



Aus der Klinik für Interne Medizin und Seuchenlehre (Klinisches Department für Kleintiere und Pferde) der Veterinärmedizinischen Universität Wien

# Das Equine Metabolische Syndrom

S. WLASCHITZ

eingelangt am 8.2.2006  
angenommen am 10.1.2007

**Schlüsselwörter:** Pferd, Übergewicht, Equines Metabolisches Syndrom, Insulinresistenz, Glukotoxizität, oxidativer Stress.

**Keywords:** horse, obesity, equine metabolic syndrome, insulin resistance, glucotoxicity, oxidative stress.

## Zusammenfassung

Das Equine Metabolische Syndrom (EMS) entsteht vornehmlich bei genetisch prädisponierten Pferden durch übermäßige Kalorienzufuhr und Bewegungsmangel. Die dadurch bedingte Ansammlung hormonell aktiven intraabdominalen Fettes führt zu einer gesteigerten Kortisolaktivierung, Insulinresistenz, Glukotoxizität, Endotheliopathie, Hypertonie und Dyslipidämie. Klinisch dominieren abnorme subkutane Fettansammlungen, chronische Hufrehe, Polyurie, Polydipsie, Polyphagie, Lethargie und Infertilität. Die Diagnose kann in der Praxis durch den Nachweis einer Hyperinsulinämie und durch das pathologische Ergebnis eines oralen oder intravenösen Glukosetoleranztestes gestellt werden. Die Therapie besteht in der ausschließlichen und restriktiven Fütterung von Nahrungsmitteln mit einem niedrigen glykämischen Index sowie der Erstellung eines Bewegungsprogrammes.

## Summary

### The Equine Metabolic syndrome

The Equine Metabolic Syndrome (EMS) develops as a consequence of a high - caloric diet and lack of exercise in genetically predisposed horses. The accumulation of hormonally active intraabdominal fat leads to increased activation of cortisol, insulin resistance, glucotoxicity, endotheliopathy, hypertension and dyslipidemia. Clinical signs include abnormal subcutaneous fat accumulations, chronic laminitis, polyuria, polydipsia, polyphagia, lethargy and infertility. A useful practical approach to diagnose EMS in a horse is the identification of insulin resistance through detection of hyperinsulinemia and a pathologic intravenous or oral glucose tolerance test. Treatment consists of dietary management (restricted rations with a low glycemic index) and exercise.

Abkürzungen: 11- $\beta$  HSD 1 = 11-Betahydroxysteroiddehydrogenase 1; ACTH = adrenocorticotropes Hormon; AMP = Adenosinmonophosphat; CLIP = Corticotropinlike intermediate peptide; ECS = Equines Cushing-Syndrom; EMS = Equines Metabolisches Syndrom; HMS = Humanes Metabolisches Syndrom; NSSC = non-structural soluble carbohydrates; PPAR $\gamma$  = Peroxisomen-Proliferator-Aktivatoren-Rezeptor  $\gamma$ ; RNS = reactive nitrogen species; ROS = reactive oxygen species; TRH = thyrotropin releasing hormone; WHO = World Health Organisation

## Einleitung

In den letzten Jahren ist ein Krankheitsbild vermehrt in das Licht der Forschung gerückt, das in der Literatur auch als Peripheres Cushingsyndrom, Pseudo - Cushingsyndrom, Omental Cushing's Syndrome, Insulin resistance syndrome, Insulin refractory status, Syndrom X, Prädiabetes, Central obesity, Obesity dependent laminitis, Dyslipidemic syndrome, Equine grain associated disorder sowie fälschlich auch als Hypothyreoidismus bezeichnet wird (JOHNSON, 2002). Der derzeit gebräuchliche Ausdruck „Equines Metabolisches Syndrom“ (EMS) wurde in Anlehnung an das Humane Metabolische Syndrom (HMS), dessen Terminologie 1999 von der World Health Organisation (WHO) bestimmt wurde, festgelegt (JOHNSON, 2002). Das EMS ist wie das HMS durch die Entwicklung von Übergewicht, Insulinresistenz, Hypertension und Dyslipidämie gekennzeichnet und entsteht bei genetisch prädisponierten Individuen durch eine Kombination aus übermäßiger Kalorienzufuhr und unzureichender Bewegung (JOHNSON et al., 2004e). Im Unterschied zum Menschen kommt es allerdings beim Pferd nur äußerst selten zu einer

Erschöpfung der Inselzellen des endokrinen Pankreas und somit zu einem Diabetes mellitus (JOHNSON, 2002).

Ziel dieser Arbeit ist es, den praktizierenden Kolleginnen und Kollegen das EMS näher zu bringen, die Beziehung zum Equinen Cushing - Syndrom herauszuarbeiten und Hilfestellung in Diagnostik und Management der Patienten zu liefern.

## Pathogenese

Ursächlich für die Entstehung des EMS sind 2 mögliche endokrinologische Wege: Der erste beinhaltet die oben erwähnte übermäßige Zufuhr von Nahrung mit einem hohen glykämischen Index in Verbindung mit wenig Bewegung und einer eventuellen genetischen Prädisposition (JEFFCOTT et al., 1986). Der zweite pathogenetische Weg beruht auf einem erhöhten Kortisolspiegel infolge chronischen Stresses (zum Beispiel durch lang anhaltende Reheschmerzen) oder durch exogene Zufuhr von Glukokortikoiden (JOHNSON, 2002).

