



Anne Julia Grob (Autor)

# Vergleich der glykämischen und insulinämischen Antwort von gesunden und insulin dysregulierten Pferden auf verschiedene Insulin-Response-Tests

Wissenschaftliche Reihe  
der Klinik für Pferde

Herausgegeben von  
Karsten Feige, Harald Sieme, Florian Geburek,  
Sabine Kästner, Bernhard Ohnesorge



Anne Julia Grob

Vergleich der glykämischen und insulinämischen  
Antwort von gesunden und insulin dysregulierten  
Pferden auf verschiedene Insulin-Response-Tests



STIFTUNG TIERÄRZTLICHE HOCHSCHULE HANNOVER

61



Cuvillier Verlag Göttingen  
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/9010>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,  
Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: [info@cuvillier.de](mailto:info@cuvillier.de), Website: <https://cuvillier.de>

## 1 Einleitung

Das Equine Metabolische Syndrom (EMS) ist eine der häufigsten Endokrinopathien des Pferdes (Frank und Tadros, 2014). Es handelt sich dabei um Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hufrehe, die mit einer Vielzahl von klinischen und labordiagnostischen Abnormalitäten einhergehen (Durham et al., 2019). Sowohl die Häufigkeit und der Schweregrad als auch die oft vorsichtige bis schlechte Prognose der Hufrehe, untermauern die Notwendigkeit einer rechtzeitigen Erkennung prädisponierter Tiere und der frühzeitigen Diagnose der zugrundeliegenden endokrinologischen Erkrankung (Pollitt, 2004).

Die Insulindysregulation (ID) ist der zentrale Aspekt des EMS und fasst verschiedene Störungen des Glukose- und Insulinstoffwechsels zusammen (Durham et al., 2019; Frank et al., 2010a; Frank und Tadros, 2014). Zu diesen Störungen gehören eine basale oder pathologisch hohe postprandiale Hyperinsulinämie (HI), eine Glukoseintoleranz, also eine verlängerte Hyperglykämie nach Aufnahme von Kohlenhydraten sowie eine periphere Insulinresistenz (IR) (Frank und Tadros, 2014). Zur Diagnose einer ID können verschiedene Methoden angewendet werden (Durham et al., 2019). Sowohl die Vielfalt der Möglichkeiten als auch der Mangel an allgemeingültigen Referenzwerten erschweren oft eine sichere Diagnose. Eine ID kann beim Pferd auch unabhängig von einer IR auftreten, was zunehmende Anforderungen an eine differenzierte und genaue Diagnostik stellt (de Laat et al., 2015b).

Der 2-Step-Insulin-Response-Test (IRT) ist ein intravenöses Stimulationsverfahren, welches eine isolierte Betrachtung der Ansprechbarkeit des insulinsensitiven Gewebes erlaubt und somit die Feststellung einer IR ermöglicht. Die Verabreichung von 0,1 IE/kg Körpergewicht Norminsulin, wie z. B. rekombinantem Humaninsulin (RHI), soll hierbei innerhalb von 30 Minuten eine 50%ige Reduktion der anfänglichen Blutglukosekonzentration (BGK) bewirken (Bertin und Sojka-Kritchevsky, 2013). Zurzeit gibt es in Deutschland kein für die Veterinärmedizin zugelassenes Norminsulin. Veterinärmedizinisch zugelassene Insulinpräparate enthalten intermediäre Verzögerungsinsuline, wie porcines Zinkinsulin (PZI). PZI wurde bereits zur Durchführung intravenöser Diagnostikverfahren angewendet, scheint jedoch bei der intravenösen Anwendung eine geringfügig andere Pharmakodynamik und

Pharmakokinetik verglichen mit der des Norminsulins zu haben (Frers et al., 2023; Warnken et al., 2018a).

