

## Equine metabool syndroom

### *Equine metabolic syndrome*

P. Deprez

Vakgroep Inwendige Ziekten van de Grote Huisdieren  
Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

piet.deprez@ugent.be

## SAMENVATTING

Het equine metabool syndroom wordt omschreven als een verzameling van risicofactoren voor het ontstaan van endocrinologisch veroorzaakte hoefbevangenheid. Een verstoring van de insulineregulatie ligt aan de basis van het probleem. Voeding, voedingstoestand en genetische factoren zijn belangrijke risicofactoren voor het ontstaan van deze verstoorde insulineregulatie. Er is een groot aantal diagnostische methoden beschreven, elk met hun voor- en nadelen. Behandeling en management van paarden en pony's met het equine metabool syndroom bestaan vooral in het aanpakken van een aantal risicofactoren, waarbij diëtaire maatregelen de belangrijkste rol spelen.

## ABSTRACT

The equine metabolic syndrome (EMS) is defined as a collection of risk factors for the development of endocrinopathic laminitis. In the pathogenesis of this syndrome, the presence of insulin dysregulation is the key determining factor. Important risk factors for the development of insulin dysregulation in horses are the type of feed, the body condition score and genetic factors. Several diagnostic methods have been described, each of them with their own advantages and disadvantages. Treatment and management of horses and ponies with EMS rely heavily on the reduction of the risk factors and are mainly based on dietary interventions.

## INTRODUCTIE

Het verband tussen een te hoge “body condition score” (BCS) en hoefbevangenheid bij paarden is sinds lang bekend. De onderliggende pathogenese is pas in de laatste jaren duidelijker geworden en daardoor zijn de diagnostische, preventieve en therapeutische mogelijkheden verfijnd.

## HISTORIEK

De eerste vermeldingen in de literatuur van de terminologie equine metabool syndroom (EMS) dateren van rond de eeuwwisseling. In de jaren voordien werd er bij paarden reeds een associatie tussen metabole stoornissen, zoals obesitas en een verhoogd risico op hoefbevangenheid, opgemerkt (Coffman en Colles, 1983; Alford et al., 2001).

Zolang bij het paard de exacte pathogenese niet bekend was, werd naar analogie met de terminologie in de humane geneeskunde een aantal benamingen voor deze aandoening gebruikt, zoals syndroom X, perifeer cushingsyndroom, pseudo-cushingsyndroom, insuline-resistentie-syndroom, insuline refractaire status en zelfs hypothyroïdie. Meer specifiek voor het paard en wegens de associatie met een goede tot zeer goede lichaamsconditie als gevolg van een voeding rijk aan granen of suikers en een mogelijke invloed van verminderde insulinegevoeligheid, werd door Kronfeld in 2001 en 2003 de term “equine grain-associated disorders” (EGAD) voorgesteld als containerbegrip voor aandoeningen die het gevolg kunnen zijn van een te rijke voeding. Deze aandoeningen omvatten volgens hem sommige vormen van koliek, tyflitis, colitis, diarree, maagulcera en uiteraard hoefbevangenheid (Kronfeld, 2001; Kronfeld, 2003).

Ondertussen had de World Health Organization

in 1999 een consensusdocument uitgebracht om de wildgroei aan terminologieën voor deze aandoening in de humane geneeskunde te harmoniseren. In dit document werd de benaming “metabolic syndrome” gedefinieerd als een geheel van risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen en gekenmerkt door de aanwezigheid van abdominale obesitas, insuline-resistentie, hypertensie en/of hyperlipidemie (World Health Organization, 1999). In 2002 werd dan hierop aansluitend door Johnson de benaming “equine metabolic syndrome” voorgesteld om ook in de geneeskunde van het paard een eenduidige terminologie te gebruiken voor deze aandoening (Johnson, 2002).

## DEFINITIE

De meest recente definitie van EMS werd in januari 2019 geformuleerd in een consensus-statement uitgaande van het European College of Equine Internal Medicine (Durham et al., 2019). Deze definitie luidt als volgt: “EMS is niet per se een ziekte maar eerder een geheel van risicofactoren voor endocrinopathische hoefbevangenheid met insuline-dysregulatie (ID) als het centrale en consistent aanwezige kenmerk.”

Het sleutelwoord binnen deze definitie is insuline-dysregulatie, waarmee een verstoorde balans tussen de serumgehalten aan insuline, glucose en lipiden bedoeld wordt. Dit omvat één of meerdere van de volgende afwijkingen: basale hyperinsulinemie, hyperinsulinemie na intraveneuze of perorale opname van suikers, al dan niet gepaard met abnormale hyperglykemie en insulineresistentie ter hoogte van de perifere weefsels. Als gevolg van de insulineresistentie kan hypertriglyceridemie hierbij aanwezig zijn door een verminderde remming van de lipolyse en de synthese van “very low density lipoproteins” (VLDL) ter hoogte van de lever (Durham et al., 2019).

Obese paarden worden traditioneel als typische dieren voor EMS aanzien. Een body condition score van  $\geq 7/9$  op de henneschaal wordt in de meeste studies als definitie voor obesitas gebruikt. Naast generaliseerde obesitas wordt in het kader van EMS vaak gewezen op regionale vetopstapelingen, zoals ter hoogte van het nekligament (“cresty neck”), achter de schouders, rond de staartbasis en ter hoogte van het preputium of de uier (Geor, 2010). Naast absoluut te vette dieren worden ook paarden met een neiging tot overdreven vetopstapeling of paarden die moeilijk gewicht verliezen als risicodieren aanzien (Argo et al., 2012). Niet alle paarden met EMS vertonen echter een te hoge BCS; ook paarden met een normale lichaamsconditie kunnen insuline-dysregulatie vertonen en worden daarom als het “lean EMS”-type omschreven (Equine Endocrinology Group, 2018).