Im ersten Fall bildet sich vermehrt Fettgewebe im Kör-

per, wobei vor allem das intraabdominale oder omentale Fett von großer Bedeutung ist, da es hormonell aktiv ist und eine Reihe so genannter Adipokine freisetzt (JOHNSON et al., 2004c). Zu diesen gehören Leptin, welches bei übergewichtigen Individuen infolge einer Leptinresistenz seine Funktion, den Sättigungszustand zu regulieren, nicht mehr erfüllen kann (CARTMILL et al., 2003) und dessen Anstieg proportional zur Adipositas verläuft (KEARNS et al., 2005), weiters Resistin, das zur Insulinresistenz beiträgt, Adiponektin, Mineralocorticoid releasing factor, freie Fettsäuren und proinflammatorische Entzündungsmediatoren, wie Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (JOHNSON et al., 2004c). Weiters enthalten die Adipozyten, ebenso wie die Zellen der Huflamellen (JOHNSON et al., 2004a), ein Hormon namens 11 - Betahydroxysteroiddehydrogenase1 (11 -  $\beta$  HSD1), welches die Umwandlung des inaktiven 11 - Ketoderivates Kortison in die aktive Form Kortisol bewirkt und die Differenzierung der Präadipozyten in hormonproduzierende Adipozyten forciert (JOHNSON et al., 2004e).

Der chronisch erhöhte Kortisolspiegel, der in der Regel nicht mit einer Erhöhung des Kortisolwertes im Blut, wohl aber mit einem Verlust des diurnalen Rhythmus einhergeht, führt zu zahlreichen schädlichen Wirkungen im Organismus, die zu der Gesamtheit des EMS beitragen (JOHNSON et al., 2004c). Zu nennen wäre hier die Wirkung auf die Blutgefäße, die sich in einer Potenzierung der vasostriktorischen Wirkung der Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin, Serotonin) und einer verstärkten Kontraktilität der Muskulatur äußert (CORNELISSE u. ROBINSON, 2004). Des weiteren hemmen Glukokortikoide die Insulinwirkung durch Verminderung der Zahl und Affinität der Rezeptoren sowie durch defekte intrazelluläre Signale. Dies führt zu einer Hemmung der insulinabhängigen Vasorelaxation und zu einer Hyperglykämie, die durch die gesteigerte hepatische Glukoneogenese noch verstärkt wird (JOHNSON, 2002). Die Insulinresistenz, die zusätzlich durch den Tumornekrosefaktor  $\alpha$  (FITZGERALD, 2004), durch Resistin und freie Fettsäuren gefördert wird (HOFFMAN et al., 2003), bedingt einerseits einen Glukosemangel der insulinabhängigen Zielzellen (Leber, Fettgewebe, Muskulatur) und der glukosebedürftigen Keratozyten, was zum Beispiel zu Myopathien und einer Schwächung der dermo - epidermalen Verbindung im Huf führen kann (FRENCH u. POLLITT, 2004), andererseits aber einen Glukoseüberschuss in den insulinunabhängigen Zellen mit den Folgen der Glukotoxizität (JOHNSON et al., 2004c). Durch den übermäßigen Glukoseanfall kommt es zur Glykosilierung der Zellproteine und dadurch zur Entstehung freier Radikale, so genannter reactive oxygen species (ROS) und reactive nitrogen species (RNS), welche das Bild des oxidativen Stresses hervorrufen (JOHNSON, 2002). Dieser kann zum Beispiel durch die Messung des Plasma-Thiolspiegels deutlich gemacht werden (KEEN et al., 2004). Die ROS und RNS bewirken eine Endothelschädigung und -dysfunktion, die Aktivierung gewebserstörender Matrix-Metalloproteinasen, eine Aktivierung des Arachidonsäuremetabolismus, der zur Freisetzung vasoaktiver Prostaglandine führt sowie eine Hemmung der Stickoxidproduktion und Steigerung der Endothelin-1-Produktion, wodurch es zur Vasospastizität und zur Hypertension kommt (JOHNSON et al., 2004c). Von Bedeutung ist auch die durch die ROS und RNS ausgelöste hämostatische Dysfunktion mit Thrombozytenaggregation,

Förderung prothrombotischer (Fibrinogen, Faktor VII und VIII, von Willebrand Faktor, Plasminogen - Aktivierungsfaktor) und Hemmung antithrombotischer (Antithrombin, Protein C und S) Faktoren (JOHNSON, 2002).

