

# Metabolisk syndrom og insulin resistens hos heste

Af dyrlæge Thomas Alkjær  
Land og By Dyreklinik (2007)

## Sammendrag

*Formålet med dette studie er at samle nuværende viden omkring Metabolisk Syndrom (MS) og Insulin Resistens (IR) hos heste, inklusiv sygdomsassociation, patogenese og diagnose samt diskuterer management af heste, der er disponeret for laminitis. Hesteejere og dyrlæger bør erkende, at fedme kan være forbundet med endokrinologiske forandringer, der kan disponere for laminitis. Diagnose MS bør overvejes hos heste med abnormal fedtdistribution og laminitis. Dette studie kunne ikke med statistisk sikkerhed finde en sammenhæng mellem MS og IR grundet selekteret materiale og for lille population, men der ses en tendens i overensstemmelse med litteraturen. Identifikation af hyperinsulinæmi hos den fastende hest er den enkleste kliniske fremgangsmåde til at diagnosticere IR. Heste med IR bør motioneres regelmæssigt og fodres restriktivt for at forebygge laminitis.*

## Summary

*The purpose of this study is to gather present knowledge regarding Metabolic Syndrome (MS) and Insulin Resistance (IR) in horses. That include sickness association, pathogenesis and diagnosis, and to discuss management of horses predisposed to laminitis. Horse owners and veterinarians should recognize that obesity could be linked to an endocrine disorder predisposing to laminitis. The diagnose MS should therefore be considered in horses with abnormal fat distribution and laminitis. This study could not with statistical significance find a correlation between MS and IR, due to selected material and a small population. However there was a tendency in conjunction with the literature. Identification of hyperinsulinaemia in a horse deprived of food is the simplest way to diagnose IR. Horses with IR should exercise on a regular basis and be feed a low caloric diet to help prevent laminitis.*

## Introduktion

Laminitis repræsenterer en af de mest almindelige og potentielt skadende sygdomme hos hesten, og resulterer ofte i permanent halthed og eventuelt aflivning. I de sidste tredive år har mange studier fokuseret på laminitis. Laminitis ses ofte hos heste på græs, og er ofte blevet forbundet med høje mængder stivelse eller visse sukker arter i græsset så som fructan, og de fleste af de publicerede forsøg har da også fokuseret på gastrointestinale sygdomme, diætæssige problemer og endotoksæmi<sup>1,2</sup>. Men nogle gange optræder

laminitis uden forudgående gastrointestinale problemer, endotoksæmi eller forgiftninger eller andre umiddelbare proinflammatoriske tilstande og disse tilfælde kan være som følge af endokrinologiske forandringer<sup>1,3</sup>.

Der er gennem tiden kun fokuseret lidt på sammenhængen mellem laminitis og patofysiologiske tilstande i hestens endokrine system. De to mest sandsynlige endokrinologiske forstyrrelser, der spiller en rolle i disponering for laminitis, er lidelser forbundet med for meget glucocorticoid og lidelser forbundet med insulin resistens (IR)<sup>1,4</sup>.

Et syndrom med fedme fulgt af kronisk tilbagevendende laminitis er for længe siden opdaget af praktiserende dyrlæger<sup>3</sup>. Termen Metabolisk Syndrom (MS) bliver brugt til at beskrive denne lidelse hos heste og ponyer<sup>3</sup>. For nylig har forskning rettet fokus på Insulin Resistens (IR) og hyperinsulinæmi der optræder hos heste med MS<sup>3</sup>.

På nuværende tidspunkt er der debat om definitionen af MS hos heste. Metabolisk Syndrom kaldes også perifer Cushing syndrom eller omtales i nogle tilfælde som blot IR. IR ses også tit hos heste med Equine Cushing Disease (ECD) men ikke i alle tilfælde. Det er muligt, at mange heste er genetisk disponeret for IR allerede inden de udvikler ECD<sup>3</sup>. Der er flere ligheder imellem ECD og MS, hvorfor der i fremtiden er behov for en nærmere specifikation af disse to lidelser samt diagnostiske test<sup>1,3,5</sup>.

I en artikel beskrives et Præ Laminitis Metabolisk Syndrom (PLMS) hos ponyer karakteriseret af fedme (regional fedtdepoter, så som spækkam), IR, hyperinsulinæmi og hypertriglyceridæmi<sup>2</sup>. Graden af IR blev også karakteriseret hos ponyer med laminitis ved hjælp af proxierne RISQI (Reciprocal of the square root of insulin) og MIRG (Modified insulin-to-glucose ratio). Lav RISQI indikerer tilstedeværelse af IR. Høj MIRG karakteriserer IR som værende kompenseret som følge af et øget betacelle respons i pancreas. Der vil ikke blive gået i detaljer med formlerne, men proxies (erstatningsværdier/cirkaværdier) er et anerkendt screeningsværktøj i human medicinen<sup>2</sup>, og vil blive anvendt i min egen undersøgelse.

PLMS kriterierne beskrives i et studie at have en prædikativ værdi på cirka 70 % for udvikling af græsassocieret laminitis<sup>2</sup>. Hos heste er fedme (Body Condition, BC over 6), fedme og /eller regional fedtdepot (spækkam) og hyperinsulinæmi (insulin over 30-40 mU/L) foreslået som kriterier for diagnose af MS. Der kan ses

IR hos tilsyneladende raske ponyer der tidligere har haft laminitis, og forstærket IR hos ponyer med klinisk laminitis. Resultater fra dette studie indikerer, at ponyer prædisponeret for græsassocieret laminitis er metabolisk forskellige fra ikke prædisponerede ponyer<sup>3</sup>. Denne metaboliske forskel er associeret med IR, kompenseret hyperinsulinæmi og forstyrret glukose og fedtmetabolisme<sup>2,3,6</sup>.

