seg en los dos casos. Las concentraciones de glucosa en sangre decrecieron al final del ejercicio,

pero aumentaron comparadas con las concentraciones en reposo a los 15 minutos de recuperación tras la carrera simulada en la pista. No se encontraron diferencias significativas al final de la carrera ni durante la recuperación tras la prueba sobre la cinta. Además, tampoco hubo diferencias en los valores generales de glicemia entre las dos pruebas. Sin embargo, sí se encontró que durante el muestreo en pista eran mayores las concentraciones plasmáticas de lactato y hubo diferencia entre la PCO_2 y el pH sanguíneo, lo cual demuestra que hay un mayor metabolismo anaeróbico en el ejercicio a campo que sobre la cinta (⁴⁹).

La evaluación de la glicemia postejercicio también posee elevada importancia. El ejercicio hace una depleción de las reservas de glucógeno muscular en humanos y equinos, y el grado de dicha depleción depende de la intensidad, duración y frecuencia del ejercicio. Similar al humano, en el equino la adecuada disponibilidad de glucógeno muscular demuestra ser importante para conseguir el mayor desempeño durante el ejercicio, y la depleción de los depósitos de este sustrato antes del ejercicio contribuye al decline en el rendimiento durante los ejercicios breves, intensos y de duración prolongada. Al contrario de los humanos, la regeneración del glucógeno muscular es lenta en el equino y toma más de 72 horas después de un ejercicio único o múltiple, independientemente del consumo de carbohidratos en la dieta. La resíntesis de glucógeno está determinada por la disponibilidad de sustrato, especialmente glucosa, y en menor medida metabolitos lipídicos. Por ejemplo, en atletas humanos la administración de una ración rica en carbohidratos después del ejercicio ha mostrado agilizar la síntesis de glucógeno muscular dos veces por encima del valor normal en las primeras 6 horas postejercicio, comparado con sujetos que recibieron raciones con índice glicémico inferior. En los herbívoros la digestión de almidones para formar azúcar no es la única fuente para la suplementación de glucosa; también se hace por medio de la gluconeogénesis hepática a partir de ácidos grasos volátiles, lactato, glicerol y aminoácidos, pero la contribución relativa de la gluconeogénesis a la síntesis de glucógeno muscular durante el ejercicio y el periodo de recuperación aun no es bien comprendida en los equinos.

Se realizó un estudio para determinar los efectos de la ración y su respuesta glicémica sobre la concentración de sustratos usados para la síntesis de glucógeno muscular después de una depleción inducida por ejercicio. Se comparó una dieta isocalórica rica en carbohidratos solubles con elevado índice glicémico, frente a dos dietas más, la primera conformada por carbohidratos poco solubles y bajo índice glicémico, y otra formulada con una mezcla de las dos anteriores, con bajo índice glicémico. Las muestras de músculo y sangre se tomaron 72 horas post ejercicio, y en ellas se observó que la dieta con elevado índice glicémico producía una tasa de glucogénesis muscular más elevada. Aunque no hubo

diferencia significativa en las concentraciones de glicerol plasmático, triglicéridos, lactato, ácidos grasos no esterificados y concentración de proteínas totales, las concentraciones de glicerol ácidos grasos no esterificados y triglicéridos, mostraron una tendencia a ser menores con las dietas de bajo índice glicémico. Estos datos sugieren que los caballos alimentados con estas dietas tienen una utilización limitada de los lípidos, sin cambios relevantes en los demás sustratos empleados para la gluconeogénesis, lo cual puede contribuir a la menor tasa de glucogénesis muscular, comparados con aquellos caballos alimentados con dietas de alto índice glicémico (⁴⁶).

Evaluación de la ración y estado nutricional mediante el uso de la glicemia en relación al desempeño atlético

Estudios en atletas humanos han demostrado que las dietas ricas en carbohidratos y poco contenido de grasa generan una mayor concentración de glucógeno muscular cuando se comparan con dietas tradicionales con bajo contenido de carbohidratos. Además, existe una relación directa entre los depósitos iniciales de glucógeno y el desempeño durante ejercicios de enduro con intensidad moderada en humanos.