Naast obesitas kunnen nog andere afwijkingen bij EMS-paarden voorkomen, zoals hypertensie en verstoring van de hormonale vetweefselhuishouding (hypo adiponectinemie en hyperleptinemie). Deze afwijkingen komen niet bij alle EMS-paarden voor en

worden daarom niet in de strikte definitie van EMS vermeld.

## EPIDEMIOLOGIE

Er bestaan geen rapporten over het voorkomen van EMS in België. Ook in de rest van de wereld zijn er weinig tot geen grote epidemiologische studies gedaan waarbij aan alle huidige criteria van de definitie van EMS voldaan is. Er zijn wel enkele studies waarin een aantal deelaspecten van EMS onderzocht werden. Zo werd bijvoorbeeld in de Verenigde Staten aangetoond dat hyperinsulinemie bij 18 tot 22 % van de onderzochte gezonde paarden aanwezig was (Muno et al., 2009; Pleasant et al., 2013). Bij pony's werd in een Australische studie aangegeven dat 27 % van de dieren hyperinsulinemisch was (Morgan et al., 2014).

Wat betreft rasprevalentie wordt aangegeven dat pony's doorgaans een hogere frequentie van endocrinopathische laminitis en verminderde insulinegevoeligheid vertonen dan andere rassen (Karikoski et al., 2011; Bamford et al., 2014). Algemeen worden shetlandpony's, ezels en miniatuurpaarden als gepredisponeerd aanzien (Durham et al., 2019). Geslachtsverschillen lijken niet voor te komen.

Dieren die actief in de sport of in ander werk betrokken zijn, lijken minder tot de EMS-groep te behoren. Fysische activiteit behoedt de dieren doorgaans voor een overmatige BCS en kan een beschermend effect hebben op een verminderde insulinegevoeligheid (Liburt et al., 2011). Leeftijd lijkt daarentegen wel een effect te hebben op de insulineconcentratie bij paarden: oudere paarden en pony's hebben veelal een hogere concentratie insuline en een lager gehalte adiponectine (Rapson et al., 2018; Kawasumi et al., 2015).

## PATHOFYSIOLOGIE

### Insuline-dysregulatie

Hyperinsulinemie is het meest voorkomende aspect van insuline-dysregulatie bij paarden. Algemeen wordt aangenomen dat de langdurige opname van een rantsoen hoog in niet-structurele koolhydraten (NSC) de gevoeligheid voor insuline en de adiponectineconcentratie doet verminderen in vergelijking met een rantsoen gebaseerd op ruwvoeder of hoog in vetten. Perorale opname van glucose geeft daarnaast aanleiding tot een hogere insulinesecretie dan de intraveneuze toediening van glucose. De reden hiervoor ligt in het feit dat het maag-darmstelsel factoren vrijstelt die de insulinevrijstelling van de pancreas verhogen. Minstens drie hormonale factoren, met name incretines, zijn daarvoor verantwoordelijk: “gastric inhibitory peptide” (GIP) en “glucagon-like peptide” 1 en 2 (GLP-1 en GLP-2). Bij het paard zijn, naast glucose, vooral GIP en GLP-1 verantwoordelijk voor de

insulinesecretie na opname van voeders rijk aan niet-structurele koolhydraten (de Laat et al., 2016).

Bij dieren met overgewicht en insulineresistentie kan een verminderde afbraak van insuline ter hoogte van de lever aanwezig zijn; dit kan ook zorgen voor een langdurigere en hogere hyperinsulinemie na opname van voeders rijk aan niet-structurele koolhydraten (Toth et al., 2010).

In recent onderzoek wordt daarnaast aangegeven dat een rantsoen hoog in NSC niet noodzakelijk aanleiding geeft tot insulineresistentie. Bij sommige dieren kan dit ook leiden tot een verbeterde glucosetolerantie en perifere insulinegevoeligheid (Bamford et al., 2016).

### Hoefbevangenheid

Het belangrijkste negatieve gevolg van hyperinsulinemie bij paarden is hoefbevangenheid. Bij experimentele inductie van hyperinsulinemie door toediening van hetzij insuline of glucose kan hoefbevangenheid geïnduceerd worden (de Laat et al., 2012). De eerste letsels daarvan worden opgemerkt ter hoogte van de secundaire epidermale lamellen, waarbij deze verlengen en vernauwen en hierdoor minder goed aansluiten bij de primaire epidermale cellen. Deze veranderingen omvatten ook een versnelde celdood (apoptosis) en de daarbij aansluitende deformatie van de hoeflamellen verklaren de aanwezigheid van hoefbevangenheidsringen op de hoeven, zelfs vooraf klinische hoefbevangenheid optreedt (Karikoski, 2015).