Im Rahmen eines IRTs, bei welchem die Reduktion der Glukosekonzentration 30 Minuten nach Insulinapplikation der entscheidende diagnostische Wert ist, um eine IR zu diagnostizieren, aber auch bei der Behandlung, Überwachung und prognostischen Einschätzung von equinen Intensivpatienten ist die konsequente Überwachung der Blutglukosekonzentration ein wichtiger Parameter (Bertin und Sojka-Kritchevsky, 2013; Hollis et al., 2007; Hollis et al., 2008b). Neben der Glukosebestimmung in einem Labor gibt es eine Vielzahl von Alternativen, welche in der Humanmedizin standardmäßig bei der Behandlung und dem Langzeitmanagement von Diabetes mellitus Anwendung finden. Hierzu zählen Point-of-Care Glukometer (POC), mit welchen die BGK bestimmt werden kann. Daneben gibt es kontinuierliche Glukosemesssysteme (KGMS), die die Messung der Glukosekonzentration in der interstitiellen Flüssigkeit ermöglichen und somit keine Blutentnahme erfordern. Diese Systeme erlauben neben einer direkten, patientennahen Grundlage für klinische Entscheidungen und Diagnosen ein frequentes Monitoring und können darüber hinaus, im Vergleich zu konventionellen Labormethoden, eine Kosten- und Zeitersparnis ermöglichen (Tang et al., 2001; Yuoh et al., 2001).

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Insulin- und Glukosedynamik während eines 2-Step-IRTs, der mit verschiedenen Insulinpräparaten durchgeführt wird, zu vergleichen. Außerdem soll der Cut-off Wert für den Nachweis einer Insulinresistenz bei Pferden überprüft und gegebenenfalls angepasst werden.

Im Zuge der induzierten Schwankungen der Glukosekonzentration, ausgelöst durch orale und intravenöse dynamische Testverfahren, soll außerdem die Praktikabilität eines KGMS und eines POC bei Pferden getestet und die Genauigkeit anhand verschiedener Methoden zur Validierung von Glukosemesssystemen überprüft werden.

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Das Equine Metabolische Syndrom

#### 2.1.1 Definition, Symptomatik, Ätiologie und Therapie

Das Equine Metabolische Syndrom ist, neben der Dysfunktion der Pars Intermedia der Hypophyse (Pituitary Pars Intermedia Dysfunction (PPID)), die häufigste Endokrinopathie des Pferdes (Frank und Tadros, 2014). Der Begriff wird erstmals 2002 in die Veterinärmedizin eingeführt (Johnson, 2002), um Beobachtungen, wie spät einsetzende Fettleibigkeit, Glukoseintoleranz, Insulinsensitivität und schleichend beginnende Hufrehe zusammen zu fassen. Angelehnt ist dieser Begriff an das in der Humanmedizin bekannte Metabolische Syndrom.

Im Jahr 2010 wird das EMS vom American College of Veterinary Internal Medicine detaillierter definiert, sowie klinische Merkmale, diagnostische Ansätze und Managementoptionen beschrieben (Frank et al., 2010a). In einem Consensus Statement des European College of Equine Internal Medicine wird der Begriff 2019 neu definiert und neuere wissenschaftliche Erkenntnisse zur Diagnose und Behandlung des EMS bei Pferden zusammengefasst und bewertet (Durham et al., 2019). Nach dieser Definition handelt es sich um Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hufrehe, die mit einer Vielzahl von klinischen und labordiagnostischen Abnormalitäten einhergeht (Durham et al., 2019).

Neben der im Vordergrund stehenden Hufrehe kann das EMS auch zu der Entwicklung weiterer Probleme führen. Von einem EMS betroffene Pferde neigen eher zu Stoffwechselentgleisungen im Sinne einer Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie oder Hyperlipämie, assoziiert mit schweren Allgemeinerkrankungen, welche eine intensivmedizinische Betreuung erfordern. Ödeme des Präputiums oder der Milchdrüse und Lipome des Mesenteriums können ebenso auftreten wie Störungen der Fertilität und eine inadäquate Laktation (Durham et al., 2019). Bisher kann nicht abschließend geklärt werden ob diese Probleme tatsächlich als Folge eines EMS angesehen werden können oder eher davon auszugehen ist, dass sie Adipositas-assoziiert sind (Durham et al., 2019).