I andre studier har man fundet, at fedme, IR, hyperinsulinæmi, regional fedtdepoter og laminitis optræder samtidigt hos visse heste<sup>7</sup> samt en mulig genetisk sammenhæng<sup>2</sup>.

I midlertidigt ved man lidt om prevalensen af hyperinsulinæmi hos heste. En artikel beskriver et studie med 300 tilfældige heste, de fik ingen korn de sidste 10-12 timer før prøvetagning. Prevalensen af hyper-insulinæmi (> 30 mU/L) var 10 % (30 heste), 18 af disse var klassificeret som fede BC 7.5-9<sup>8</sup>. Figur 1 viser middel insulinniveau i forhold til BC.

Fig 1: Middel insulin niveau (mU/L) i forhold til BC<sup>8</sup>

BC < 4	BC 4-6.5	BC 6.5-7.5	BC 7.5-9
5.7 +/- 0.6	7.3 +/- 0.8	14.2 +/- 1.9	27.8 +/- 3.1

I et andet studie blev fem heste med laminitis evalueret for insulin sensitivitet og insulin respons på glukose<sup>9</sup>. Ponyerne blev holdt på græs og testet på dag 1 eller 2 med klinisk laminitis. En glukosetolerance test blev i gang sat. Tre ud af 5 ponyer med laminitis viste ingen effekt af insulin på glukose koncentrationen i blodet. Disse tre ponyer havde som udgangspunkt en hyperinsulinæmi, men de kunne ikke hæve deres insulinniveau yderligere som respons på hyperglykæmien. Det indikerende en nedsat evne til øget insulinudskillelse i forbindelse med øget glukoseniveau i blodet. To af disse ponyer var tillige hyperglykæmiske inden testen, og alle tre var det efter testen. Man konkluderede, at IR

kan være associeret med klinisk laminitis, medvirkende til et diabetes lignende stadie, hvor pancreas ikke reagerer på forandringer i cirkulerende glukose på trods af konstante cirkulerende koncentrationer af insulin<sup>9</sup>.

I et andet forsøg fandt man kompenseret IR hos ponyer med en forhistorie om laminitis (PL=Pre Laminitic), sammenlignet med dem der ikke tidligere har haft laminitis (NL=Non Laminitic)<sup>10</sup>. I dette forsøg indgik 14 ponyer. De 7 havde tidligere haft laminitis. Alle ponyer havde BC mellem 6-8. Alderen lå imellem 4-21 år. Alle ponyer blev underlagt en glukose tolerance test. Resultatet viste kompenseret IR hos ponyer i PL gruppen idet ponyer i NL gruppen lå med 1/5 af insulin niveau i forhold til PL. Denne insulinsensitivitet var ikke korreleret med alder eller fedme. PL ponyer havde en to gange højere insulin reaktion end NL, det vil sige, at PL gruppen havde en øget sekretion som kompensation for nedsat vævsrespons som følge af nedsat insulin sensitivitet. I nogle tilfælde kan kompenseret hyperinsulinæmi ikke overvinde den nedsatte sensitivitet og hyperglykæmi opstår. Ingen ponyer i dette forsøg var hyperglykæmiske som udgangspunkt, men tolerancen overfor glukose varierede<sup>10</sup>.

I en anden artikel beskrives en undersøgelse af insulin og glukose dynamik hos neonatale føl og betydningen af maternel diæt på neonatal insulinsensitivitet<sup>11</sup>. I alt 22 hopper på græs blev suppleret med 67 % af deres daglige energibehov. Føl blev født spontant og blev testet med en glukosetolerancetest på dag 5. Føl udviste høj insulinsensitivitet og høj insulinafhængig glukose fjernelse i forhold til voksne heste. Det vil sige, at unge dyr er mindre disponerede for IR<sup>11</sup>.

Insulin frigøres fra betaceller i pancreas som følge af hyperglykæmi. Insulin agerer via insulinreceptormekanismer ved at stimulere glukose optag i skeletmuskulatur, fedtvæv og i

leveren. Insulin kontrollerer normalt blodglukoseværdierne indenfor en snæver grænseværdi og beskytter kroppen mod hyperglykæmiens toksiske påvirkninger<sup>1</sup>. Insulin regulerer således energi homeostase ved at koordinere lagring, mobilisering og forbrug af frie fedtsyrer (FFA) og glukose i fedtvæv, lever og muskulatur<sup>12</sup>.

IR defineres som et metabolisk stadie, hvor normal insulin koncentration bevirker et nedsat biologisk respons i insulin sensitive celler<sup>13</sup>. Skellet muskulatur og fedtvæv bliver primært berørt idet, det er de største steder for insulin medieret glukose deponering. IR karakteriseres af hyperinsulinæmi og hyperglykæmi. Som regel kan man kun måle en mild hyperglykæmi hos heste, idet pancreas hos heste kan danne store mængder insulin, der kompenserer for det manglende respons<sup>1,3,5,14</sup>. IR skal differentieres fra nedsat insulin effektivitet som følge nedsat mængde cirkulerende insulin, som man ser ved type 1 diabetes. Nedsat glukose tolerance og et overdrevent insulin respons efter oral eller intravenøs glukose indtag er kendetegnede for IR<sup>1,3,5,13,14</sup>.