Neben der Wirkung auf die Blutgefäße und den Blutglukose- und Insulinspiegel ist die Glukokortikoidwirkung auf den Fettstoffwechsel wesentlich. Glukokortikoide fördern die Fettumverteilung mit Ansammlung von omentalem Fett und ungewöhnlichen subkutanen Fettdepots und sie stimulieren die Differenzierung von Präadipozyten zu hormonell aktiven Adipozyten (JOHNSON et al., 2004e) sowie die Hormon - sensitive Lipase, was zur Freisetzung freier Fettsäuren führt. Zudem hemmen sie die Lipoproteinlipase, die der Clearance dient (FREESTONE et al., 1991). Dies hat eine Lipotoxizität zur Folge, welche den oxidativen Stress fördert und die natürlichen antioxidativen Reserven vermindert. Intrazelluläre Lipidakkumulationen führen zur Insulinresistenz der Zelle und somit zur Insulinresistenz der Skelettmuskulatur, zu gesteigerter hepatischer Glukoneogenese durch die Insulinresistenz und Insulinsekretionsstörungen der  $\beta$ -Zellen des endokrinen Pankreas, die allerdings mehr beim Menschen von Bedeutung sind (HAYDEN u. TYAGI, 2002). Exzessive non- $\beta$  (non-mitochondriale) oxidative Metabolisierung der freien Fettsäuren in Muskeln, Leber und Pankreas bewirkt eine Anhäufung toxischer Produkte (Triglyzeride, Ceramide, Produkte der Lipidperoxidation), die zu zellulären Dysfunktionen und schließlich zum programmierten Zelltod (Lipoapoptose) führt (HAYDEN u. TYAGI, 2002).

Zusätzlich zu den oben angeführten Effekten der Vasostriktion, Gluko- und Lipotoxizität spielt die katabole Wirkung der Glukokortikoide auf das Bindegewebe eine große Rolle. Durch die Hemmung der Kollagensynthese und des Fibroblastenwachstums sowie eine Schädigung der Ankerproteine der Keratinozyten, welche reich an Glukokortikoidrezeptoren sind, kommt es zu einer Verlängerung und Schwächung der primären und sekundären Lamellen der Verbindungsschicht des Hufes und damit zu einer Prädisposition für Hufrehe (JOHNSON et al., 2004e).

Abschließend wären noch eine Glukokortikoid-induzierte Schwächung des Immunsystems, eine verstärkte Permeabilität der Darmwand („leaky bowel syndrome“), die zu einer Absorption von Toxinen, Antigenen und Entzündungsmediatoren führt (JOHNSON et al., 2004c), sowie eine inhibitorische Wirkung auf Gonadotropin, Somatotropin und Thyreotropin (CHROUSOS, 2000) anzuführen.

## Klinische Symptome

Das Altersspektrum erkrankter Pferde reicht von 8 bis 18 Jahren (JOHNSON, 2002). Es können alle Rassen betroffen sein, prädisponiert sind nach JOHNSON (2002) jedoch die so genannten „leichtfuttrigen“ Pferde, wie Ponies, „Barockpferderassen“, Araber, Mustangs, Morgans und Gangpferde (American Saddlebred, Paso Fino). Typischerweise sind die Pferde übergewichtig, wobei eine abnorme Fettansammlung an bestimmten Stellen, wie den supraorbitalen Augengruben, dem Mähnenkamm, der Schulter, dem Schweifansatz sowie dem Präputium beziehungsweise vor dem Euter charakteristisch ist (D'ABLON, 2004). Lediglich die Fälle, bei denen das EMS durch chronischen Stress/chronische Schmerzen ausgelöst wird, können auch insgesamt normal- oder sogar untergewich-

**Tab.1:** Gegenüberstellung des Equinen Metabolischen Syndromes (EMS) und des Equinen Cushing - Syndromes (ECS)

	EMS	ECS
Alter	vorwiegend jüngere Tiere (< 10 Jahre)	vorwiegend ältere Tiere (> 18 Jahre)
Übergewicht	häufig	kommt vor, aber auch Abmagerung möglich
Hirsutismus	nein	häufig
Hyperhydrosis	nein	häufig
Hufrehe	häufig, meist chronische Form	häufig, meist chronische Form
Kortisolspiegel	normal	kann erhöht sein
Schilddrüsenhormone	normal oder erniedrigt	normal oder erniedrigt
Glukose	zumeist Hyperglykämie	fallweise Hyperglykämie
Triglyzeride	zumeist leicht erhöht	oft leicht erhöht
ACTH - Spiegel	normal	erhöht
TRH - Stimulationstest	normal	normal in Bezug auf T3 und T4, abnormer Anstieg in Bezug auf Kortisol
Dexamethason-suppressionstest	normal (Kortisol-suppression < 1 µg/dl)	keine Kortisol-suppression
oraler oder intravenöser Glukosetoleranztest	verändert	verändert

tig sein, weisen aber dennoch ungewöhnliche subkutane Fettpöster auf (JOHNSON, 2002). Betroffene Pferde sind eher lethargisch und zeigen Polyphagie, die selbst bei reduzierter Ration zur Gewichtszunahme führt (JOHNSON et al., 2004e). Auch Polyurie und Polydipsie werden häufig beobachtet (JOHNSON et al., 2004e). Stuten sind durch eine Störung der Zyklusfunktion zumeist infertil (JOHNSON et al., 2004e). Ursächlich hierfür scheint eine durch die Hyperinsulinämie ausgelöste Störung der ovariellen Follikelentwicklung und der lutealen Phase zu sein (SESSIONS et al., 2004). An den Hufen sieht man oft chronische Veränderungen im Sinne einer verbreiterten weißen Linie, divergierender Wachstumsringe und einer abgeflachten Hufsohle sowie röntgenologische Veränderungen des Hufbeines (Rotation, Absenkung, Osteopenie oder Osteitis des Hufbeines), die auch ohne deutliche klinische Rehezeichen auftreten können (JOHNSON et al., 2004c).