Het exacte mechanisme, waardoor hyperinsulinemie hoefbevangenheid induceert, is momenteel nog minder goed bekend. De huidige hypothesen omvatten onder andere veranderingen in de intracellulaire insuline-signaaltransductie met endotheliale disfunctie en mechanismen waarbij de insuline-like groeifactor 1 (IGF-1) in betrokken is. Enerzijds zorgt de stimulatie van insulinerceptoren bij gezonde dieren voor NO-gemedieerde vasodilatatie en GLUT4-translocatie. Bij dieren met verminderde insulinegevoeligheid zou het mitogeen-geactiveerde eiwit-kinasesysteem (MAP-kinase) ter hoogte van het endotheel van de hoef overheersen met endothelin-1-gemedieerde vasoconstrictie, opregulatie van cellulaire adhesiemoleculen en mitogenese tot gevolg. Anderzijds zou ter hoogte van de lamellaire cellen ook de IGF-1-receptor een rol kunnen spelen: hoge concentraties insuline zouden daarbij het MAP-kinase-systeem kunnen activeren. Een gevolg daarvan zou de activatie van het RPS6-eiwit kunnen zijn, met verstoring van het cytoskeletale systeem en de daarbij horende verlenging en vernauwing van de secundaire epidermale lamellaire cellen tot gevolg (Durham et al., 2019).

### Rantsoen en intestinaal microbiom

Het rantsoen beïnvloedt het intestinale microbiom en in de humane geneeskunde zijn er indicaties

dat onder andere metabole aandoeningen en obesitas kunnen gemoduleerd worden door signalen vanuit het microbiom. Concreet voor het paard zijn daar nog weinig gegevens over (Elzinga et al., 2016).

### Obesitas

Een te hoge BCS wordt niet meer aanzien als de belangrijkste oorzaak van EMS, maar eerder als een factor die insuline-dysregulatie kan verergeren door een verstoring van het leptine/adiponectine-evenwicht. In theorie moet leptine bij voldoende vetreserves de voederopname verminderen en het verbruik bij beweging stimuleren. Bij sommige dieren bestaat er een vorm van leptineresistentie met een verhoogd leptinegehalte in het serum en een toename van de obesitas en hyperinsulinemie tot gevolg (Van Weyenberg et al., 2013).

Adiponectine is een tweede hormoon dat door de vetcellen gesecreteerd wordt en dat zorgt voor een verhoogde insulinegevoeligheid. Een verlaagd adiponectinegehalte is omgekeerd evenredig met vetreserves en insulineresistentie. Vooral rantsoenen rijk aan suikers of granen zorgen voor een daling van het adiponectinegehalte; rantsoenen die energie aanbrenge via vetten, hebben weinig invloed op het adiponectinegehalte of op insuline-dysregulatie (Bamford et al., 2016).

### Genetica

Zoals hogerop vermeld zijn genetische invloeden belangrijk bij de eventuele ontwikkeling van EMS, waarbij pony's als de meest gevoelige paardachtigen vermeld worden. Een belangrijk fenotypisch kenmerk van paarden die een hoger risico op EMS vertonen, is gemakkelijk gewicht aanzetten of minder vlug gewicht verliezen in vergelijking met andere paarden op hetzelfde rantsoen (Figuur 1). Evolutionair gezien zijn dit de dieren die het beter zullen doen in perioden van voedselschaarste (Lewis et al., 2017). Momenteel



**Figuur 1.** Pony met klinische tekenen indicatief voor EMS: obesitas en hoefbevangenheid.

zijn de genen die hiervoor verantwoordelijk zijn nog niet ten volle bekend en epigenetische factoren, zoals de BCS van drachtige merries, kunnen de expressie van die genen bijkomend beïnvloeden.

## DIAGNOSE

De diagnose van EMS kan voor een deel gesteld worden aan de hand van de klinische tekenen, bijvoorbeeld hoefbevangenheid bij een paard met overgewicht en zonder de aanwezigheid van andere oorzaken van hoefbevangenheid, zoals abnormale belasting of acute koolhydraatovermaat in het rantsoen. Voor een definitieve diagnose zijn laboratoriumonderzoeken nodig. Aangezien de diagnose berust op het aantonen van insuline-dysregulatie, zullen veelal bepalingen van insuline en glucose gebeuren. Er kunnen verschillen bestaan tussen de insulinegehalten afhankelijk van de gebruikte methode per labo. Daarom moet bij de interpretatie rekening gehouden worden met de cut-off-waarden van het betrokken labo. Naast de mogelijke analytische verschillen zijn er ook individuele variaties bij de patiënt mogelijk. Stress kan zowel het gehalte aan glucose als het insulinegehalte beïnvloeden. Het is daarom tegenaangewezen om stalen te nemen van paarden die vermoedelijk onder catecholamine- of cortisolinvloed staan, zoals kort na transport, na omgevingswijzigingen of bij paarden die pijn hebben, zoals bij acute hoefbevangenheid (Brojer et al., 2013). Daarnaast kan langdurig vasten ook een negatieve invloed hebben op de insulinegevoeligheid en op de maaglediging. Dit laatste is vooral belangrijk bij perorale glucose- of suikerbelasting. Er zijn indicaties dat vasten voor langer dan zes uur een lichte vorm van insulineresistentie kan veroorzaken (Bertin et al., 2016).

Een groot aantal testen werd in het verleden geëvalueerd voor de diagnose van insuline-dysregulatie bij EMS. De gemakkelijkst en goedkoopst uit te voeren testen zijn de eenmalige basale bepalingen van een aantal parameters, maar de sensitiviteit en specificiteit zijn vaak onvoldoende. Dynamische testen vereisen meer werk en/of staalnames, maar geven doorgaans betere informatie.