El tiempo y composición de la dieta consumida antes del ejercicio podría variar considerablemente la respuesta metabólica. La hiperglicemia e hiperinsulinemia causadas la digestión y absorción de raciones a base de grano pueden inhibir la lipólisis y la oxidación de los ácidos grasos en el músculo esquelético (^{50,51}), y promover la captación de glucosa hacia el músculo mediante el reclutamiento de los transportadores GLUT4. Así, la hiperinsulinemia durante el ejercicio puede suprimir la disponibilidad de ácidos grasos no saturados, la oxidación de lípidos, aumentando la dependencia de los depósitos de carbohidratos y la glucosa circulante para la producción de energía. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que la administración de una ración <2-3 Kg, 2 a 3 horas antes del ejercicio, no afecta sustancialmente la disponibilidad de sustratos ni la oxidación de los mismos durante ejercicios sostenidos, pero el consumo libre de alimento dentro de las 12 horas previas podría disminuir el rendimiento por aumentar la masa corporal y por utilizar parte de la volemia en los procesos digestivos (⁵⁰).

Se ha visto en humanos, que la composición de la dieta y los intervalos anteriores al ejercicio, pueden afectar el consumo de glucosa por el músculo y la tasa de utilización del glucógeno muscular. Algunos estudios sugieren que el consumo de glucosa o dietas ricas en ella antes del ejercicio, incrementa la oxidación de los carbohidratos y de glicemia, con un posible aumento de la glucogenólisis. En la

misma especie, se ha reportado que la ingestión de dietas ricas en glucosa o la suplementación con carbohidratos antes y/o durante ejercicios de endurance o de intensidad moderada o submáxima, puede aumentar, disminuir o no alterar el rendimiento. Actualmente las recomendaciones para este tipo de atletas incluyen la ingestión de soluciones con carbohidratos antes y durante el ejercicio, para mantener la oxidación de la glucosa (⁵¹).

Un estudio en humanos examinó los efectos de la ingestión de carbohidratos pre ejercicio sobre el metabolismo y el desempeño en una carrera tipo enduro. Se evaluaron 11 personas entrenadas a quienes se les administró glucosa a razón de 1g/Kg de masa corporal⁻¹ y un placebo. La glucosa sérica y la insulina plasmática alcanzaron sus concentraciones pico 15 minutos después de la ingestión de glucosa y decayeron al comienzo del ejercicio. Las concentraciones séricas de glicerol fueron más bajas con el tratamiento de glucosa que con el placebo cuando se evaluaron 30 minutos después de la fatiga. Además, después de 45 minutos de ejercicio, los niveles de ácidos grasos libres fueron inferiores en la prueba tratada que en el control. Aunque no se observaron diferencias en la tasa de oxidación de los carbohidratos entre el tratamiento y el control, el tiempo en el cual se presentó la fatiga fue 12.8% mayor con el tratamiento de glucosa, lo cual sugiere que la ingestión de este nutriente 15 minutos antes de un ejercicio prolongado aporta una fuente adicional de carbohidratos al músculo en ejercicio, lo cual podría mejorar la capacidad deportiva durante las pruebas de enduro en esa especie (⁵²).

En la especie equina Lawrence L. et al. (1993) demostraron que al someter los caballos a ejercicio moderado (1.9m/seg) e intenso (11m/seg), después de ser alimentados 2.5 a 3 horas antes con 1, 2 y 3Kg de maíz en grano, los niveles de glucosa en sangre decayeron considerablemente, en especial cuando se hizo intenso el ejercicio. Por el contrario, los casos control que no recibieron ningún tipo de alimentación desde la noche anterior al estudio, mantuvieron sus niveles de glicemia homogéneos. Por otra parte, se observó que la concentración de glucógeno hepático disminuyó a causa del ejercicio sólo en los casos control. Las concentraciones plasmáticas de lactato aumentaron en todos los casos, por lo cual se dedujo que no tenía relación con el hecho de ser alimentados (²⁸). Esto comprueba que al administrar cualquier cantidad de alimento previo al ejercicio disminuye la glicemia durante el mismo. Sin embargo, hay que aclarar que en ese estudio la ración sólo contuvo maíz, un alimento rico en almidones y azúcares, con elevado índice glicémico.

En el estudio realizado por Jose-Cunilleras et al. (2002) se analizaron 6 caballos Standardbred sometidos a esfuerzo físico submáximo sobre la cinta después de recibir una ración de alimento con alto contenido de carbohidratos (maíz) o una dieta isocalórica (heno de alfalfa), previo ayuno de 18 horas, y después de un