Den patologiske effekt af IR kan skyldes både inhibitionen af insulins effekt på targetceller dvs. nedsat glukose optag, og den direkte eksponering af høje plasmainsulin-koncentrationer i længere tid for visse celletyper. Desuden ses øget tilgængelighed af glukose for celler i CNS og andre celler, der ikke afhænger af insulin for glukoseoptag hvorved toksiske påvirkninger opstår<sup>1,6</sup>.

Den største kliniske relevans af hyperglykæmi menes, at skyldes glukoses effekt på den glatte muskulatur i blodkar. Endothelceller behøver ikke insulin for at optage glukose, hvorfor de optager for meget i forbindelse med hyperglykæmi, det vil sige, der er samme koncentration af glukose i endothelceller som i plasma. Den høje koncentration af glukose intracellulært i endothelcellerne medfører

dannelsen af Reaktive Oxiderende Stoffer (ROS). Mængden af disse kan overstige cellens egen antioxidative forsvarsmekanismer, og medføre oxidativ beskadigelse af cellen og endothel dysfunktion. Dannelsen af ROS medfører nedsat Nitrit Oxid (NO) dannelse samt øget produktion af endothelin-1 (ET-1). NO og ET-1 er de vigtigste afledte regulatorer fra endothelceller til regulering af muskelspænding, og medfører øget vaso-konstriktion og potentielt reduceret vævs-perfusion<sup>1,3,5</sup>.

I tillæg til dysregulation af glat muskulatur i blodkar, medfører de glukotoksiske forandringer også ændringer af de hæmostatiske egenskaber af endothel, koagulationsproteiner og blodplader, og medvirker derved yderligere til nedsat perfusion og mulig laminitis. Den endothele overflade er normalt antithrombotisk og denne tilstand reduceres således ved IR. Blodpladeaktivering er opreguleret ved IR. Specifikke prothrombotiske faktorer er øget så som plasminogen aktivator inhibitor-1, von Willibrandfaktor, fibrinogen, faktor VII og den cirkulerende koncentration af trombin-antitrombinkomplekser. Specifikke anti-trombinfaktorer der er nedsat ved IR inkluderer antitrombin-III, protein S og protein C<sup>1</sup>.

In vitro studier har vist en sammenhæng mellem manglende glukosemetabolisme og hovvægsseparation. Bindningen imellem hovdermis og den underliggende basalmembran synes, at være afhængig af tilstrækkelig glukose optag i basal keratinocytterne. Manglende keratinocyt binding er et kritisk tidligt step i patogenesen for alimentær laminitis. Man mener, at relativ glukosemangel i keratinocytterne i forbindelse med IR kunne øge risikoen for laminitis hos disponerede heste<sup>1,2</sup>. Man har fundet glukose transport proteiner, GLUT-1 og GLUT-4, til stede i laminært væv. Det er derfor muligt, at IR kan forstyrre insulin medieret glukose optag i hovlaminært væv, og dermed medvirke til udvikling af laminært

epithelial kollaps. Til at understøtte dette, har in vitro studier demonstreret, at hovvæv har et højt forbrug af glukose og at dermal-epidermal separation opstår, når hovvæv mangler glukose. Denne sammenhæng kræver dog yderligere undersøgelser<sup>1,2,15</sup>.

Fedme er defineret som en stigning i kropsvægt udover hvad skelettet og musklerne behøver som følge af fedt akkumulation. Heste betragtes generelt som fede hvis BC er over 7<sup>16</sup>.

Hos andre dyrearter er der bevis for, at fedme forstærker IR og giver forandringer i den vaskulære funktion, via dysregulation af syntesen og sekretionen af flere faktorer fra fedtvæv (adipokiner). Adipokinerne kan modificere insulins virkemåde, inflammation, appetit og vaskulær endothel funktion. Nogle af adipokinerne secerneret fra adipocytter inkluderer TNF- $\alpha$ , interleukiner, leptin, resistin, adiponectin og plasminogen-aktivator inhibitor type 1. Adipokiner udøver deres effekt både centralt, på niveau med CNS, og perifert i væv så som skeletmuskulatur. Adiponectin spiller måske også en rolle i MS. Dette adipokin øger insulins sensitivitet og undertrykker vævs-inflammation<sup>17</sup>. I modsætning til de andre adipokiner er adiponectins sekretion og cirkulerende koncentration omvendt proportional med kropsfedt koncentrationen. Lav koncentration af adiponectin ses ved fedme og MS hos mennesker, og dette kan være en nøglekomponent for IR hos disse patienter<sup>17,18</sup>. Hos heste er en lignende omvendt proportional sammenhæng mellem cirkulerende adiponectin og kropsfedt rapporteret, men rollen af ændret adiponectin niveau er ikke belyst hos heste<sup>3</sup>.

Hos mennesker ved man, at MS er en autosomal dominant nedarvet genetisk defekt. Hos mennesker med MS ses øget risiko for type 2 diabetes (IR), arteriosclerosis, kransåreforkalkning og blodpropper i hjertet, nedsat frugtbarhed, kræft og osteoarthritis<sup>1,3</sup>. Hos mennesker ses en karakteristisk akkumulation

af kropsfedt i abdomen, ansigt og ryg hvorimod benene er tynde som følge af muskelatrofi. Man ved, at en høj kulhydrat diæt forstærker IR hvilket igen øger disponeringen for diabetes melitus type 2 (IR) hos mennesker, og måske derfor også laminitis hos heste<sup>2</sup>. Fedme er også blevet beskrevet som et stadie med mild kronisk inflammation, og man ser forhøjede cirkulerende inflammatoriske stoffer så som IL1, IL6 og TNF- $\alpha$ . TNF- $\alpha$  spiller en direkte rolle for udvikling af fedme associeret IR hos mennesker og hos mennesker er IR og abdominal fedtakkumulation primære faktorer i MS<sup>12,18</sup>.