### Basale testen

#### *Insuline*

Het bepalen van basale insulinegehalten is een veel gebruikte screeningstest voor EMS. Hoge basale insulinegehalten kunnen indicatief zijn voor insuline-dysregulatie, maar het is moeilijk om voldoende sensitieve cut-off-waarden te bepalen. Een van de redenen daarvoor ligt in het gebruikte protocol. Vroeger werd de staalname uitgevoerd na een periode van vasten, maar vasten kan een milde en tijdelijke vorm van insulineresistentie veroorzaken. Daarom wordt nu de staalname verricht op minstens vier tot vijf uur na de

laatste opname van krachtvoeder, waarbij de dieren verder toegang tot ruwvoeder krijgen. Maar ook ruwvoeder kan variabele effecten op het insulinegehalte hebben. Voordroog- of geweekt hooi geven bijvoorbeeld een hogere insulinerespons dan hooi, maar ook bij hooi kan de samenstelling of de opgenomen hoeveelheid de resultaten beïnvloeden.

Vroeger werd gesteld dat een nuchtere insulineconcentratie van  $> 20 \mu\text{U/ml}$  suggestief was voor insuline-dysregulatie, maar nu wordt eerder aangegeven dat een gehalte tussen 20 en  $50 \mu\text{U/ml}$  bij dieren zonder recente opname van krachtvoeder suggestief is voor insuline-dysregulatie en dat bijkomende dynamische testen aangewezen zijn. Gehaltes van meer dan  $50 \mu\text{U/ml}$  worden als diagnostisch voor insuline-dysregulatie aanzien (Equine Endocrinology Group, 2018). Deze cut-off-waarden werden bepaald met de Immulite 1000-methode.

#### *Glucose*

Basale glucosebepaling is weinig informatief voor wat betreft EMS. Persistierend hoge basale glucosegehalten kunnen ook indicatief zijn voor diabetes mellitus, alhoewel dit relatief zeldzaam is bij het paard.

#### *Triglyceriden*

Hypertriglyceridemie is een veel voorkomende afwijking bij vette dieren in een negatieve energiebalans, maar het is onvoldoende specifiek als predictor voor EMS. Bij pony's werd aangegeven dat gehalten van 0,64 tot 1,06 mmol/l predicatief kunnen zijn voor hoefbevangenheid, maar dit bleek onvoldoende bruikbaar te zijn als een diagnostische test voor EMS (Carter et al., 2009).

#### *Adipokines*

Het gehalte aan adiponectine en leptine geeft een beeld van het vetmetabolisme van het organisme. Een laag adiponectinegehalte en een hoog leptinegehalte zijn indicatief voor obesitas en specifiek voor pony's worden ze vermeld als predictoren voor laminitis (Carter et al., 2010; Menzies-Gow et al., 2017). Daarnaast kan een laag adiponectinegehalte een merker zijn voor insuline-dysregulatie. Het blijven indirecte indicatoren en daarom worden ze eerder als complementair dan als direct diagnostisch voor EMS beschouwd.

#### *C-peptide*

C-peptide is een eiwit dat vrijkomt bij de secretie van insuline en wordt vooral gebruikt bij de diagnose en monitoring van diabetes aangezien het minder vlug dan insuline uit de circulatie verwijderd wordt. Bij glucosebelastingstesten en de daarbij horende hyperinsulinemie stijgt ook het gehalte aan C-peptide (de Laat et al., 2016). Aangezien de rechtstreekse bepa-



ling van insuline beter gevalideerd is voor het paard, wordt C-peptide minder gebruikt als diagnostisch criterium bij EMS.

### Dynamische testen

Dynamische testen geven een beeld van de relatie tussen insuline en glucose tijdens de blootstelling van suikers. Perorale testen evalueren de complete fysiologische interactie tussen opgenomen suikers en insuline, terwijl intraveneuze testen vooral informatie geven over de insulinesecretie ter hoogte van de pancreas en de insulinerespons van de perifere weefsels. Voor de diagnose in de praktijk worden vooral de meer economische testen gebruikt met een minimum aan bepalingen. De clamp-analyses en de IV-testen met multiële staalnames worden vooral gebruikt bij experimenteel onderzoek.

### Orale belastingtesten

#### *Orale glucosebelasting*

De orale glucosebelastingtest is een klassieke test die ook gebruikt wordt voor het evalueren van de absorptieve capaciteit van de dunne darm. In het kader van de diagnose van EMS worden verschillende protocollen voorgesteld. Glucose kan in een kleine hoeveelheid laag glycemisch voeder aangeboden worden na een vastenperiode overnacht. De vastenperiode zorgt voor enige standaardisatie, een vlotte opname van het voeder en een voldoende vlugge maaglediging. De glucose kan ook via een neusslok-darmsonde toegediend worden, opgelost in een tweetal liter water. Medicamenteuze sedatie of excitatie bij het plaatsen van de sonde dient uiteraard vermeden te worden. De aangegeven hoeveelheid glucose varieert tussen verschillende studies: 0,5, 0,75 en 1 g per kg lichaamsgewicht worden vermeld. Het hoogste glucosegehalte in het bloed wordt verwacht rond 90 tot 120 minuten na opname. De staalname voor insulinebepaling gebeurt daarom op 120 minuten na opname van de glucose (Smith et al., 2016).