ayuno completo durante toda la prueba (control). Se analizaron las concentraciones de glucosa, lactato, ácidos grasos no esterificados, glicerol e insulina en plasma, y se realizaron biopsias musculares pre y postejercicio. Además, se realizó un análisis de la cinética de la glucosa con la ayuda de isótopos marcadores. Antes de la administración de la ración los niveles de glicemia eran similares en todos los casos, pero cuando se ofreció la dieta a base de maíz, la glucosa plasmática aumentó de 4.4 ± 0.1 Mm hasta 6.5 ± 0.7 mM en 150 minutos manteniendo el reposo, mientras que al administrar la dieta de heno y el ayuno total no se presentaron cambios durante el mismo periodo. En general, la alimentación con maíz produjo mayores concentraciones de glucosa plasmática e insulina sérica, y menores concentraciones de ácidos grasos no esterificados antes del ejercicio, cuando se le comparó con la dieta de heno y el control. Durante el ejercicio, la prueba con maíz produjo concentraciones de glucosa plasmática, glicerol y ácidos grasos no esterificados menores, pero con una mayor utilización de la glucosa transportada en sangre que con la prueba de heno y el control. También se observó una menor oxidación de carbohidratos y lípidos en estos dos grupos. Se concluyó que aunque la dieta de maíz es rica en azúcares y almidón, y afianza el uso de la glucosa transportada en sangre, junto con la oxidación de ese nutriente, según los resultados obtenidos en las biopsias musculares, no existen evidencias de que promueva un ahorro más eficaz del glucógeno muscular, que cuando los animales han permanecido en ayuno.

La provisión de carbohidratos exógenos antes o durante el ejercicio al parecer optimiza el desempeño durante el ejercicio en humanos y animales, al retrasar la depleción de combustibles endógenos. En los caballos este efecto ha sido demostrado con el uso de infusiones de glucosa que tienden a incrementar el tiempo anterior al agotamiento durante el ejercicio. Se ha intentado retrasar la fatiga en los caballos administrando alimentos ricos en carbohidratos como almidón o glucosa 2-4 horas antes del ejercicio, pero el resultado obtenido ha sido un incremento en la secreción de insulina, seguido de una hipoglicemia pronunciada, disminución en la lipólisis y una mayor depleción del glucógeno muscular durante el ejercicio. La fructosa, al contrario del almidón o la glucosa ha demostrado causar sólo una ligera hiperinsulinemia en los atletas humanos, sin declinar los niveles de glucosa sanguíneos. Sin embargo, la absorción de fructosa en el intestino delgado humano es limitada, ya que cuando la dosis única supera los 50g (>0.5 g/Kg de peso), se produce malabsorción, provocando distres gastrointestinal, especialmente durante ejercicios excesivos. Se ha observado que la administración de una dosis de 0.7g/Kg de peso vivo en caballos por sonda nasogástrica es bien absorbida, pero no se han detectado ventajas sobre el ejercicio, cuando se compara con la administración de glucosa (⁵³).

En el estudio realizado por Vervuert et al. 2004, se utilizaron 5 caballos entrenados durante 5 meses sobre la cinta, asemejando el ejercicio dl enduro, a los cuales se les suplementó la dieta de 0.6Kg de forraje peletizado con 0.7gr/Kg de peso vivo de fructosa y de glucosa de forma separada. Los casos control recibieron sólo una dieta de 0.6Kg de forraje peletizado. Se realizaron mediciones de glicemia e insulinemia en reposo y se añadió la medición de lactato durante el ejercicio. El estudio demostró que aunque la fructosa no se incluye normalmente en la dieta del equino, esta especie puede ser tolerante. Sin embargo, debido a que la suplementación con glucosa justo antes y durante el ejercicio no generó cambios en el comportamiento de la insulina plasmática que afectaran trascendentalmente la glicemia, no existen razones que justifiquen cambiar la suplementación con glucosa por una con fructosa. Además, se propone que la suplementación con glucosa puede ser administrada justo antes o durante las competencias en forma de pellets, toda vez que los niveles de cortisol circulante podrían reducir los efectos exagerados de la hiperinsulinemia causada por la administración de glucosa.

Evaluación de la suplementación posterior al ejercicio

Se ha descrito anteriormente cómo la composición de la dieta y las raciones administradas a los caballos antes del ejercicio afectan el comportamiento de la glicemia y la insulina plasmática de acuerdo a la proporción de carbohidratos hidrosolubles, grasa e índice glicémico que generen. Esto a su vez promueve diferentes efectos en cuanto al metabolismo de los combustibles metabólicos, como el glucógeno muscular, el cual sufre una depleción de sus reservas durante el ejercicio en mayor o menor medida. Tener en cuenta este tipo de factores favorece el desempeño atlético de los caballos, y se hace necesario encontrar la mejor manera de aportar sustratos para la glucogénesis en el músculo ⁽⁵⁴⁾.