Hos heste kan IR også ses som en energibesparende tilstand. Man taler om et "trivselsgen" eller "nøjsomhedsgen". IR kan repræsentere en tilpasningsstrategi hos visse heste arter, der har udviklet sig i sparsomme miljøer. Heste der har nedarvede "nøjsomhedsgener" har en meget effektiv fordøjelse af det indtagende foder, førende til bedre overlevelse i perioder med fødemangel. Da akkumulering af fedt er stærkt korreleret til om de indtagende fødeemner eleverer blodglukose koncentrationen ser man, at hvis fødeemnerne i midlertidigt er i overskud, medfører det hurtigt fedme hos disponerede individer. Dyr med dette gen har nedsat tolerance for høj kulhydratholdigt foder, og fodret med dette kan medføre metaboliske dysfunktion. Denne prædisposition kan derfor øge risikoen for laminitis<sup>1,2,10</sup>.

Flere studier har belyst sammenhængen mellem fedme og IR. Et studie viste, at fede heste havde en 80 procent lavere insulin sensitivitet end slanke heste<sup>20</sup>. Et andet at plasma-insulinkoncentrationen under faste er 2-4 gange højere hos fede heste, når man sammenlignede med slanke heste<sup>21</sup>.

Hos heste er fedme associeret med IR og risiko for laminitis, men regional fedtfordelings rolle er mindre belyst. I et forsøg med 110 heste

fandt man, at generel fedme har en stærk korrelation til leptin (adipokin) samt, at tilstedeværelsen af nakkekam er stærkt associeret med nedsat insulin sensitivitet, beregnet ud fra basal insulinniveau og cirkulerende FFA<sup>19</sup>. Man konkluderede, at lav insulin sensitivitet øgede risikoen for laminitis og at fedt distribution omkring nakken (spækkam) øgede risikoen for laminitis mere end generel fedtdistribution<sup>19</sup>.

I et studie med 60 hopper belyste man sammenhængen mellem fedme, cytokiner og insulin sensitivitet<sup>12</sup>. Man fandt, at insulin sensitiviteten falder med stigende BC og generel fedtprocent. Stigende IL-1 og TNF- $\alpha$  koncentrationer er forbundet med faldende insulin sensitivitet. Forhøjet TNF- $\alpha$  koncentration er forbundet med faldende insulin sensitivitet hos hopper over 20 år. Stigende BC og fedtprocent gav stigende TNF- $\alpha$  og IL-1 koncentrationer. Man konkluderede, at disse resultater antyder en sammenhæng mellem fedme, inflammatoriske cytokiner og insulin sensitivitet hos heste, men at der er behov for yderligere undersøgelser<sup>12</sup>.

Identifikation af heste og ponyer med MS kan tillade inkorporering af forebyggende tiltag og dermed måske forebygge udvikling af laminitis. PLMS kriterierne fremmer dette tiltag ved at identificere tilsyneladende raske ponyer, der er i risiko for at udvikle græsassocieret laminitis<sup>2</sup>. Kliniske observationer indikerer, at fedme ofte udvikles hos heste, der er meget nøjsomme. Alle racer kan afficeres, men visse racer er umiddelbart mere disponeret. Afficerede heste har ofte fedtakkumulation på nakkekammen, langs ryggen, bag skulderbladene og omkring haleroden<sup>1,2</sup>.

Det primære mål i management af MS/IR hos heste, er en reduktion af kropsvægten og fedmen<sup>1,3</sup>.

Kalorierestriktion er af største vigtighed i forbindelse med management af fede heste men opmærksomheden skal også rettes mod sammensætningen af foderet. Især mængden af de simple sukkerformer (Non Struktural Carbohydrat, NSC) (så som stivelse, sukker, fructan) er vigtig. Det er bevist, at foder, der medfører en stor postprandial fluktuation i plasma glukose og/eller insulin er associeret med nedsat insulin sensitivitet hos heste<sup>10,20,22,23</sup>. Ligeledes er det muligt, at indtagelse af græs og foder med et højt NSC indhold resulterer i nedsat insulin sensitivitet. Derfor er fjernelse af korn og andre højglykæmiske tilskud fra diæten vigtig, nedsat adgang til græs er vigtig, samt fodring med hø med et kendt NSC indhold og tilskud af et afbalanceret vitamin og mineral tilskud kan bidrage til at nedbringe risikoen for laminitis<sup>1,23</sup>. En brugt anbefaling er, at fodre fede heste med 75-100 % af vedligehold fordøjeligt energi (DE) for deres ideal vægt, men kun få studier har undersøgt effektiviteten af denne metode.

I et forsøg fjernede man fede og hyperinsulinæmiske ponyer fra foldene og fodrede dem med en komplet foderpakke der indeholdt anbefalet vedligehold DE<sup>24</sup>. Efter seks uger var kropsvægten uforandret. Når man kombinerede det med moderat motion sås en signifikant effekt på vægten (cirka 5 % vægttab). Hos fuldblodsvalakker fodret med 70 % af DE i 68 dage så man et cirka 7 % vægttab<sup>25</sup>. Hos fede pony hopper, der fik reduceret hø indtagelse til 75 % af ad libitum mængden, så man også et signifikant vægttab, samt nedsat mængde cirkulerende leptin og insulin<sup>26</sup>.