## Labordiagnostische Untersuchungen

Labordiagnostische Untersuchungen sollten nach einer mindestens 5-, besser 12stündigen Fastenperiode durchgeführt werden, um Einflüsse der Fütterung ausschließen zu können (JOHNSON et al., 2004b). Die Pferde sollten zum Zeitpunkt der Untersuchung möglichst wenig gestresst sein und keinen akuten, schmerzhaften Reheschub haben (JOHNSON et al., 2004b). Typische Veränderungen stellen vor allem eine ausgeprägte Hyperinsulinämie sowie gering- bis mittelgradige Erhöhungen der Blutglukose und der Triglyzeride, die in Einzelfällen aber auch normal sein können, dar (JOHNSON et al., 2004b). Kortisol- und ACTH-Spiegel liegen im Normbereich und der Dexamethasonsuppressionstest (DYBDAL et al., 1994) bringt ebenfalls ein normales Ergebnis. Die Schilddrüsenparameter können unter dem Normbereich angesiedelt sein, ein TRH-Stimulationstest ergibt jedoch einen normalen, euthyreoten Befund (GRAVES et al., 2002). Unterstützend sollte ein intravenöser (GARCIA u. BEECH, 1986) oder

oraler (ROBERTS u. HILL, 1973) Glukosetoleranztest durchgeführt werden, wobei neben einem übermäßigen Anstieg des Blutglukosespiegels eine verzögerte Rückkehr in den Normbereich beobachtet werden kann (JOHNSON et al., 2004b). Alters- und fütterungsabhängige Abweichungen sollten bei der Auswertung in Betracht gezogen werden (MURPHY et al., 1997). Letzte Gewissheit liefert der sogenannte euglycemic-hyperinsulinemic clamp Test, der eine Quantifizierung der Gewebesensitivität auf Insulin erlaubt, aber technisch sehr aufwändig ist und nur in spezialisierten Einrichtungen durchgeführt werden kann (RIJNEN u. KOLK, 2003).

## Therapie

Therapeutisch steht an erster Stelle die Gewichtsreduktion, die einerseits durch gesteigerte körperliche Aktivität und andererseits durch radikale Futterreduktion erreicht werden soll (JOHNSON et al., 2004c). Erlaubt ist Heu in einer Tagesmenge, die nicht unter 1 % der Körpermasse betragen sollte, eventuell ergänzt durch unmelassierte Rübenschnitzel oder Reiskleie (JOHNSON et al., 2004b). Speziell gemieden werden sollten Futtermittel mit einem hohen glykämischen Index, die reich an so genannten non-structural soluble carbohydrates (NSSC) sind, wie Getreide aller Art, Saftfutter, Weizenkleie, Melasse und vor allem Gras, welches - abhängig von der Pflanzenart, dem Wachstumszustand und den Wachstumsbedingungen - bis zu 50 % der Trockenmasse Fruktan enthalten kann (KRONFELD et al., 2004). Fruktane steigen im Gras (Stängel und Blütenstände) vor allem bei Kälte nahe dem Gefrierpunkt, viel Sonnenlicht, Sauerstoffmangel (stehendes Wasser, Eis), hohen Salzkonzentrationen im Boden, bei Stress durch Trockenheit, Mangel an Stickstoff, Kalium und Phosphor oder Überweiden beziehungsweise zu oft gemähten (WATTS u. CHATTERTON, 2004). Sofern der Weidegang nicht gänzlich unterbunden wird, sollten vorbeugend bestimmte Grundsätze beachtet werden: Die ausgewählten

Weiden sollten im Sommer bewässert werden und nach Möglichkeit im Schatten liegen. Im Rahmen einer gezielten Düngung sollte ein pH-Wert des Bodens von 6 - 7 angestrebt werden (WATTS, 2004). Sogenannte C4 - Gräserarten („Warm season“ - Gräser, die kaum Fruktan produzieren) sollten bevorzugt und eine radikale Bekämpfung fruktanreicher Unkräuter, wie Löwenzahn, Disteln oder Wegwarten, durchgeführt werden (WATTS, 2004). Den Weiden sollte eine Erholungspause von mindestens 3 Wochen gewährt werden, ehe die Pferde sie wieder abfressen (WATTS, 2004). Weiters sollten natürlich die Weidedauer und -menge kontrolliert werden, was durch die Anwendung eines Weidemaulkorbes, das Abstecken kleiner Parzellen mittels mobiler Weidezäune oder die stundenweise Begrenzung der Weidezeit erreicht werden kann (WATTS, 2004). Gras in Stressperioden, wie sie zu Zeiten des größten Wachstums im Frühjahr, in kalten Nächten und sonnigen Wintertagen, auf abgefressenen Wiesen oder in Trockenperioden vorliegen, sollte unbedingt vermieden werden (WATTS, 2004). Bei besonders empfindlichen, insulinresistenten Tieren kann es auch notwendig werden, das Heu für 30 bis 60 Minuten einzuweichen, um den Fruktangehalt zu reduzieren (JOHNSON et al., 2004b).