Ein reichhaltiges Futterangebot bzw. eine kohlenhydratreiche, konzentrierte Fütterung, die in einem Missverhältnis zu der erbrachten körperlichen Leistung des Pferdes steht, scheinen maßgeblich zu der Entwicklung dieser Erkrankung beizutragen (McCutcheon et al., 2002; Powell et al., 2002; Stewart-Hunt et al., 2006). Dies hängt sowohl mit dem positiven Einfluss von körperlicher Aktivität auf die Insulinregulation zusammen als auch mit dem aktivitätsbedingten erhöhten Energieverbrauch und einem somit geringeren Risiko für Adipositas (Liburt et al., 2011; Liburt et al., 2012).

Gerade unter Betrachtung dieses Gesichtspunktes ist es nicht verwunderlich, dass vor allem jene Rassen prädisponiert zu sein scheinen, die im Vergleich zu anderen Rassen größtenteils weniger gearbeitet werden. So scheinen Shetlandponys, Miniaturpferde und Esel häufiger betroffen zu sein als andere Rassen, obwohl bisher keine Evidenz einer hereditären Komponente festgestellt werden konnte (Durham et al., 2019). Neuere Studien deuten jedoch darauf hin, dass es potenzielle Risikoallele gibt, die neben Gen-zu-Gen-, Gen-zu-Umwelt-Interaktionen und umweltbedingten Risikofaktoren zu der Ausprägung des EMS-Phänotyps führen können (McCue et al., 2015; Norton und McCue, 2020; Treiber et al., 2006). Das Geschlecht scheint, im Gegensatz zum Alter keinen Einfluss zu haben (Cartmill et al., 2006; Hart et al., 2016). Ältere Pferde sind aufgrund einer höheren Insulinkonzentration (Morgan et al., 2014; Wray et al., 2013) und einer geringeren Konzentration an zirkulierendem Adiponektin (Kawasumi et al., 2015) anfälliger für die Entwicklung einer Insulindysregulation.

Eine kausale Behandlung steht nicht zur Verfügung, sodass neben der symptomatischen Therapie der Folgeerkrankung, vor allem die Prophylaxe in Form eines ausgeglichenen Fütterungsmanagements und einer regelmäßigen und fütterungsangepassten Bewegung im Vordergrund steht (Durham et al., 2019).

### **2.1.2 Insulindysregulation (ID) und Insulinresistenz (IR)**

Insulin ist das wichtigste anabol wirkende Hormon des Wirbeltierkörpers. Es reguliert Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsel (Burks und White, 2001). Stimuliert durch einen erhöhten Plasma-Glukosespiegel wird Insulin in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas synthetisiert und in die Blutbahn ausgeschüttet (Möstl, 2010). Die peripher zirkulierenden Insulinmoleküle wirken an Rezeptoren des insulin sensitiven Gewebes. In der Leber bewirkt Insulin eine Suppression der Glukoneogenese und in verschiedenen Fettgeweben eine Unterdrückung der Lipolyse (Stangassinger, 2010).

Außerdem ist es als einziges Hormon dazu in der Lage den Plasma-Glukosespiegel zu senken, indem es die Aufnahme von Glukose vor allem in Zellen des Muskelgewebes ermöglicht (Petersen und Shulman, 2018).

Die ID ist das Schlüsselmerkmal eines EMS (Durham et al., 2019; Frank et al., 2010b; Frank und Tadros, 2014). Hierbei handelt es sich um eine Störung des Glukose- und Insulinstoffwechsels, deren verschiedene Aspekte in einem komplexen Zusammenhang stehen. Eine basale und postprandiale Hyperinsulinämie (HI) und Glukoseintoleranz, also eine verlängerte Hyperglykämie nach Aufnahme von Kohlenhydraten, treten neben einer mitunter vorliegenden peripheren IR auf (Frank und Tadros, 2014).

Eine periphere IR liegt dann vor, wenn der biologische Effekt normaler Insulinkonzentrationen an insulinsensitivem Gewebe geringer ist, als anhand der üblichen biologischen Antwort zu erwarten wäre (Cefalu, 2001). Unterschieden werden kann zwischen einer verringerten Empfindlichkeit des insulinsensitiven Gewebes an sich, oder einer Abnahme der maximalen Reaktion auf das Hormon. Auch Kombinationen aus einer verringerten Empfindlichkeit und verminderten Reaktionsfähigkeit können vorkommen (Kahn, 1978).