Nogle fodereksperter og dyrlæger har anbefalet restriktiv afgræsning som en metode til, at begrænse kalorieindtagelsen hos fede heste. I en undersøgelse observerede man i midlertidigt ingen forandringer i kropsvægt hos fede pony hopper der kun gik 12 timer på græs om dagen<sup>27</sup>. Måske en følge af øget græs indtag i

den reducerede periode. Fjernelse fra græsfolden til jordfolden kan være nødvendigt for at kunne kontrollere foderindtagelsen tilstrækkeligt.

Stresset græs, det vil sige nedbidt græs, græs der er vokset ved kolde temperaturer eller græs med en utilstrækkelig vandforsyning, udvikler tit et højt indhold af NSC. Tillige har sukker en tendens til at koncentrerer sig i den nederste del af græsstrået. Den sikreste kliniske approach er desværre, at undgå adgang til frisk græs overhovedet, hvilket selvsagt er umuligt. Vægtforøgelse skal monitoreres omhyggeligt, også forandringer i fedtdepoterne samt tidlige tegn på laminitis<sup>1</sup>.

Man bør lave foderanalyse af sit græs og hø. Hø med lavt indhold af stivelse og sukker det vil sige ikke over 10 % er at foretrække. Eftersom sukker og fructan er vandopløseligt kan man udvande høet for at nedbringe indholdet. Hvis indholdet er for højt kan det hjælpe at udvande høet i 30-60 minutter før udfodring. Varmt vand er mere effektivt end koldt vand<sup>1</sup>. Et studie for nylig har vist at udvanding i 30 minutter i koldt vand kan reducerer det vandopløselige sukkerindholdet med 50 %. Et andet forsøg viste, at heste fodret med udvandet hø havde lavere plasma glukose-koncentration og lavere insulin respons, sammenlignet med heste der ikke fik udvandet hø. Dette peger i retning af at udvanding af hø kan bruges til management af IR/laminitis disponerede heste. Hø bør udfodres med ikke mindre en 1-1.5 % af kropsvægten<sup>1</sup>. Der mangler statistiske grænseværdier for sikker/usikker niveauer for disse græskoncentrationer af NSC.

På nuværende tidspunkt mangler der et indeks med specifikke nutritionelle anbefalinger for heste med MS/IR. Det er klart, at glukose indholdet ikke kan stå alene, da det er influeret af mange andre faktorer som for eksempel: hvor hurtigt foderet spises, generel fodersammensætning og hvor hurtigt ventriklen

tømmes. Hos mennesker ved man, at et måltid med højt kulhydratindhold og lavt NSC indhold kan forbedre betacelle funktionen i pancreas. Det er derfor muligt, at diæter med et lavt NSC indhold også er at foretrække hos heste, og man bør tilrettelægge fodringen derefter<sup>23</sup>.

Hos mennesker er fysisk aktivitet et anerkendt middel til at forbedre insulin sensitiviteten og glukose tolerance<sup>18,28</sup>. Både mængden og intensiteten af motionen hos mennesker har betydning for forbedringen af insulins virkemåde<sup>18,29</sup>. Motion fremmer øget glukose optag og forbrug i musklerne via insulin-uafhængige mekanismer, en effekt der varer i op til 24 timer<sup>1</sup>.

Et program med regelmæssig motion bør også kunne forbedre management af fede IR heste. Der er nogen bevis for at motion forbedrer insulin sensitivitet og glukose tolerance hos heste. Et forsøg med 6 heste viste at glukose fjernelse fra plasma var øget med henholdsvis 93 % og 119 % hos henholdsvis slanke (3) og fede (3) heste når de fik let motion i 7 dage. Insulin sensitivitet faldt tilbage til stadiet før motion efter blot 9 dage uden motion<sup>22,25</sup>.

Et lignende forsøg viste, at 7 dages løbebåndsmotion resulterede i en 3-dobling i insulinsensitiviteten i en gruppe raske heste<sup>30</sup>. Så selv lidt motion er en potent behandlingsmetode, men effekten aftager hurtigt, så fortsat motion er nødvendigt.

Det er beskrevet at antioxidanter samt omega 3+6 fedtsyrer kan forebygge laminitis, men der findes ikke forsøg, der viser effektiviteten hos heste med/eller der har haft laminitis<sup>14</sup>.

Udvikling af fedme, IR og laminitis er formentlig en kombination af dårlig management (fodring og fysisk aktivitet) samt genetisk disponering<sup>5</sup>. IR opdages hos flere og flere heste og visse pony racer er afficeret med IR<sup>2,4,5,6,9,10</sup>.

## **Materiale og metode**

Samtlige prøver er udtaget i løbet af efteråret 2007. Hestene er udvalgt på baggrund af fænotype, det vil sige, at hestene var umiddelbare fede eller der var oplysninger om tidligere episoder med laminitis. Ingen af hestene havde akut laminitis. Hestene blev huldvurderet ved en BC score, og blodprøver blev udtaget på fastende heste, det vil sige, at de ikke havde fået kraftfoder indenfor de sidste 12 timer, men de må gerne have gået på en fold med begrænset adgang til græs. Da både glukose og insulin hurtigt bliver metaboliseret i blodet er det nødvendigt med hurtig nedkøling og adskillelse af serum. Blodprøverne blev kølet ned med det samme under transport til klinikken ved hjælp af en isterningepose snoet omkring blodprøveglassene. Analysen for glukose blev analyseret indenfor maksimalt 30 minutter på en Vetscan. Serum blev centrifugeret fra og frosset ned indenfor maksimalt 30 minutter. Serum blev sendt i specialcontainer (VetMedLab) således, at serum også var frosset, når det kom frem til VetMedLab. VetMedLAB stod for analysen af insulin samt evt. cortisol og triglycerider. Til at belyse om der var en sammenhæng mellem PLMS og de enkelte variable bruges en t-test og Levene's test.