Unterstützend sollten Antioxidantien, wie Vitamin C, Vitamin E, Coenzym Q10 und Omega-3-Fettsäuren zur Minderung des oxidativen Stresses eingesetzt werden (KING u. MANSMANN, 2004). Empfohlen wird auch eine Nahrungsergänzung mit chrom-, mangan- und vanadiumhaltigen Futtermitteln, da betroffene Pferde bei diesen Spurenelementen oft Mängel aufweisen (KING u. MANSMANN, 2004). Biotin- und Lysingaben zur Verbesserung der Hornqualität haben sich ebenfalls bewährt (KING u. MANSMANN, 2004). Ein spezielles Supplement (Formula4feet<sup>®</sup>), welches von der englischen Laminitis Clinic unter Robert Eustace entwickelt wurde, enthält neben den oben genannten Komponenten unter anderem auch noch Arginin als Precursor in der Stickstoffoxidproduktion sowie Tyrosin und Phenylalanin als Vorstufen des Neurotransmitters Dopamin und der Schilddrüsenhormone.

Medikamentell werden neben Acetylsalicylsäure, die zur Hemmung der Thrombozytenaggregation eingesetzt wird, antidiabetische Präparate (Thiazolidinedione, Biguanide) und Hemmer der Kortisol synthese (Metyrapone, Aminoglutathimide, Ketoconazol, Micoconazol, Trilostan) diskutiert und erforscht (JOHNSON, 2002).

## Diskussion

Die Symptome des Equinen Metabolischen Syndromes beruhen im wesentlichen auf der pathologischen Wirkung der Glukokortikoide und ähneln somit in vielen Punkten den Symptomen, die beim Equinen Cushing-Syndrom (ECS) auftreten. Das Equine Cushing-Syndrom entsteht meist durch eine Störung der dopaminergen Innervation der melanotropen Zellen der Pars intermedia der Adenohypophyse (McFARLANE et al., 2003), wodurch diese in vermehrtem Ausmaß Proopiomelanocortin sezernieren, das zu 98 % in ACTH, Corticotropin-like intermediate peptide (CLIP),  $\beta$ -Endorphine und  $\alpha$ - und  $\beta$ -Melanotropine gespalten wird (JOHNSON, 2002). In Einzelfällen wurden auch iatrogen ausgelöste Cushing - Syndrome und adrenocorticale hormonproduzierende Tumoren beschrieben

(KOLK et al., 2001).

Eine Unterscheidung zwischen den beiden Syndromen kann neben bestimmten klinischen Hinweisen (z.B. fehlender Hirsutismus und im allgemeinen jüngere Tiere beim EMS) vor allem durch das Ergebnis des Dexamethason-suppressionstestes und der Plasma-ACTH-Bestimmung erfolgen (JOHNSON et al., 2004e). Beim ECS erfolgt keine Suppression des Kortisolwertes durch das exogen zugeführte Glukokortikoid und der ACTH-Spiegel ist erhöht, beim EMS sind beide Ergebnisse normal (JOHNSON et al., 2004e). Saisonale Variationen sollten jedoch nach den Erkenntnissen von DONALDSON et al. (2005) bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

In manchen Fällen können im Anfangsstadium des Equinen Cushing-Syndroms falsch negative Testergebnisse auftreten. Ebenso können beim EMS die ACTH- und Kortisolwerte erhöht sein, wenn nicht darauf geachtet wurde, in einer schmerz- und stressfreien Phase zu testen (JOHNSON et al., 2004e). Diese Überschneidungen sind besonders interessant, da neuere Studien gezeigt haben, dass oxidativer Stress/chronische Insulinresistenz zu einem Verlust der dopaminergen Innervation der melanotropen Zellen der Pars intermedia und somit zum ECS führt (McFARLANE et al., 2005). Es wäre somit denkbar, dass das EMS eine Vorstufe zum ECS ist. Dieser Ansatz würde auch zu dem Wissen passen, dass Ponyrassen etwas häufiger an ECS erkranken und dass viele der Cushing - kranken und nunmehr abgemagerten Tiere in jüngeren Jahren übergewichtig waren (JOHNSON et al., 2004e). Tab. 1 stellt die Krankheitsbilder nochmals gegenüber.