Beim Pferd scheinen Rasseunterschiede bezüglich der Insulinsensitivität zu bestehen. So kann in einer Studie nachgewiesen werden, dass die Insulinsensitivität von Andalusiern im Vergleich zu Trabern geringer ist (Bamford et al., 2014).

Eine pathologische periphere Insulinresistenz hat verschiedene mehr oder weniger schwerwiegende Auswirkungen auf den Stoffwechsel des betroffenen Individuums. Zum einen führt eine verminderte Suppression der Lipolyse zu einer vermehrten hydrolytischen Spaltung von Neutralfetten im Fettgewebe und somit zu einer Hypertriglyceridämie, wodurch die Synthese von very-low-density-Lipoproteinen in der Leber gesteigert wird (Durham et al., 2019).

Eine weitere Konsequenz der Insulinresistenz ist eine Hyperglykämie, die zum einen durch eine verminderte insulinabhängige Glukoseaufnahme in die Zellen zustande kommt. Die vermehrte Glukoneogenese der Leber, bedingt durch eine verminderte insulinbedingte Suppression ebendieser forciert diesen Zustand. Stimuliert durch die anhaltende Hyperglykämie schütten die  $\beta$ -Zellen des Pankreas vermehrt Insulin in die periphere Zirkulation aus. Folge dessen ist eine basale oder postprandiale HI (Durham et al., 2019).

Ein Erliegen der Insulinsynthese in Folge einer Adipositas und Insulinresistenz, wie sie bei Menschen und Carnivoren im Sinne eines Diabetes mellitus Typ II zu beobachten ist, konnte beim Pferd bis auf wenig beschriebene Ausnahmen nicht nachgewiesen werden (Durham et al., 2009; Johnson et al., 2005; Johnson et al., 2012). Im Gegensatz zum Diabetes mellitus Typ II, der in der Humanmedizin etwa 90 % der Diabetes-Fälle ausmacht (Chatterjee et al., 2017; Shanik et al., 2008), ist beim Pferd in den meisten Fällen von einer kompensierten Insulinresistenz auszugehen, wobei das Pankreas mit vermehrter Insulinsekretion auf die Insulinresistenz reagiert (Morgan et al., 2015).

Eine periphere IR wird lange als wichtiger Faktor für die Entstehung einer endokrinopathischen Hufrehe angesehen (Frank et al., 2006; Morgan et al., 2015; Tadros und Frank, 2013). Es gibt inzwischen jedoch Hinweise darauf, dass die hepatische Insulin-Clearance bei Pferden, die an einer ID leiden im Vergleich zu den physiologischen 70 % des Insulins, die bei initialer Portalvenenpassage eliminiert werden, herabgesetzt ist (Tóth et al., 2010).

So ist es denkbar, dass die basale und postprandiale Hyperinsulinämie aus einer Kombination von vermehrter Insulinsekretion durch die  $\beta$ -Zellen des Pankreas und einer verminderten hepatischen Insulin-Clearance resultiert (de Laat et al., 2016).

Diese HI ist ein essenzieller Faktor für die Entstehung einer Hufrehe (Asplin et al., 2007; de Laat et al., 2015a; de Laat et al., 2010). Aus diesem Grund scheint es nicht verwunderlich, dass IR und HI neben dem EMS auch als wichtiges Merkmal einer PPID auftreten können, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Hufrehe einhergeht. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass sich der Pathomechanismus der HI zwischen einem EMS und einer PPID unterscheidet. Die HI scheint bei Pferden mit einer PPID in einem größeren Maße Konsequenz der IR zu sein als bei Pferden mit einem EMS (Johnson et al., 2004).

Bei von einem EMS betroffenen Pferden lässt sich das Ausmaß der HI oft nicht ausschließlich mit einer zugrundeliegenden IR und Kompensation ebendieser begründen. Da eine ID auch unabhängig von einer IR auftreten kann, liegt es nahe, dass weitere Faktoren existieren, die zur Entstehung einer HI beitragen (de Laat et al., 2015b; Jacob et al., 2018).