## Resultater

Figur 2 viser data og resultater fra undersøgelsen. Figur 3 og 4 viser resultater fra den statistiske behandling af data.

	PLMS	N	Mean	STD-dev	Std Mean Error
BC	Nej	4	6.200	0.182	0.091
	Ja	6	6.183	0.527	0.215
Triglyc	Nej	2	0.600	0.283	0.200
	Ja	4	0.650	0.173	0.087
Glucose	Nej	3	99.330	12.503	7.219
	Ja	6	105.330	10.367	4.232
Cortisol	Nej	2	238.200	160.796	113.700
	Ja	4	104.925	90.937	45.468
Insulin	Nej	4	47.075	74.258	37.129
	Ja	6	34.700	21.171	8.643
MIRG	Nej	3	-9.213	22.139	12.780
	Ja	6	8.250	2.342	0.956
RISQI	Nej	4	0.283	0.165	0.082
	ja	6	0.190	0.060	0.024

Nr.	Race	Alder år	Køn	Tidl. Laminitis	BC >6.0	Insulin 4.2-26 mU/L (ref. ift BC score)	Triglyc. <0.6 Mmol/L	Glucose 65-110 mg/ml	Cortisol 82-254 Mmol/L	MIRG >5.6	RISQI <0.32	PLMS
1	Pony	9	Val	ja	5.7	13.9 (7.3 +/- 0.8)	0.7	99	36.4	5.92	0.26	Ja
2	Fjord	9	Val	Ja	5.9	17.5 (7.3 +/- 0.8)	0.7	101	46.9	6.80	0.24	Ja
3	Shet	8	Hop	Ja	6.3	4.5 (7.3 +/- 0.8)		85		3.25	0.47	Nej
4	Isl	28	Val	Ja	6.8	66.6 (14.2 +/- 1.9)		126		7.47	0.12	Ja
5	Old	12	Val	Nej	6.0	8.8 (7.3 +/- 0.8)		105		3.88	0.34	Nej
6	Shet	8	Val	Ja	5.8	49.1 (7.3 +/- 0.8)		102		11.11	0.14	Ja
7	Newf	24	Hop	Nej	6.1	16.8 (7.3 +/- 0.8)	0.8		351.9		0.24	Nej
8	Welc	14	Hop	Ja	6.9	41.8 (14.2 +/- 1.9)	0.8	99	234.3	11.30	0.15	Ja
9	Shet	9	Val	Nej	6.0	19.3 (7.3 +/- 0.8)	0.4	105	102.1	6.90	0.23	Ja
10	Welc	14	val	Ja	6.4	158.2 (7.3 +/- 0.8)	0.4	108	124.5	-34.77	0.08	nej

		Levene's Test for Equality of Variance		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Srd. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
BC	Equal variances assumed	7.8096	0.0234	0.0599	8.00	0.9537	0.0167	0.2784	-0.6254	0.6587
	Equal variances not assumed			0.0713	6.60	0.9453	0.0167	0.2337	-0.5427	0.5760
Triglycerider	Equal variances assumed	1.0909	0.3552	-0.2801	4.00	0.7933	-0.0500	0.1785	-0.5457	0.4457
	Equal variances not assumed			-0.2294	1.39	0.8476	-0.0500	0.2179	-1.5108	1.4108
Glucose	Equal variances assumed	0.3417	0.5772	-0.7700	7.00	0.4665	-6.0000	7.7919	-24.4250	12.4250
	Equal variances not assumed			-0.7170	3.45	0.5189	-6.0000	8.3679	-30.7755	18.7755
Cortisol	Equal variances assumed	1.5875	0.2762	1.3674	4.00	0.2433	133.2750	97.4652	-137.3318	403.8818
	Equal variances not assumed			1.0884	1.33	0.4348	133.2750	122.4543	-746.6062	1013.1562
Insulin	Equal variances assumed	6.0385	0.0395	0.3956	8.00	0.7027	12.3750	31.2783	-59.7529	84.5029
	Equal variances not assumed			0.3246	3.33	0.7648	12.3750	38.1219	-102.4531	127.2031
MIRG	Equal variances assumed	28.0753	0.0011	-2.0587	7.00	0.0785	-17.4633	8.4826	-37.5214	2.5948
	Equal variances not assumed			-1.3627	2.02	0.3049	-17.4633	12.8154	-72.0212	37.0945
RISQI	Equal variances assumed	4.1406	0.0763	1.2864	8.00	0.2343	0.0925	0.0719	-0.0733	0.2583
	Equal variances not assumed			1.0773	3.54	0.3493	0.0925	0.0859	-0.1587	0.3437



## Diskussion

Datamaterialet indeholder data fra 10 heste der ikke er tilfældigt udvalgt. Dette gør, at man som udgangspunkt må antage at enhver konklusion baseret på dette datasæt alene, er meget usikker.

Når Levene's Test for varianshomogenitet er signifikant ( $>0.05$ ) benyttes testen i rækken med "Equal variances assumed" og ellers benyttes testen i rækken med "Equal variances not assumed".

Hvis værdien i kolonnen "Sig. 2 tailed" under "t-test for Equality of Means" er mindre end 0.05 kan det ikke afvises at middelværdien for de to grupper (heste der har PLMS og heste der ikke har PLMS) er forskellige.

Ud fra disse kriterier er der ingen af de ovenstående tests som er signifikante, og man kan derfor ikke sige noget om sammenhængen mellem disse enkelte variable og forekomsten af PLMS.