En un estudio realizado por Geor et al. (2006) se examinó el efecto de la ruta de administración de glucosa sobre la tasa de almacenamiento de glucógeno muscular, después de una depleción inducida por ejercicio. Se utilizaron 7 caballos que realizaron ejercicio sobre la cinta. Después del ejercicio se realizó una infusión continua de glucosa intravenosa (0.5gr/Kg/hora durante 6 horas), o una administración oral en bolos de glucosa (1gr/Kg 0, 1 y 4 horas post ejercicio). Al grupo control no se le suplementó. Las muestras de sangre se obtuvieron hasta 6 horas despupes de finalizar el ejercicio para medir las concentraciones de glucosa e insulina. Además, se realizaron biopsias musculares múltiples para medir el contenido de glucógeno y la actividad e la glucógeno sintetasa. La glicemia y la insulinemia fueron significativamente mayores en los grupos tratados que en el

control durante todo el muestreo. Inmediatamente después del ejercicio, la concentración de glucógeno muscular no mostró diferencia entre los tratamientos y el control, pero las tasas de almacenamiento fueron mayores con la infusión intravenosa que con la administración oral o el control. Asimismo, la concentración de glucógeno muscular y la actividad de la glucógeno sintetasa fueron significativamente mayores tras la infusión intravenosa. Esto demuestra que mientras la administración oral de glucosa consigue generar una hiperglicemia e hiperinsulinemia y acelerar el almacenamiento de glucógeno en otras especies, en el equino no es así, mientras que la suplementación de glucosa por vía intravenosa podría considerarse como la mejor opción cuando se requiere agilizar la glucogénesis.

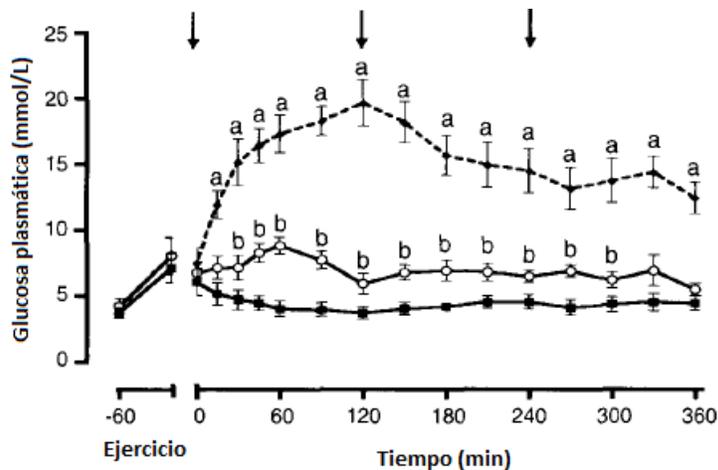


Figura 7: Concentraciones de glucosa plasmática antes y después de la depleción de glucógeno por ejercicio tras la administración IV de glucosa (●), bolos orales de glucosa (○) y control. Las flechas indican el momento de la administración oral. Tomado de: (54)

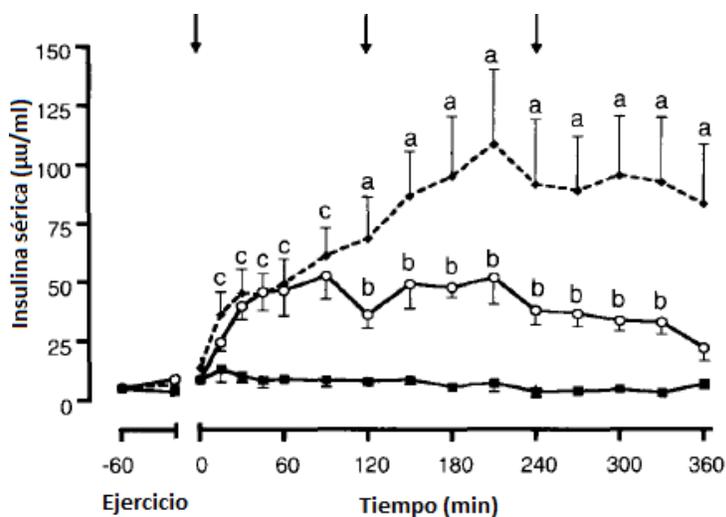


Figura 8: Concentraciones de insulina sérica antes y después de la depleción de glucógeno por ejercicio tras la administración IV de glucosa (●), bolos orales de glucosa (○) y control. Las flechas indican el momento de la administración oral. Tomado de: (54)

Control y monitoreo de enfermedades mediante la glicemia

La importancia clínica de evaluar la respuesta glicémica e insulínica postprandial ha ganado importancia en los últimos tiempos. Por una parte, la digestibilidad prececal del almidón es importante para minimizar el flujo de este hacia el intestino grueso, lo cual puede dar origen a alteraciones en la fermentación microbiana. Por otra parte, las respuestas glicémicas e insulínicas exageradas después del consumo de carbohidratos se han asociado con diabetes insulino dependiente y patologías cardiovasculares en humanos. Los caballos con alteraciones metabólicas y menor sensibilidad a la insulina por lo general presentan concentraciones plasmáticas de glucosa superiores por periodos largos de tiempo que los caballos sanos.