Die Unterscheidung beider Syndrome ist vor allem für den therapeutischen Ansatz wesentlich. Während beim Equinen Cushing-Syndrom die Therapie der Wahl in der lebenslangen Substitution von Dopaminagonisten besteht (WLASCHITZ et al., 2000), versucht man das EMS hauptsächlich durch Bewegung und diätetische Maßnahmen (insbesondere Reduktion des glykämischen Index, Lipotoxizität spielt beim Pferd nicht so eine große Rolle wie beim Menschen, da die Ration im allgemeinen weniger als 2 Prozent Fett enthält) in den Griff zu bekommen (JOHNSON, 2002). Dabei hat sich herausgestellt, dass bereits tägliche leichte Arbeit zu einer deutlichen Verbesserung der Insulinresistenz führt (POWELL et al., 2002). Diät alleine reicht zumeist nicht aus, um eine deutliche Gewichtsreduktion zu bewirken, sondern kann sogar - wenn zu radikal durchgeführt - zu einem metabolischen Ausnahmezustand führen, in dem der Körper mit aller Macht unter Verstärkung der Insulinresistenz versucht, seine Reserven aufrechtzuerhalten (KING u. MANSMANN, 2004). Bewegung wäre also das Mittel der Wahl, ist aber nicht in jedem Fall möglich. Wenn das Pferd starke Reheschmerzen hat, ist Bewegung aus zweierlei Gründen kontraindiziert: Zum einen aufgrund der negativen biomechanischen Auswirkungen auf den Huf und zum anderen aufgrund einer Verstärkung des chronischen Stresses und somit der Kortisolausschüttung (JOHNSON et al., 2004d). Zudem kann es bei sehr alten Tieren sogar zu einer Rebound-Hyperinsulinämie nach der Arbeit kommen, vermutlich, um die Glukosespeicher in der Muskulatur wiederaufzufüllen (MALINOWSKI et al., 2002). Früher wurden Schilddrüsenhormone zur Erleichterung des Gewichtsverlustes propagiert. Dieser Ansatz ist heute obsolet, da man weiß, dass kein

Hypothyreoidismus vorliegt und die Zufuhr von Schilddrüsenhormonen zudem die intestinale Glukoseresorption fördert (JOHNSON et al., 2004e). Außerdem modifizieren Schilddrüsenhormone die Chrono- und Inotropie des Herzmuskels, wodurch die Arbeitsleistung des Herzens gesteigert wird. Mit der Zeit kommt es zu einer Zunahme der Herzmasse und damit zu einer erhöhten Belastung des ohnehin durch die Hypertension beeinträchtigten Herzens (JOHNSON et al., 2004b).

Ein anderer Ansatz beschäftigt sich mit der Erforschung und Erprobung von antidiabetischen Medikamenten und Kortisol synthesehemmern. Zu den antidiabetischen Therapeutika existiert eine Vorstudie mit dem Biguanid Metformin, das die AMP-aktivierte Phosphokinase in den Leberzellen aktiviert und so Glukoseaufnahme und -metabolisierung steigert sowie die Lipo- und Glukoneogenese mindert. Dabei konnte gezeigt werden, dass Metformin bei insulinresistenten, übergewichtigen Stuten die Insulinsensitivität verbessert (VICK et al., 2003). Interessant wäre auch der Einsatz von Thiazolidinedionen, welche PPAR $\gamma$  (Peroxisomen-Proliferator-Aktivator-Rezeptor  $\gamma$ ) aktivieren (JOHNSON, 2002). Dabei handelt es sich um Rezeptormoleküle im Zellkern, die bei Aktivierung zur DNA migrieren und zur Aktivierung bestimmter Transkriptionsfaktoren führen, von denen man heute annimmt, dass sie wichtige pathogenetische Bindeglieder auf genregulatorischer Ebene darstellen (HEANEY et al., 2002). Durch die Aktivierung der PPAR  $\gamma$  kommt es zu einer gesteigerten Glukoseaufnahme und -metabolisierung, zu einer Verminderung der Insulinresistenz, des Leptinspiegels und der proinflammatorischen Interleukine sowie zu einer modifizierten Adipozytendifferenzierung (HEANEY et al., 2002).

Zu erwähnen ist auch der Einsatz des 3- $\beta$ HSD-Hemmers Trilostan, welcher die Cytochrom P<sub>450</sub> medierte Steroidhydroxylierung hemmt und somit die adrenale Steroidgenese senkt (JOHNSON et al., 2004b). Erste empirische Berichte berichten von guten Erfolgen nicht nur beim ECS, sondern auch beim EMS (D'ABLON, 2004).

Es bleibt zu hoffen, dass die Forschung an diesen erfolgversprechenden Medikamenten zu einem klinischen Einsatz in naher Zukunft führt, um erkrankten Pferden effektiver helfen zu können. Zum Schluss muss jedoch klar gesagt werden, dass es eine „Wohlstandskrankheit“ der Pferde ist und der Tierarzt hier die wichtige Aufgabe hat, seine Klienten in diesem Sinne präventiv zu beraten.