Variablen MIRG synes at være den bedste til at skelne mellem de to grupper, men der er ikke varianshomegenitet og derfor er resultatet ikke statistisk validt.

De anvendte statiske beregninger kunne altså ikke fastslå nogen signifikant sammenhæng mellem PLMS og variablerne. Men på trods af dette, finder man en tendens i resultaterne, der er i overensstemmelse med litteraturen.

Ifølge Treiber et al (2006)<sup>2</sup> er kriterierne for PLMS at 3 eller flere af følgende karakteristika skal være opfyldt: RISQI  $< 0.32$ , MIRG  $> 5.6$ , triglycerider  $> 57$  mg/dl, eller BC  $> 6.0$ .

Ser man alene på disse kriterier har hest 4,8 og 9 PLMS.

Hest 1,2 og 6 falder udenfor udelukkende fordi BC  $< 6.0$ . BC vurderingen er en subjektiv

vurdering og i og med at hestene også har en fortid med laminitis, bliver de taget med i gruppen med PLMS.

Hest nr. 10 falder uden for kriterierne fordi dens insulin niveau er voldsomt forhøjet således, at formlen for MIRG ikke kan bruges. Der er ingen tvivl om, at hesten har IR og dermed også sandsynlig PLMS.

Ifølge ovenstående kriterier har hest 1,2,4,6,8,9 og 10 sandsynligvis PLMS.

Hest nr. 7 mangler en glukose måling. Denne hest har til gengæld en forhøjet cortisol koncentration, og med hestens alder i mente, kan denne hest muligvis have ECD.

Der var kun en hest (nr. 4) med hyperglykæmi hvilket også er i tråd med litteraturen.

Som konklusion ses det, at 8 ud af 10 heste findes sandsynlige PLMS.

Ser man på insulinniveauet siger litteraturen, at den skal være over 30 mU/l før hesten har IR. Fire af hestene havde også tydelig IR (nr. 4,6,8,10). I forhold til referenceværdierne har heste med en BC på 4-6,5 et middel insulinniveau 7,3  $\pm$  0,8 mU/L. De otte heste med sandsynlig PLMS havde alle forhøjede insulinniveauer. De havde også lav RISQI hvilket indikerer tilstedeværelse af IR.

I praksis kan man altså nøjes med en insulinmåling for, at styrke sin mistanke omkring hestens endocrine status med hensyn til IR og MS.

Man passe på ikke at overfortolke resultaterne, da der indgår både en subjektiv vurdering af BC, samt en del usikkerhedsmomenter omkring blod analysen så som, graden af faste, hestens temperament, hvor hurtigt når man at nedkøle prøven, samt hvor hurtigt man kan få prøven analyseret. Men det er usikkerhedsmomenter

man kan forholde sig til og med det i mente, har testen har en værdi i praksis på grund af sin enkelhed.

Selve prøvetagningen og BC vurderingen er en hurtigt metode til at vurdere hestens tilstand og kan laves i stalden. Det er håndgribeligt for ejer og med det i hånden er det nemmere, at få ejer til at foretage de nødvendige ændringer af management. Det er klart, at vil man belyse hestens tilstand nærmere, er det nødvendigt med flere tests, som f.eks. en glukose tolerance test, dexametasonsuppressionstest mfl..

### Taksigelser

En tak til Kenneth A. Jensen, M.Sc.(Econ.), Senior Consultant, Global Services SPSS A/S for hjælp til statistiske beregninger. Og tak til dyrlæge/lektor Julie Fjeldborg KU LIFE for gode faglige input.

### Litteraturliste

- 1) Johnson, P.J., Messer, N.T., Slight, S. H., Wiedmeyer, C., Buff, P., Ganjam, V.K., Endocrinopathic laminitis in the horse. *Clinical Techniques in Equine Practice* (2004) 3(1) s. 45-56.
- 2) Treiber, K. H., Kronfeld, D. S., Hess, T. M., Byrd, B. M., Splan, R. K., Staniar, W. B. Evaluation of genetic and metabolic predispositions and nutritional risk factors for pasture-associated laminitis in ponies. *Journal of the American Veterinary Medical Association* (2006) 228(10) s. 1538-1545.
- 3) Johnson. P. J. The Equine Metabolic Syndrome: Peripheral Cushing's syndrome. *The Veterinary clinics of North America Equine Practice* (2002) 18 s. 271-293.
- 4) Tiley, H. A., Geor, R. J., McCutcheon, L. J. Effects of dexamethasone on glucose dynamics and insulin sensitivity in healthy horses. *American Journal of Veterinary Research* (2007) 68(7) s. 753-759.
- 5) Johnson, P.J., Messer, N. T., Ganjam, V. K., Cushing's syndromes, insulin resistance and endocrinopathic laminitis. *Equine Veterinary Journal* (2004) 36(3) s. 194-198.
- 6) Treiber, K. H., Kronfeld, D. S., Geor, R. J. Insulin resistance in equids: Possible role in laminitis. *Journal of Nutrition* (2006) 136(7, Suppl. S) s. 2094S-2098S.
- 7) Frank, N., Elliot, S. B., Brandt, L. E., Keisler, D. H. Physical characteristics, blood hormone concentrations, and plasma lipid concentrations in obese horses with insulin resistance. *Journal of the American Veterinary Medical Association* (2006) 228(9) s. 1383-1390.
- 8) Geor, R. J., Thatcher, C. D., Pleasant, R. S., Elvinger, F., Gay, L., Werre, S. R. Prevalence of hyperinsulinemia in mature horses: Relationship to adiposity. *Journal of Veterinary Internal Medicine* (2007) 21(3) s. 601.
- 9) Treiber, K., Hess, T., Carter, R., Staniar, W. B., Kronfeld, D., Harris, P., Geor, R. Laminitis in ponies is a diabetic-like state. *FASEB Journal* (2007) 21(6) s. A833.
- 10) Treiber, K., Hess, T., Kronfeld, D., Boston, R., Geor, R., Harris, P. A. Insulin resistance and compensation in laminitis-predisposed ponies characterized by the Minimal Model.