Se ha mencionado que las dietas ricas en granos son causas potenciales de osteocondritis disecante (OCD) en caballos. Existen reportes que implican a las respuestas insulínica y glicémica elevadas como resultado de la administración de dietas ricas en grano, con la presentación de OCD en potros Standardbred y Thoroughbred, comparados con potros sanos. Al parecer este tipo de lesiones se deben a un efecto que posee la insulina sobre la sobrevivencia de los condrocitos⁽⁶⁾. Se ha especulado también que se debe a un hipotiroidismo transitorio causado por las dietas hiperglicémicas, toda vez que la T3 y la T4 están implicadas en la maduración e hipertrofia de los condrocitos, y en la secreción de fosfatasa alcalina, la cual se encarga de la mineralización del cartílago⁽¹⁰⁾.

En la universidad de Rutgers se patentó una prueba basada en el desafío con glucosa para identificar aquellos potros con riesgo elevado de presentar OCD por sus respuestas glicémicas e insulínicas. Basándose en los resultados obtenidos se recomendó el uso de dietas que produzcan respuestas glicémicas e insulínicas moderadas para alimentar los potros en crecimiento.

Los ponis que han sufrido patologías de tipo metabólico como laminitis u obesidad muestran mayor tolerancia a la administración de glucosa oral, con niveles plasmáticos de glucosa e insulina mayores que los que han permanecido sanos o no muestran antecedentes de peso excesivo. Esto demuestra que ante la tolerancia hay una hipersecreción de insulina compensatoria.⁽⁶⁾

CONCLUSIONES

La glicemia es una constante fisiológica cuyo valor clínico y diagnóstico se subestimó por un periodo importante de tiempo en la medicina equina. Se puede observar cómo actualmente, con el desarrollo de la medicina deportiva y la descripción de nuevas patologías está tomando nueva importancia el monitoreo de este parámetro. Actualmente se cuenta con equipos de fácil manipulación, portátiles, especialmente utilizados en humanos, pero que pueden entregar información valiosa y rápida sobre el comportamiento de la glicemia en el caballo. Además, por lo general en los laboratorios clínicos el análisis de muestras para determinar las concentraciones plasmáticas o séricas de glucosa resulta económico y rápido.

Según los datos obtenidos en esta revisión bibliográfica, la obtención de muestras aisladas de glicemia quizás no sean la mejor herramienta para la aproximación al diagnóstico o al monitoreo del estado atlético. Probablemente la toma de una muestra antes y otra después del ejercicio tampoco entregue información relevante cuando se intenta interpretar la efectividad de un entrenamiento o tomar decisiones sobre el estado nutricional de los pacientes. Sin embargo, el realizar curvas que informen los niveles basales de glicemia antes del ejercicio, y los cambios que se puedan presentar durante éste si entrega información valiosa acerca del metabolismo de los carbohidratos, la actividad de hormonas como la insulina y el glucagón, e indirectamente de otras hormonas como los glucocorticoides, la ACTH o las hormonas tiroideas. Así mismo sucede con la evaluación de las dietas y raciones. El hallazgo de un nivel de glicemia exagerado y sostenido en el tiempo puede indicar que la dieta posee un elevado índice glicémico y/o la presencia de alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina. Teniendo en cuenta estos conceptos, probablemente una de las conclusiones más importantes es que el comportamiento que presente la glicemia frente a determinada dieta, afecta directamente el balance metabólico del equino, y con ello, aunque no presente signos de enfermedad, el estado atlético.

En cuanto a la evaluación del desempeño deportivo, el monitoreo de la glicemia posterior al ejercicio es un factor que puede ser determinante. La información que esto puede entregar acerca de la disponibilidad de sustratos para la repleción de glucógeno muscular puede servir para tomar decisiones como entablar una suplementación adecuada, o realizar cambios oportunos en las sesiones de entrenamiento.