Afhankelijk van de gebruikte hoeveelheid glucose worden de cut-off-waarden voor insuline van 68  $\mu\text{U/ml}$  bij 0,5 g glucose/kg LG of 80-90  $\mu\text{U/ml}$  bij 1 g glucose/kg LG aangegeven als indicatief voor EMS. Deze cut-off-waarden zijn uiteraard afhankelijk van de gebruikte analysemethode: de bovenstaande waarden werden bepaald met de Immulite 1000-chemiluminescentie-test. Als cut-off-waarde bij glucosetoe-diening via een neusslok-darmsonde aan een dosis van 1 g per kg LG wordt 110  $\mu\text{U/ml}$  voorgesteld (bepaling met ELISA) (Durham et al., 2019).

#### *Orale suikerbelasting*

Aangezien sommige paarden minder vlot glucose in poedervorm opnemen, wordt in het buitenland vaak

maissiroop gebruikt als orale suikerbelastingtest. Dit kan via een spuit in de mond gebracht worden, na een overnachtperiode waarbij enkel een kleine hoeveelheid hooi verstrekt wordt. Het soort siroop dat in de meeste protocollen gebruikt wordt, is de Karo Light Corn Sirup van de firma ACH Food Companies (Schuver et al., 2014). De hoeveelheid siroop die toegediend wordt, varieert van 0,15 over 0,25 tot 0,45 ml/kg LG en de insulinebepaling gebeurt tussen zestig en negentig minuten na opname. De hogere hoeveelheden zouden de sensitiviteit van de test verbeteren. Voor elke hoeveelheid siroop werden cut-off-waarden bepaald voor de diagnostiek van insuline-dysregulatie. De cut-off ligt op  $>45 \mu\text{U/ml}$  (Millipore Human RIA) bij gebruik van 0,15 ml siroop per kg LG, op  $>30 \mu\text{U/ml}$  (Coat-A-Count RIA) bij gebruik van 0,25 ml siroop en op  $>110 \mu\text{U/ml}$  (Insulin CT RIA) na toediening van 0,45 ml siroop per kg LG. Voor die laatste dosering werden ook cut-off-waarden bepaald voor andere insuline-analyses:  $>40 \mu\text{U/ml}$  wordt aangegeven voor de Immulite 1000- en  $>63 \mu\text{U/ml}$  voor de Immulite 2000xpi-chemoluminescentie-test. Tot nu toe werden er nog geen referentiewaarden gepubliceerd voor andere siropen (Durham et al., 2019).

#### *Intraveneuze belastingtesten*

Intraveneuze testen hebben het voordeel dat variaties in maaglediging en intestinale absorptie de testresultaten niet beïnvloeden, maar ze hebben het nadeel dat bijvoorbeeld het effect van incretines op insulievrijstelling ontbreekt. Insulineresistentie als onderdeel van insuline-dysregulatie kan met de intraveneuze testen wel nagekeken worden.

### Insuline-responstest

Hierbij wordt neutrale (“regular”) insuline IV toegediend aan een dosis van 0,02 tot 0,125 IU/kg LG en het glucosegehalte in het bloed wordt opgevolgd. Bij gezonde paarden wordt na twintig tot dertig minuten vastgesteld dat het glucosegehalte minstens gehalveerd en binnen de twee uur genormaliseerd is. Er is ook een kortere versie van het protocol beschreven, waarbij 0,1 IU/kg LG toegediend wordt en waarbij enkel via het bloed een glucosebepaling gedaan wordt net voor en dertig minuten na toediening (Bertin et al., 2013).

### Gecombineerde glucose-insulinetest

Bij deze test wordt glucose (150 mg/kg LG) intraveneus toegediend, gevolgd door 0,1 IU/kg LG insuline IV. De insuline- en glucosespiegel wordt opgevolgd en bij gezonde dieren wordt initieel hyperglykemie opgemerkt, gevolgd door milde hypoglykemie en een normalisatie van het glucosegehalte na 45 minuten. Het insulinegehalte moet voor de start en op 75 minuten minder dan 20  $\mu\text{U/ml}$  zijn en minder dan

100  $\mu\text{U/ml}$  op 45 minuten (cut-off-waarden voor de Coat-A-Count RIA) (Eiler et al., 2005). Paarden met insuline-dysregulatie vertonen een hoger insulinegehalte en een vertraagde normalisatie van het glucosegehalte.

Bij beide IV-testen moeten de paarden uiteraard goed opgevolgd worden om klinische hypoglykemie te voorkomen. Hiervoor dient een glucose-infuus of een suikerrijke maaltijd binnen handbereik te zijn. Uitvasten van de dieren is niet nodig.

### Aandachtspunten bij de diagnostische testen

Zoals reeds hoger vermeld worden de resultaten van de insulinebepaling sterk beïnvloed door de gebruikte diagnostische methoden. De voorgestelde cut-off-waarden zijn specifiek voor de gebruikte analysemethode. Elk diagnostisch labo moet bijgevolg cut-off-waarden gebruiken die aangepast zijn aan de door hen gebruikte methode voor de bepaling van insuline.

Aangezien insuline-dysregulatie ook bij paarden met het syndroom van Cushing ("pituitary pars intermedia dysfunction" (PPID)) kan voorkomen en aangezien sommige paarden zowel EMS als PPID kunnen hebben, is een bijkomende analyse van ACTH bij oudere paarden met insuline-dysregulatie aangewezen.