In einigen Studien kann eine stärkere insulinämische Antwort auf die orale Zufuhr glykämisch wirkender Kohlenhydrate im Vergleich zu intravenöser Stimulation ausgelöst werden. Dies spricht für das Vorliegen einer entero-pankreatischen Achse

bei Equiden und somit für eine maßgebliche Beteiligung des Gastrointestinaltraktes an der Entstehung eines EMS (de Graaf-Roelfsema, 2014; de Laat et al., 2018; de Laat et al., 2015b; Dühlmeier et al., 2001). Bestandteil dieser entero-pankreatischen Achse sind unter anderem Inkretine, die in Zellen der intestinalen Mukosa gebildet werden und die Insulinsynthese in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas stimulieren (Deacon und Ahrén, 2011). Beim Pferd sind bislang drei Inkretine bekannt, welche an der Entstehung einer ID beteiligt sein könnten. Pferde mit einer ID haben eine stärkere Antwort des glukoseabhängigen insulinotropen Peptids (GIP) und des Glucagon-like Peptids 1 (GLP-1) auf orale Gabe von Kohlenhydraten, verglichen mit gesunden Pferden (de Laat et al., 2015b; Dühlmeier et al., 2001). Außerdem ist der basale Spiegel des Glucagon-like Peptids 2 (GLP-2) bei ID-Pferden höher im Vergleich zu gesunden Pferden (de Laat et al., 2018). Der Einfluss einer kohlenhydratreichen und Weidegras dominierten Fütterung auf diese Prozesse kann bislang jedoch nicht bewiesen werden (Chameroy et al., 2016; Fitzgerald et al., 2019b).

In einigen Studien kann außerdem ein abweichendes intestinales Mikrobiom adipöser und ID-Pferde im Vergleich zu normalgewichtigen Pferden festgestellt werden, sodass auch hier eine Einflussnahme auf die Entwicklung einer ID möglich ist (Elzinga et al., 2016; Fitzgerald et al., 2020; Morrison et al., 2018).

Neben endokrinologischen Erkrankungen kann eine ID auch im Rahmen einer Sepsis, Trächtigkeit oder als Folge von Stress auftreten (Barsnick et al., 2011; Fowden et al., 1984; George et al., 2011; Watson et al., 1993).

### **2.1.3 Fettleibigkeit**

Fettleibigkeit kann bei vielen betroffenen Pferden beobachtet werden und repräsentiert somit einen zentralen klinischen Aspekt eines EMS (Geor et al., 2013a; Hoffman et al., 2003; Treiber et al., 2006), welcher zu einer Exazerbation der vorhandenen ID führen kann (McCue et al., 2015; Selim et al., 2015).

Diese kann sich zum einen in Form einer generalisierten Adipositas manifestieren. In der Humanmedizin wird Fettleibigkeit als pathologischer Zustand, der mit einer übermäßigen Fettablagerung im Vergleich zu den erwarteten Werten für eine bestimmte Statur, ein bestimmtes Geschlecht und ein bestimmtes Alter einhergeht (Marti et al., 2001), oder sogar als eigenständige Erkrankung definiert (Conway und Rene, 2004). Beim Pferd wird die Fettleibigkeit als eine vermehrte Fettablagerung, die



mit negativen Auswirkungen auf die Gesundheit des Individuums einhergeht, definiert (Carter et al., 2009b).

Zum anderen ist auch die Manifestation als eine regionale Adipositas möglich, wobei eine exzessive Fetteinlagerung, beispielsweise an Mähnenkamm, Schweifansatz, Schulterregion Präputium oder Milchdrüse beobachtet werden kann (Carter et al., 2009b; Geor et al., 2013c). Außerdem können die Pferde auch eine generelle Veranlagung zur Gewichtszunahme oder eine Unempfindlichkeit für Gewichtsabnahme zeigen (Argo et al., 2012). Es ist zu beachten, dass ein EMS zwar typischerweise mit Fettleibigkeit assoziiert ist, Ausnahmen mit einem normalgewichtigen Phänotyp kommen jedoch vor (Bailey et al., 2008).