La glicemia además puede servir como factor predictivo de patologías de tipo metabólico asociadas a la vida del caballo atleta. Aunque su análisis aislado puede entregar resultados erráticos en cuanto a la aproximación al diagnóstico, el

hallazgo de alteraciones puede ser un indicador para impulsar pruebas más complejas o para tomar determinaciones a tiempo, especialmente en cuanto al manejo. Por esa razón, el constante monitoreo de la glicemia puede ayudar en la práctica de la medicina preventiva en el deporte.

Por último, es importante reconocer que el valor diagnóstico de la evaluación de la glicemia aumenta cuando se incluye en pruebas más complejas, pero no más complicadas o costosas. Ese tipo de herramientas permiten ser utilizadas en el diagnóstico de enfermedades o en el análisis del desempeño atlético, cuando se les evalúa y analiza de manera adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Murray, R. K. et al. (2009). Carbohydrates of Physiologic Importance. En Murray y Bender, Harper's Illustrated Biochemistry, 28ª edición, Mc.Graw-Hill Companies, ISBN. 978-0-07-162591-3
2. Kaneko, J. J. (1997). Carbohydrate Metabolism and Its Diseases. En Kaneko, J., Harvey, J. y Bruss, M., Clinical Biochemistry of Domestic Animals, 5ª edición. San Diego, California, USA: Academic Press
3. Piccione G. et al. (2008). Daily Rhythmicity of Glycemia in Four Species of Domestic Animals Under Various Feeding Regimes. Journal of Physiological Sciences, Vol. 54 No. 4, 271-275
4. Hoffman R. M. (2009). Carbohydrate Metabolism and Metabolic Disorders in Horses. Revista Brasileira de Zootecnia, Vol. 38. 270-276
5. Hoffman R. M. (2003). Carbohydrate Metabolism in Horses: Recent Advances in Equine Nutrition. S.L. Ralston and H.F. Hintz (Eds.). 18 de Agosto de 2003. Extraído el 6 de Junio de 2010 desde www.ivis.org
6. Vervuert, I. y Coenen, M. (2006, Marzo). Factors Affecting Glycaemic Index of Feds for Horses. Comunicación presentada en 3rd European Equine Nutrition & Health Congress. Merelbeke, Bélgica. Extraído desde www.ivis.org el 29 de Octubre de 2010
7. Dyer, J. et al. (2009). Adaptive Response of Equine Intestinal Na⁺/glucose co-transporter (SGLT1) to an Increase in Dietary Soluble Carbohydrate. European Journal of Physiology, Vol. 458, 419-430
8. Reimers, T.J. (2003). The Pituitary Gland. En Pineda M.H. y Dooley, M.P., McDonald's Veterinary Endocrinology and Reproduction, 5ª edición. Ames, Iowa, USA: Iowa State Press
9. McKeever, K.H. y Gordon M.E. (2008). Endocrine Alterations in the Equine Athlete. En Hinchcliff, K.W, Geor, R.J. y Kaneps, A.J. Equine Exercise Physiology: The Science in the Athletic Horse. China: Saunders Elsevier

10. Toribio, R.E. (2005). Páncreas Endocrino. En Reed, S.M., Bayly, W.M. y Sellon, D.C. Medicina Interna Equina, 2^a edición, Vol. 2. Buenos Aires, Argentina: Intermédica
11. Hyypä, S. (2005). Endocrinal Responses in Exercising Horses. Livestock Production Science, Vol. 92, 113-121
12. Tatcher, C. E. y Thompson Jr. Effects of Frequency of Treatment With Recombinant Equine Somatotropin on Selected Biological Responses in Geldings. Domestic Animal Endocrinology, Vol. 22, 127-143
13. Abraham, G. et al. (2010). Serum Thyroid Hormone, Insulin, Glucose, Triglycerides and Protein Concentrations in Normal Horses: Association With Topical Dexamethasone Usage. The Veterinary Journal, doi: 10.1016/j.tvjl.2010.05.033
14. Geor, R. et al. (2000). Epinephrine Inhibits Exogenous Glucose Utilization in Exercising Horses. Journal of Applied Physiology, Vol. 88, 1777-1790
15. Xiao-Xia, H. y Bonen, A. (1998). Epinephrine Translocates GLUT-4 but Inhibits Insulin-stimulated Glucose Transport in Rat Muscle. American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism, Vol. 274, 700-707
16. Breuhaus, B. A. (2004). Review of Thyroid Function in Adult Horses. Comunicación presentada en la 50th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, Denver, Colorado, USA. Extraído desde www.ivis.org el 12 de Octubre de 2010
17. Hines M.T. (2005, Junio). What Thyroids?. Comunicación presentada en Proceeding of the NAVC, Orlando, Florida, USA. Extraído desde www.ivis.org el 12 de Octubre de 2010
18. Capen C.C y Martin S.L. (2003). The Thyroid Gland. En Pineda M.H. y Dooley, M.P., McDondald's Veterinary Endocrinology and Reproduction, 5^a edición. Ames, Iowa, USA: Iowa State Press
19. Geer, E.B. y Shen, W. (2009). Gender Differences in Insulin Resistance, Body Composition, and Energy Balance. Manuscrito del autor, doi. 10.1016/j.genm.2009.02.002. Disponible en PMC desde el 22 de Julio de 2010. Extraído de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> el 20 de Noviembre de 2010