In de praktijk is de basale bepaling van insuline vaak de eerste diagnostische test. Wanneer het resultaat in de schemerzone zit, in casu tussen 20 en 50  $\mu\text{U/ml}$  (Immulite 1000), is een bijkomende orale glucose- of suikerbelastingtest aangewezen. Indien ook het resultaat van die test niet eenduidig zou zijn, dan kunnen er intraveneuze testen uitgevoerd worden.

## MANAGEMENT VAN EMS-PAARDEN

### Rantsoenaanpassingen

Aangezien de meeste paarden met EMS een te hoge BCS hebben, is vermageren een belangrijke strategie bij de aanpak van EMS. De insuline-dysregulatie zal progressief verbeteren naarmate de paarden gewicht verliezen. De basisregels voor de rantsoenaanpassing bestaan uit het verwijderen van krachtvoeder en andere suikerrijke componenten (appels, wortelen, etc.) uit het rantsoen en het verstrekken van een gelimiteerde hoeveelheid ruwvoeder.

Als vuistregel voor de ruwvoederverstrekking wordt uitgegaan van hooi aan een hoeveelheid van 1,4 tot 1,7 % van het lichaamsgewicht. Voordroog is minder geschikt omdat het een hogere insulinerespons veroorzaakt dan hooi. Daarnaast wordt ook aangeraden om hooi te gebruiken met een laag gehalte aan niet-structurele suikers (NSC): een NSC-gehalte van minder dan 10% wordt in de literatuur vermeld. Om het gehalte aan NSC in het hooi te verlagen, kan het hooi gedurende twee tot drie uur geweekt worden

(Durham et al., 2019).

Weidebeloop wordt afgeraden, zeker in de eerste twee tot vier maanden van het vermageringsprotocol. Zelfs bij beperkte toegang tot de weide kunnen de paarden op korte tijd veel gras opnemen. Een paddock of zandpiste kan gebruikt worden om de dieren wat beweging te gunnen. Indien toch voor weidebeloop gekozen wordt, is het gebruik van een graasmasker aangewezen.

De bedoeling van de voederrestrictie is om een gewichtsverlies van 0,5 tot 1 % per week te bekomen. Een sterkere restrictie en een vlugger gewichtsverlies zijn om welzijnsredenen en om medische redenen niet aan te raden. Zo kan een zeer uitgesproken voederrestrictie bij pony's hyperlipemie uitlokken.

Als er onvoldoende gewichtsverlies optreedt, kan de ruwvoederopname nog verder verminderd worden tot een absoluut minimum van 1,15 % van het lichaamsgewicht.

Daarnaast is het ook belangrijk om sporenelementen, mineralen, vitaminen en eiwitten te supplementeren om een gebalanceerd rantsoen te bekomen.

### Lichaamsbeweging

Voor dieren die geen actieve hoefbevangenheid vertonen, kan meer lichaamsbeweging helpen om de dieren fit te houden en om bijkomend de insulinegevoeligheid te verbeteren. Het is gebleken dat een relatief intensief arbeidsschema nodig is om effecten te zien op het insulinemetabolisme (Mann et al., 2014). De huidige aanbeveling bestaat uit minstens vijf keer per week een trainingssessie van minstens dertig minuten in te lassen, waarbij de intensiteit kan gemeten worden aan de hand van de hartslag. Er wordt gemikt op een hartslag tussen 130 en 170 per minuut tijdens de trainingssessies (Durham et al., 2019). Paarden die een voorgeschiedenis van hoefbevangenheid hebben, worden het beste op een lager niveau en op zachte bodem getraind.

### Medicatie

Bij de meeste paarden met EMS volstaan rantsoenmaatregelen om de insuline-dysregulatie aan te pakken. Een medicamenteuze behandeling is geen vervangmiddel voor de rantsoenmaatregelen. De belangrijkste indicatie voor een bijkomende medicamenteuze aanpak is een onvoldoende resultaat van de rantsoenaanpassing of om een vlugger effect te bekomen bij dieren met een extreme insuline-dysregulatie.

Metformine-hydrochloride kan gebruikt worden aan een dosis van 15 tot 30 mg/kg per os twee tot drie keer per dag en dertig tot zestig minuten voor het voeder wordt aangeboden. Metformine vermindert de glucose-opname ter hoogte van de enterocyten en doet op die manier de insulinerespons na voederopname dalen (Rendle et al., 2013).

Levothyroxine kan gebruikt worden als hulp-

middel om voldoende gewicht te verliezen door het metabolisme te verhogen. Het is vooral aangewezen bij dieren die onvoldoende gewicht verliezen met de rantsoenbeperking. Als dosering wordt 0,05 tot 0,2 mg per kg per dag aangegeven (Frank et al., 2005). Levothyroxine kan langdurig toegediend worden, maar moet aan het einde van de behandeling geleidelijk afgebouwd worden.

Een aantal andere moleculen worden momenteel bestudeerd, waaronder medicatie voor diabetes (pioglitazone), glucosurie-inducerende medicatie (natrium-glucose co-transporter 2-inhibitoren) en moleculen die de glucose- en insulinerespons op suikers in de voeding verminderen ("sweet taste receptor"-inhibitoren). Momenteel is er nog onvoldoende informatie beschikbaar om deze medicatie in te zetten bij de behandeling van EMS (Durham et al., 2019).