## Literatur

- CARTMILL, J. A., THOMPSON Jr., D. L., STORER, W. A., GENTRY, L. R., HUFF, N. K. (2003): Endocrine responses in mares and geldings with high body condition scores grouped by high vs. low resting leptin concentrations. *J. Anim. Sci.* **81**, 2311-2321.
- CHROUSOS, G. P. (2000): The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *International J. Obes.* **24** (Suppl. 2), 50-55.
- CORNELISSE, C. J., ROBINSON, N. E. (2004): Glucocorticoid therapy and equine laminitis: fact or fiction? *Equine Vet. Educ.* **16**, 90 - 93.
- D'ABLON, X. (2004): Fourbure, obésité et troubles endocriniens: "syndrome métabolique équin"? *Prat. Vet. Equine* **36**, 47 - 52.
- DONALDSON, M. T., McDONNELL, S. M., SCHANBACHER, B. J., LAMB, S. V., McFARLANE, D., BEECH, J. (2005): Variation in plasma adrenocorticotrophic hormone concentration and dexamethason suppression test results with season, age and sex in healthy ponies and horses. *J. Vet. Intern. Med.* **19**, 217 - 222.
- DYBDAL, N.O., HARGREAVES, K.M., MADIGAN, J.E., GRIBBLE, D.H., KENNEDY, P.C., STABENFELDT, G.H. (1994): Diagnostic testing for pituitary pars intermedia dysfunction in horses. *JAVMA* **204**, 627 - 632.
- FITZGERALD, B. (2004): Insulin resistance and inflammatory challenges. *J. Equine. Vet. Sci.* **24**, 128.
- FREESTONE, J. F., WOLFSHEIMER, K. J., FORD, R. B., CHURCH, G., BESSIN, R. (1991): Triglyceride, insulin, and cortisol responses of ponies to fasting and dexamethasone administration. *J. Vet. Int. Med.* **5**, 15-22.
- FRENCH, K. R., POLLITT, C. C. (2004): Equine laminitis: glucose deprivation and MMP activation induce dermo-epidermal separation in vitro. *Equine Vet. J.* **36**, 261-266.
- GARCIA, M. C., BEECH, J. (1986): Equine intravenous glucose tolerance test: glucose and insulin responses of healthy horses fed grain or hay and of horses with pituitary adenoma. *Am. J. Vet. Res.* **47**, 570 - 572.
- GRAVES, E. A., SCHOTT, H. C. II, JOHNSON, P. J., SLIGHT, S. H., MESSER, N. T., GANJAM, V. K., EBERHART, S. W., REF-SAL, K. R., NACHREINER, R. J., NICKELS, F. (2002): Thyroid function in horses with peripheral Cushing's syndrome. *Proc. 48<sup>th</sup> Ann. Conv. Am. Assoc. Equine Pract.*, p. 178 - 180.
- HAYDEN, M. R., TYAGI, S. C. (2002): Islet redox stress: the manifold toxicities of insulin resistance, metabolic syndrome and amylin derived islet amyloid in type 2 diabetes mellitus. *J. Pancreas* **3**, 86 - 108.
- HEANEY, A. P., FERNANDO, M., YOUNG, W. H., MELMED, S. (2002): Functional PPAR -  $\gamma$  receptor is a novel therapeutic target for ACTH - secreting pituitary adenomas. *Nature Med.* **8**, 1281 - 1287.
- HOFFMAN, R. M., BOSTON, R. C., STEFANOVSKI, D., KRONFELD, D. S., HARRIS, P. A. (2003): Obesity and diet affect glucose dynamics and insulin sensitivity in Thoroughbred geldings. *J. Anim. Sci.* **81**, 2333-2342.
- JEFFCOTT, L. B., FIELD, J. R., MCLEAN, J. G., O'DEA, K. (1986): Glucose tolerance and insulin sensitivity in ponies and Standardbred horses. *Equine Vet. J.* **18**, 97-101.
- JOHNSON, P. J. (2002): The Equine Metabolic Syndrome. *Peripheral Cushing's Syndrome. Vet. Clin. North. Am. Equine Pract.* **18**, 271 - 293.
- JOHNSON, P. J., GANJAM, V. K., SLIGHT, S. H., KREEGER, J. M., MESSER, N. T. (2004a): Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in equine laminitis. *Equine Vet. J.* **36**, 41 - 45.
- JOHNSON, P. J., MESSER, N. T., GANJAM, V. K. (2004d): Cushing's syndromes, insulin resistance and endocrinopathic laminitis. *Equine Vet. J.* **36**, 194 - 198.
- JOHNSON, P. J., MESSER, N. T., BOWLES, D. K., SLIGHT, S. H., GANJAM, V. K., KREEGER, J. M. (2004c): Glucocorticoids and laminitis in horses. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.* **26**, 547 - 558.
- JOHNSON, P. J., MESSER, N. T., KELLON, E. (2004b): Treatment of Equine Metabolic Syndrome. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.* **26**, 122 - 130.
- JOHNSON, P. J., MESSER, N. T., SLIGHT, S. H., WIEDMEYER, C., BUFF, P., GANJAM, V. K. (2004e): Endocrinopathic laminitis in the horse. *Clin. Techn. Equine Pract.* **3**, 45 - 56.
- KEARNS, C. F., McKEEVER, K. H., ROEGNER, V., BRADY, S. M., MALINOWSKI, K. (2005): Adiponectin and leptin are related to fat mass in horses. [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com); letzte Einsichtnahme 14.10.2005.
- KEEN, J. A., MCLAREN, M., CHANDLER, K. J., MCGORUM, B. C. (2004): Biochemical indices of vascular function, glucose metabolism and oxidative stress in horses with equine Cushing's disease. *Equine Vet. J.* **36**, 226-229.
- KING, C., MANSMANN, R. A. (2004): Preventing laminitis for horses: dietary strategies for horse owners. *Clin. Techn. Equine Pract.* **3**, 96 - 102.
- KOLK, J. H. van der, IJZER, J., OVERGAAUW, P. A. M., LINDE - SIPMAN, J. S. van der (2001): Pituitary-independent Cushing's