Epidemiologische Daten aus Nordamerika, dem Vereinigten Königreich und Europa zeigen eine Prävalenz der Fettleibigkeit bei Pferden zwischen 5 % und 51 % je nach untersuchter Region, wobei die Prävalenz im Vereinigten Königreich und Nordamerika am höchsten zu sein scheint. Shetlandponys, einheimische britische und walisische Rassen, Rocky Mountain Horses, Quarter Horses, Warmblüter und Kreuzungen scheinen häufiger von Fettleibigkeit betroffen zu sein als andere Rassen wie zum Beispiel Vollblüter (Giles et al., 2014; Harker et al., 2011; Jensen et al., 2016; Kosolofski et al., 2017; Potter et al., 2016; Robin et al., 2015; Stephenson et al., 2011; Thatcher et al., 2012; Wyse et al., 2008).

Adipöse Pferde neigen zu einer Dysregulation des Fettstoffwechsels, welche zu einer Imbalance der Adipokine Leptin und Adiponektin, sowie zu einer Veränderung von Entzündungsmediatoren führt (Radin et al., 2009). Das Adipokin Adiponektin verhält sich umgekehrt proportional zum Grad der Adipositas (Maury und Brichard, 2010). Fettleibige Pferde können also zum einen eine Hypoadiponektinämie entwickeln (Kawasumi et al., 2015; Meier et al., 2020). Adiponektin wird ausschließlich von Adipozyten hergestellt, verbessert die Insulinsensitivität und wirkt antiinflammatorisch (Whitehead et al., 2006). Verringerte Adiponektinkonzentrationen können im Zusammenhang mit geringgradig erhöhten Gehalten an Serum-Amyloid-A und der Entwicklung einer ID bei mit einer konzentratereichen Ration gefütterten Pferden festgestellt werden (Bamford et al., 2016).

Das Adipokin Leptin ist ein wichtiger Botenstoff des Fettgewebes, welcher über Appetitsuppression und erhöhten Energieverbrauch die Körperkonstitution regulieren soll (Van Weyenberg et al., 2013). Bei Pferden mit einer Hyperleptinämie (Carter et al., 2009b; Cartmill et al., 2003) übersteigt die Leptinkonzentration aufgrund einer

Leptinresistenz jenes Maß, welches anhand des Grad der Fettleibigkeit zu erwarten wäre und kann somit zu einer möglichen Progression der Fettleibigkeit beitragen (Kearns et al., 2006; Van Weyenberg et al., 2013). Erhöhte Leptinkonzentrationen korrelieren bei Ponys mit einer HI (Morgan et al., 2014). Leptin verhält sich proportional zum Grad der Adipositas (Kearns et al., 2006).

Adipositas kann *per se* zu einer systemischen Entzündungsreaktion führen (Boutens und Stienstra, 2016). Darüber hinaus ist vermehrt oder verändert vorhandenes perirenales und retroperitoneales Fettgewebe in der Lage zu einer systemischen ID zu führen. Insulindysregulierte Pferde zeigen im Vergleich zu gesunden Pferden eine ausgeprägte Adipozytenhypertrophie und eine erhöhte Expression von Adipokinen und entzündlichen Zytokinen in perirenalem und retroperitonealem Fettgewebe (Reynolds et al., 2019).

Neben Fettleibigkeit können eine erhöhte Herzfrequenz, erhöhter Blutdruck und eine erhöhte Masse des Herzens als klinische Auffälligkeiten mit einem EMS vergesellschaftet sein (Bailey et al., 2008; Heliczner et al., 2017).

#### **2.1.4 Endokrinopathische Hufrehe**

Hufrehe ist eine schwerwiegende, schmerzhaft und zum Teil lebensbedrohliche Erkrankung der distalen Gliedmaße des Pferdes. Es handelt sich um eine Entzündung der Huflederhaut, die eine dermoepidermale Separation zwischen der Hufkapsel und der dem Hufbein aufliegenden Lederhaut und damit eine Insuffizienz dieses Haltapparates zur Folge hat (Pollitt, 2004).