### Opvolging en begeleiding van de maatregelen

Een maandelijks opvolging van de patiënt wordt, zeker in het begin van de behandeling, aangeraden. Tijdens deze bezoeken kan het gewichtsverlies beoordeeld worden en kan er een algemeen onderzoek van de patiënt gebeuren met speciale aandacht voor eventuele tekenen van hoefbevangenheid. Doorgaans verloopt het gewichtsverlies in de eerste weken vrij goed maar na drie tot vier maanden vermindert het gewichtsverlies doorgaans wegens een aanpassing, in casu een vermindering van het metabolisme in rust (Argo et al., 2012). Bijkomende voederrestricties of een intenser trainingsschema kunnen ingeschakeld worden indien de patiënt nog niet op zijn ideale gewicht is.

Bij de opvolgingsbezoeken kan het effect van de genomen maatregelen op de insuline-dysregulatie geëvalueerd worden met een orale glucose- of suikerbelastingtest of eenvoudigweg door middel van een insulinebepaling een tweetal uur na de eerste voederbeurt van de dag. De opvolging van de graad van insuline-dysregulatie is een bijkomende objectieve test om de rantsoenaanpassingen hetzij nog strikter toe te passen hetzij iets te milderen. De bloedafnames die hierbij gebeuren, kunnen ook gebruikt worden om eventuele hyperlipemie in een vroeg stadium te detecteren.

### LITERATUUR

Alford P, Geller S, Richardson B, Slater M, Honnas C, Foreman J, Robinson J, Messer M., Roberts M., Goble D., Hood D., Chaffin M. (2001). A multicenter, matched case-control study of risk factors for equine laminitis. *Preventive Veterinary Medicine* 49, 209-222.

Argo C.M., Curtis G.C., Grove-White D., Dugdale A.H., Barfoot C.F., Harris P.A. (2012). Weight loss resistance: a further consideration for the nutritional management of obese Equidae. *The Veterinary Journal* 194, 179-188.

Bamford N.J., Potter S.J., Harris P.A., Bailey S.R. (2014).

Breed differences in insulin sensitivity and insulinemic responses to oral glucose in horses and ponies of moderate body condition score. *Domestic Animal Endocrinology* 47, 4,101-107.

Bamford N.J., Potter S.J., Harris P.A., Bailey S.R. (2016). Effect of increased adiposity on insulin sensitivity and adipokine concentrations in horses and ponies fed a high fat diet, with or without a once daily high glycaemic meal. *Equine Veterinary Journal* 48, 3, 368-373.

Bertin F.R., Sojka-Kritchevsky J.E. (2013). Comparison of a 2-step insulinresponse test to conventional insulin-sensitivity testing in horses. *Domestic Animal Endocrinology* 44, 1, 19-25.

Bertin FR, Taylor SD, Bianco AW, Sojka-Kritchevsky JE. (2016). The effect of fasting duration on baseline blood glucose concentration, blood insulin concentration, glucose/insulin ratio, oral sugar test, and insulin response test results in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 30, 5, 1726-1731.

Brojer J., Lindase S., Hedenskog J., Alvarsson K., Nostell K. (2013). Repeatability of the combined glucose-insulin tolerance test and the effect of a stressor before testing in horses of 2 breeds. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27, 6, 1543-1550.

Carter R.A., Treiber K.H., Geor R.J., Douglass L., Harris P.A. (2009). Prediction of incipient pasture-associated laminitis from hyperinsulinaemia, hyperleptinaemia and generalised and localised obesity in a cohort of ponies. *Equine Veterinary Journal* 41, 2, 171-178.

Coffman J.R., Colles C.M. (1983). Insulin tolerance in laminitic ponies. *Canadian Journal of Comparative Medicine* 47, 3, 347-351

de Laat M.A., McGowan C.M., Sillence M.N., Pollitt C.C. (2010). Equine laminitis: induced by 48 h hyperinsulinaemia in Standardbred horses. *Equine Veterinary Journal* 42, 2, 129-135.

de Laat M.A., McGree J.M., Sillence M.N. (2016). Equine hyperinsulinemia: investigation of the enteroinsular axis during insulin dysregulation. *American Journal of Physiology- Endocrinology and Metabolism* 310, 1, E61-E72.

de Laat MA, van Haeften JJ, Sillence MN. (2016) The effect of oral and intravenous dextrose on C-peptide secretion in ponies. *Journal of Animal Science* 94, 2, 574-580

Durham A., Frank N., Mc Gowan C., Menzies-Gow N., Roelfsema E., Vervuert I., Feige K., Fey K. (2019). ECEIM consensus statement on equine metabolic syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, <https://doi.org/10.1111/jvim.15423>

Eiler H., Frank N., Andrews F.M., Oliver J.W., Fecteau K.A. (2005). Physiologic assessment of blood glucose homeostasis via combined intravenous glucose and insulin testing in horses. *American Journal of Veterinary Research* 66, 9, 1598-1604.

Elzinga S.E., Weese J.S., Adams A.A. (2016). Comparison of the fecal microbiota in horses with equine metabolic syndrome and metabolically normal controls fed a similar all-forage diet. *Journal of Equine Veterinary Science* 44, 9-16.