- syndrome in a horse. *Equine Vet. J.* **33**, 110 -112.
- KRONFELD, D., RODIEK, A., STULL, C. (2004): Glycaemic indices, glycaemic loads and glycaemic dietetics. *J. Equine Vet. Sci.* **24**, 399 - 404.
- MALINOWSKI, K., BETROS, C. L., FLORA, L., KEARNS, C. F., MCKEEVER, K. H. (2002): Effect of training on age-related changes in plasma insulin and glucose. *Equine Vet. J. Suppl.* **34**, 147-153.
- McFARLANE, D., DONALDSON, M. T., SALEH, T. M., CRIBB, A. E. (2003): The role of dopaminergic neurodegeneration in equine pituitary pars intermedia dysfunction. *Proc. 49<sup>th</sup> Ann. Conv. Am. Assoc. Equine Pract.*, p. 233 - 237.
- McFARLANE, D., DYBDAL, N., DONALDSON, M. T., MILLER, L., CRIBB, A. E. (2005): Nitration and increased  $\alpha$ -synuclein expression associated with dopaminergic neurodegeneration in equine pituitary pars intermedia dysfunction. *J. Neuroendocrinol.* **17**, 73 - 80.
- MURPHY, D., REED, S. W. J., LOVE, S. (1997): The effect of age and diet on the glucose tolerance test in ponies. *Equine Vet. J.* **29**, 467 - 470.
- POWELL, D. M., REEDY, S. E., SESSIONS, D. R., FITZGERALD, B. P. (2002): Effect of short-term exercise training on insulin sensitivity in obese and lean mares. *Equine Vet. J. Suppl.* **34**, 81-84.
- RIJNEN, K.E.P.M., KOLK, J.H. van der (2003): Determination of reference range values indicative of glucose metabolism and insulin resistance by use of glucose clamp techniques in horses and ponies. *Am. J. Vet. Res.* **64**, 1260-1264.
- ROBERTS, M.C., HILL, F.W. (1973): The oral glucose tolerance test in the horse. *Equine Vet. J.* **5**, 171 - 173.
- SESSIONS, D. R., REEDY, S. E., VICK, M. M., MURPHY, B. A., FITZGERALD, B. P. (2004): Development of a model for inducing transient insulin resistance in the mare: preliminary implications regarding the estrous cycle. *J. Anim. Sci.* **82**, 2321-2328.
- VICK, M. M., SESSIONS, D. R., REEDY, S. E., MURPHY, B. A., KENNEDY, E. L., FITZGERALD, B. P. (2003): Development of a model for treating insulin resistance in mares. *J. Anim. Sci.* **81** (Suppl. 1), 72.
- WATTS, K. A. (2004): Forage and pasture management for laminitic horses. *Clin. Tech. Equine Pract.* **3**, 88 - 95.
- WATTS, K. A., CHATTERTON, N. J. (2004): A review of factors affecting carbohydrate levels in forage. *J. Equine Vet. Sci.* **24**, 84-86.
- WLASCHITZ, S., FRÖHLICH, W., RIEDELBERGER, K. (2000): Das Equine Cushing-Syndrom - dargestellt anhand eines klinischen Falles. *Wiener Tierärztl. Mschr.* **87**, 130 - 137.

**Anschrift der Verfasserin:**

Dr. Sonja Wlaschitz, Veterinärplatz 1, A-1210 Wien.  
e-Mail: sonja.wlaschitz@vu-wien.ac.at

**Vetsuisse-Faculty University of Bern**

A position is available for a Professor in

**Veterinary Immunology**

in the Institute of Veterinary Virology, Vetsuisse-Faculty,  
University of Bern, Switzerland.

The position will become available on 1st of September, 2007. The successful candidate will be responsible for teaching immunology to veterinary undergraduate and graduate students and to contribute to the teaching of basic immunology to science students. The applicant is expected to develop a strong research program with extramural funding. The Faculty welcomes suitably qualified applicants with a research interest in the immunology of the interaction of pathogens of veterinary relevance with their natural hosts. This area is a focus of several ongoing research programs within both the Institute of Veterinary Virology and the Faculty. The professor is expected to collaborate with the Clinical Immunology Group and to provide technical and conceptual advice to clinicians interested in pursuing research projects with emphasis on immunology.

Applicants should hold a veterinary or science degree with an excellent track record in research, teaching and extramural funding. The teaching language is German but applicants with a good French and English language background are also welcome to apply. Women are encouraged to apply in accordance with the University of Bern's efforts to increase the number of female faculty members.

More detailed information can be obtained from the Dean's office.  
Phone: +41 31 6312520, Email: ines.fischer@vetmed.unibe.ch

Applicants should submit their CV including a list of publications as well as a brief outline of their concept for research and teaching no later than March 31, 2007 by mail to

Dean's office  
Vetsuisse-Faculty University of Bern  
Länggass-Strasse 120, Postfach  
CH-3001 Bern/Switzerland



Universität Bern | Universität Zürich

vetsuisse-fakultät