20. Divers, T. J. (2008). Endocrine Testing in Horses: Metabolic Syndrome and Cushing's Disease. *Journal of Equine Veterinary Science*, Vol. 28 No. 5, 315-316
21. Geor, R.J., Hinchcliff, K.W. y Sams, R.A. (2000). B-Adrenergic Blockade Augments Glucose Utilization in Horses During Graded Exercise. *Journal of Applied Physiology*, Vol. 89, 1086-1098
22. Shoemaker, C.F. (2009). *Laboratory Diagnosis in Equine Practice*. En Reeder, D. et al. *AAEVT'S Equine Manual for Veterinary Technicians*. Ames, Iowa, USA: Wiley- Blackwell
23. Treiber, K.H. et al. (2008). Dietary Energy Source Affects Glucose Kinetics in Trained Arabian Geldings at Rest and During Endurance Exercise. *The Journal of Nutrition*, Vol. 138, No. 5, 964-970
24. Treiber, K.H. et al. (2006). Glucose Dynamics During Exercise: Dietary Energy Sources Affect Minimal Model Parameters in Trained Arabian Geldings During Endurance Exercise. *Equine Veterinary Journal*, Vol. 36, 631-636
25. Jose-Cunilleras, E., Taylor, L.E. y Hinchcliff, K.W. (2004). Glycemic Index of Cracked Corn, Oat Goats and Rolled Barley in Horses. *Journal of Animal Science*, Vol. 82, 2623-2629
26. Visser, E. K.; Ellis, A. D. y Van Reenen, C. G. (2008). The Effect of Two Different Housing Conditions on the Welfare of Young Horses Stabled for the First Time. *Applied Animal Behaviour Science*, Vol. 114, 521-533
27. Schmidt, A. et al. (2010). Cortisol Release, Heart Rate, and Heart Rate Variability in Transport-naïve Horses During Repeated Road Transport. *Domestic Animal Endocrinology*, Vol. 39, 205-213
28. Lawrence, L. et al. (1993). Feeding Status Affects Glucose Metabolism in Exercising Horses. *The Journal of Nutrition*, Vol. 123, No. 12, 2152-2157
29. Zeyner, A. et al. (2006). Glycaemic and Insulinaemic Response of Quarter Horses to Concentrates High in Fat and Low in Soluble Carbohydrates. *Equine Veterinary Journal*, Vol. 36, 643-647

30. Van Weyenberg, S. et al. (2008). The Effect of Weight Loss by Energy Restriction on Metabolic Profile and Glucose Tolerance in Ponies. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, Vol. 92, 538-545
31. Deichsel, K. et al. (2005). Acute Insulin-induced Hypoglycaemia does Not Alter IGF-1 and LH Release in Cyclic Mares. *Reproduction in Domestic Animals*, Vol. 40, 117-122
32. Berghold, P.; Möstl, E. y Aurich, C. (2007). Effects of Reproductive Status and Management on Cortisol Secretion and Fertility of Oestrus Horse Mares. *Animal Reproduction Science*, Vol 102, 276-285
33. Treiber, K.H., Kronfeld, D.S. y Geor, R.J. (2006). Insulin Resistance in Equids: Possible Role in Laminitis. Vol. 136, 2094S-2098S
34. Johnson P. J. et al. (2004). Endocrinopathic Laminitis in the Horse. *Clinical Techniques in Equine Practice*, Vol. 3, No. 45-46, 45-56
35. Schott II, H. (2002). Pituitary Pars Intermedia Dysfunction: Equine Cushing's Disease. *Veterinary Clinics in Equine Practice*, Vol. 18, 237-270
36. Haritou, S.J.A. et al. (2008). Seasonal Changes in Circadian Peripheral Plasma Concentrations of Melatonin, Serotonin, Dopamine and Cortisol in Aged Horses with Cushing's Disease Under Natural Photoperiod. *Journal of Neuroendocrinology*, Vol. 20, 988-996
37. González del Pino, F.J. (2009). Síndrome de Cushing en Equinos. *REDVET*, Vol. 10, No. 7. Extraído de <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n070709.html> el 18 de Noviembre de 2010
38. Toribio, R.E. (2005). Disfunción de la Pars Intermedia (Enfermedad de Cushing del Caballo). En Reed, S.M., Bayly, W.M. y Sellon, D.C. *Medicina Interna Equina*, 2ª edición, Vol. 2. Buenos Aires, Argentina: Intermédica
39. Zuo-Yen, L; Zylstra, R. y Haritou, S. (2010). The Use of Adrenocorticotrophic Hormone as a Potential Biomarker of Pituitary Pars Intermedia Dysfunction in Horses. *The Veterinary Journal*, Vol. 185, 58-61