- Pferdeheilkunde (2007) 23(3) s. 237-240.
- 11) George, L., Staniar, W. B., Harris, P., Geor, R. Insulin sensitivity and glucose dynamics in neonatal foals. FASEB Journal (2007) 21(6) s. A1420.
  - 12) Vick, M. M., Adams, A. A., Murphy, B. A., Sessions, D. R., Horohov, D. W., Cook, R. F., Shelton, B. J., Fitzgerald, B. P. Relationships among inflammatory cytokines, obesity, and insulin sensitivity in the horse. Journal of Animal Science (2007) 85(5) s. 1144-1155.
  - 13) Kahn, C. R. Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. Metabolism (1978) 27 s. 1893-1902.
  - 14) Kronfeld, D. S., Treiber, K. H., Hess, T. M., Splan, R. K., Byrd, B. M., Staniar, W. B., White, N. W.. Metabolic syndrome in healthy ponies facilitates nutritional countermeasures against pasture laminitis. Journal of Nutrition (2006) 136(7) s. 2090S-2093S.
  - 15) Pass, M. A., Pollit, S., Pollit C. C. Decreased glucose metabolism causes separation of hoof lamellae in vitro: a trigger for laminitis? Equine Veterinary Journal (1998) 26 s. 133-138.
  - 16) Henneke, D. R., Potter, G. D., Kreider, J. L., Yeates, B. F. Relationship between condition score, physical measurements and body fat percentage in mares. Equine Veterinary Journal (1983) 15(4) s. 371-372.
  - 17) Whitehead, J. P., Richards, A. A., Hickman, I. J., Macdonald, G. A., Prins, J. B. Adiponectin – a key adipokine in the metabolic syndrome. Diabetes, Obesity and Metabolism (2006) 8 s. 264-280.
  - 18) Alberti, K. G., Zimmet, P., Shaw, J. Metabolic syndrome – a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. Diabetic Medicine (2006) 23 s. 469-480.
  - 19) Carter, R., Treiber, K., Cubitt, T., Staniar, B., Harris, P., Geor, R. Regional fat distribution in equines is associated with metabolic variables and laminitis predisposition. FASEB Journal (2007) 21(6) s. A1058.
  - 20) Hoffman, R. M., Boston, R. C., Stefanovski, D., Kronfeld, D. S., Harris, P. A. Obesity and diet affect glucose dynamics and insulin sensitivity in thoroughbred geldings. Journal of Animal Science (2003) 81(9) s. 2333-2342.
  - 21) Fitzgerald, B. P., McManus, C. J. Photoperiodic versus metabolic signals as determinants of seasonal anestrus in the mare. Biology of Reproduction (2000) 63 s. 335-340.
  - 22) Pratt, S. E., Geor, R. J., McCutcheon, L. J. Effects of dietary energy and physical conditioning on insulin sensitivity and glucose tolerance in Standardbred horses. Equine Veterinary Journal (2006) 36 s. 579-584.
  - 23) Vervuert, I., Coenen, M. Factors affecting glycaemic index of feeds for horses. Horse health nutrition: Third European Equine Health and Nutrition Congress, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, Merelbeke,

- Belgium, 17-18 March 2006 (2006) s. 37-49.
- 24) Freestone, J. F., Beadle, R., Shoemaker, K., Bessin, R. T., Wolfsheimer, K. J., Church, C. Improved insulin sensitivity in hyperinsulinaemic ponies through physical conditioning and controlled feed intake. *Equine Veterinary Journal* (1992) 24(3) s. 187-190.
- 25) Powell, D. M., Reedy, S. E., Sessions, D. R., Fitzgerald, B. P. Effect of short-term exercise training on insulin sensitivity in obese and lean mares. *Equine Veterinary Journal* (2002) 34 s. 81-84.
- 26) Buff, P. R., Johnson, P. J., Wiedmeyer, C. E., Ganjam, V. K., Messer, N. T., Keisler, D. H. Modulation of leptin, insulin and growth hormone in obese pony mares under chronic nutritional restriction and supplementation with ractopamine hydrochloride. *Veterinary Therapeutics* (2006) 7(1) s. 64-72.
- 27) Buff, P. R., Keisler, D. H., Johnson, P. J. Weight loss and endocrine patterns in obese pony mares restricted to nocturnal or diurnal grazing. *Proceedings of the Equine Science Society* (2005) s. 145.
- 28) Henriksen, E. J. Exercise effects of muscle insulin signaling and action, Invited Review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *Journal of Applied Physiology* (2002) 93 s. 788-796.
- 29) Houmard, J. A., Tanner, C. J., Slentz, C. A., Duscha, B. D., McCartney, J. S., Kraus, W. E. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *Journal of Applied Physiology* (2004) 93 s. 101-106.
- 30) Stewart-Hunt, L., Geor, R. J., McCutcheon, L. J. Effects of short-term training on insulin sensitivity and skeletal muscle glucose metabolism in Standardbred horses. *Equine Veterinary Journal* (2006) 36 s. 226-232.