Die Prävalenz der Hufrehe variiert stark je nach betrachteter Pferdepopulation und beträgt zwischen 1,5 % und 34 % (Wylie et al., 2011). Begleitende Endokrinopathien können bei etwa 89 % der von Hufrehe betroffenen Pferde festgestellt werden (Karikoski et al., 2011). Diese Pferde mit endokrinopathischer Hufrehe leiden üblicherweise unter wiederkehrenden Hufreheschüben (Menzies-Gow, 2012). Neben Pferden mit EMS entwickeln auch circa 30 % der von einer PPID betroffenen Pferde eine Hufrehe (Johnson et al., 2004).

Als auslösende Faktoren gelten verschiedene Aspekte der ID, primär jedoch die HI (Carter et al., 2009b; Karikoski et al., 2015; Menzies-Gow et al., 2017; Treiber et al., 2006; Walsh et al., 2009). So kann durch Infusion von Insulin über 48–72 Stunden eine klinische Hufrehe bei euglykämischen Ponys (Asplin et al., 2007) und Pferden (de Laet

et al., 2010) ausgelöst werden. Auch eine endogene HI, ausgelöst durch eine Glukoseinfusion über 48 Stunden, kann Läsionen im Sinne einer Hufrehe auslösen (de Laet et al., 2012c). Die Tatsache, dass in diesem Fall jedoch keine klinisch manifeste Hufrehe festgestellt werden kann, weist darauf hin, dass sowohl das Ausmaß als auch die Dauer der HI auf die Entstehung einer Hufrehe Einfluss nehmen. So kann durch die Fütterung nicht strukturierter Kohlenhydrate zwar eine endogene HI, nicht jedoch eine Hufrehe ausgelöst werden (Meier et al., 2018).

Histologische Veränderungen finden sich vor allem an den sekundären epidermalen Lamellen. In der Frühphase kommt es zu einer Dehnung der epithelialen Zellen der Lamellen, vermehrter Apoptose und einem veränderten Proliferationszyklus der Zellen. Dies führt sowohl zu einer Formveränderung der Lamellen im Sinne einer Verlängerung und Verjüngung der Spitzen als auch zu einer Winkelveränderung der sekundären zur Primärlamelle. Außerdem kann eine Fusion der Lamellen, Hyperplasie und Einlagerung von keratinhaltigem Debris beobachtet werden (de Laet et al., 2013a; Karikoski et al., 2015; Karikoski et al., 2014; Patterson-Kane et al., 2018). Im Gegensatz zu histologischen Veränderung bei Sepsis assoziierter Hufrehe können keine proinflammatorischen Zytokine oder eine Infiltration mit Leukozyten nachgewiesen werden, was auf einen anderen Pathomechanismus bei der Entstehung der Erkrankung hindeutet (Burns et al., 2015).

Wie genau eine HI zu einer Hufrehe führt ist noch nicht gänzlich geklärt. Nachdem einige Ansätze, wie ein Glukosemangel (Asplin et al., 2011), Glukosetoxizität (de Laet et al., 2012a), Hochregulierung der Matrix-Metalloproteasen (de Laet et al., 2011) und Hyperthermie durch vermehrten Blutfluss (de Laet et al., 2012b) eher in den Hintergrund gerückt sind, geht man von einem vaskulären Mechanismus aus. Hierbei wird eine vasokonstriktionsbedingte Minderperfusion vermutet die durch eine endotheliale Dysfunktion in Folge einer veränderten intrazellulären Insulinsignalisierung hervorgerufen wird. Beim gesunden Individuum führt Insulin über die Aktivierung des intrazellulären metabolischen Pfads zu einer Stickstoffmonoxid mediierten Vasodilatation und Translokation des Glukosetransporters-Typ 4 (Kim et al., 2006). Bei Pferden mit einer ID scheint dieser metabolische Pfad durch die IR blockiert zu sein, sodass es alternativ zu einer Aktivierung des intrazellulären mitogenen Pfads kommt. Dieser führt zu einer Endothelin-1 vermittelten Vasokonstriktion, Hochregulierung der Adhäsionsmoleküle und Mitogenese (Burns et al., 2013; de Laet et al., 2013b). So kann in Studien sowohl die kontraktile Antwort von