Equine Endocrinology Group (2018). *Recommendations for the diagnosis and treatment of Equine Metabolic Syndrome (EMS)*. <https://sites.tufts.edu/equineendgroup/>

Frank N., Sommardahl C.S., Eiler H., Webb L.L., Denhart J.W., Boston R.C. (2005). Effects of oral administration of levothyroxine sodium on concentrations of plasma



- lipids, concentration and composition of very-low-density lipoproteins, and glucose dynamics in healthy adult mares. *American Journal of Veterinary Research* 66, 6, 1032-1038
- Geor R. (2010). Current concepts on the pathophysiology of pasture-associated laminitis. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 26, 265-276.
- Johnson P. (2002). The equine metabolic syndrome Peripheral Cushing's syndrome. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 18, 271-293.
- Karikoski N.P., Horn I., McGowan T.W., McGowan C.M. (2011). The prevalence of endocrinopathic laminitis among horses presented for laminitis at a first-opinion/referral equine hospital. *Domestic Animal Endocrinology* 41, 3, 111-117.
- Karikoski N.P., McGowan C.M., Singer E.R., Asplin K.E., Tulamo R.M., Patterson-Kane J.C.. (2015). Pathology of natural cases of equine endocrinopathic laminitis associated with hyperinsulinemia. *Veterinary Pathology* 2, 5, 945-956.
- Kawasumi K, Yamamoto M, Koide M, Okada Y., Mori N., Yamamoto I., Arai T. (2015). Aging effect on plasma metabolites and hormones concentrations in riding horses. *Open Veterinary Journal* 5, 2, 154-157.
- Kronfeld D. (2003). Equine Syndrome X, the metabolic disease and Equine Grain-Associated Disorders: nomenclature and dietetics. *Journal of Equine Veterinary Science* 23, 12, 567- 569.
- Kronfeld DS, Staniar WB, Williams CA. (2001). Fat and fiber feeds avoid 'equine syndrome X.' In: *Proceedings American Academy Veterinary Nutritionists 2001*, 15-16.
- Lewis S.L., Holl H.M., Streeter C., Posbergh C., Schanbacher B.J., Place N.J., Mallicote M.F., Long M.T., Brooks S.A.. ( 2017). Genomewide association study reveals a risk locus for equine metabolic syndrome in the Arabian horse. *Journal of Animal Science* 95, 3, 1071-1079.
- Liburt N.R., Fugaro M.N., Wunderlich E.K., Zambito J.L., Horohov D.W., Betancourt A., Boston R.C., McKeever K.H., Geor R.J. (2011). The effect of exercise training on insulin sensitivity and fat and muscle tissue cytokine profiles of old and young standardbred mares. *Journal of Equine Veterinary Science* 31, 5, 237-238.
- Mann S., Beedie C., Balducci S., Zanuso S., Allgrove J., Bertiato F., Jimenez A. (2014). Changes in insulin sensitivity in response to different modalities of exercise: a review of the evidence. *Diabetes / Metabolism Research and Reviews* 30, 4, 257-268.
- McCue M., Geor R., Schulz N. (2015). Equine Metabolic Syndrome: a complex disease influenced by genetics and the environment. *Journal of Equine Veterinary Science* 35, 367-375.
- Menzies-Gow NJ, Harris PA, Elliott J. ( 2017). Prospective cohort study evaluating risk factors for the development of pasture-associated laminitis in the United Kingdom. *Equine Veterinary Journal* 49, 3, 300-306.
- Morgan R.A., McGowan T.W., McGowan C.M. (2014). Prevalence and risk factors for hyperinsulinaemia in ponies in Queensland, Australia. *Australian Veterinary Journal* 92, 4, 101-106.
- Muno J., Gallatin L., Geor R., Belknap J., Hinchcliff K. (2009). Prevalence and risk factors for hyperinsulinaemia in clinically normal horses in central Ohio. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23, 3, 721.
- Pleasant R.S., Suagee J.K., Thatcher C.D., Elvinger F., Geor R.J. (2013). Adiposity, plasma insulin, leptin, lipids, and oxidative stress in mature light breed horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27, 3, 576-582.
- Rapson J. L., Schott H. C., Nielsen B. D., McCutcheon L. J., Harris P. A., Geor R. J. (2018). Effects of age and diet on glucose and insulin dynamics in the horse. *Equine Veterinary Journal* 50, 5, 690-696.
- Rendle D.I., Rutledge F., Hughes K.J., Heller J., Durham A.E. ( 2013). Effects of metformin hydrochloride on blood glucose and insulin responses to oral dextrose in horses. *Equine Veterinary Journal* 45, 6, 751-754.
- Schuver A., Frank N., Chameroy K.A., Elliott S.B. ( 2014). Assessment of insulin and glucose dynamics by using an oral sugar test in horses. *Journal of Equine Veterinary Science* 34, 4, 465-470.
- Smith S., Harris P.A., Menzies-Gow N.J. ( 2016). Comparison of the in-feed glucose test and the oral sugar test. *Equine Veterinary Journal* 48, 2, 224-227.
- Toth F., Frank N., Martin-Jimenez T., Elliott S.B., Geor R.J., Boston R.C. (2010). Measurement of C-peptide concentrations and responses to somatostatin, glucose infusion, and insulin resistance in horses. *Equine Veterinary Journal* 42, 2, 149-155.
- Van Weyenberg S., Buyse J., Kalmar I.D., Swennen Q., Janssens G.P. (2013). Voluntary feed intake and leptin sensitivity in ad libitum fed obese ponies following a period of restricted feeding: a pilot study. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 97, 4, 624-631.
- World Health Organization (1999). *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications*. <http://www.who.int/iris/handle/10665/66040>