40. Johnson, P.J. et al. (2009). Medical Implications of Obesity in Horses- Lessons for Human Obesity. *Journal of Diabetes Science and Technology*, Vol. 3, No. 1, 163-174
41. Yovich, J.V., Horney, F.D. y Hardee, G.E. (1984), Pheochromocytoma in the Horse and Measurement of Norepinephrine Levels in Horses. *Canadian Veterinary Journal*, Vol. 25, 21-25
42. Vanschandevijl, K. et al. (2008, Octubre). Pheochromocytoma in the Horse: The Use of Ultrasound and Laparoscopic Removal to Improve Outcome. Comunicación presentada en Proceedings des 36èmes Journées Annuelles de l'Association Vétérinaire Equine Française. Reims, Francia. Extraído de www.ivis.org el 10 de Noviembre de 2010
43. Toribio, R.E. (2005). Glándulas Adrenales. En Reed, S.M., Bayly, W.M. y Sellon, D.C. *Medicina Interna Equina*, 2ª edición, Vol. 2. Buenos Aires, Argentina: Intermédica
44. FERRAZ, G. C. et al. (2007). Effect of Acute Administration of Clenbuterol on Athletic Performance in Horses. *Journal of Equine Veterinary Science*, Vol. 27, No. 10, 446-449
45. De Graaf- Roelfsema, E. et al. (2006). The Effect of Long-term Exercise on Glucose Metabolism and Peripheral Insulin Sensitivity in Standardbred Horses. *Equine Veterinary Journal*, Vol. 36, 221-225
46. Lacombe, V.A. et al. (2006). Effects of Dietary Glycaemic Response After Exercise on Blood Concentrations of Substrates Used Indirectly for Muscle Glycogenesis. *Equine Veterinary Journal*, Vol. 36, 585-589
47. Hinchcliff, K.W y Geor, R.J. (2008). The Horse as an Athlete: A Physiological Overview. En Hinchcliff, K.W, Geor, R.J. y Kaneps, A.J. *Equine Exercise Physiology: The Science in the Athletic Horse*. China: Saunders Elsevier
48. Schott II, H.C. et al. (2006). Changes in Selected Physiological and Laboratory Measurements in Elite Horses Competing in a 160 Km Endurance Ride. *Equine Veterinary Journal*, Vol. 36, 37-42

49. Nostell, K. et al. (2006). The Physiological Responses to Simulated Race Tests on a Track and on a Treadmill in Standardbred Trotters. *Equine Veterinary Journal*, Vol. 36, 123-127
50. Pösö, R., Hyypä, S. y Geor, J. (2008). Metabolic Responses to Exercise and Training. En Hinchcliff, K.W, Geor, R.J. y Kaneps, A.J. *Equine Exercise Physiology: The Science in the Athletic Horse*. China: Saunders Elsevier
51. Jose-Cunilleras, E. et al. (2002). Glycemic Index of a Meal Fed Before Exercise Alters Substrate Use and Glucose Flux in Exercising Horses. *Journal of Applied Physiology*, Vol. 92, 117-128
52. Tokmakidis, S.P. y Karamanolis, I.A. (2008). Effects of Carbohydrate Ingestion 15 min Before Exercise on Endurance Running Capacity. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, Vol. 33, 441-449
53. Vervuert, I., Coenen, M. y Bichmann, M. (2004). Comparison of the Effects of Fructose and Glucose Supplementation on Metabolic Responses in Resting and Exercising Horses. *Journal of Veterinary Medicine*, Vol. 51, 171-177
54. Geor, R.J. et al. (2006). Route of Carbohydrate Administration Affects Early Post Exercise Muscle Glycogen Storage in Horses. *Equine Veterinary Journal*, Vol. 36, 590-595