



Sveriges lantbruksuniversitet  
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin  
och husdjursvetenskap**  
Institutionen för biomedicin och veterinär  
folkhälsvetenskap

# Den obesa fettvävnadens roll vid inflammation

med ekvint metabolt syndrom som modellsjukdom



*Cecilia Kellerman*

*Uppsala  
2016*

*Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen*

*Delnummer i serien: 2016:47*



# **Den obesa fettvävnadens roll vid inflammation med ekvint metabolt syndrom som modellsjukdom**

## **Obese adipose tissue in inflammation with equine metabolic syndrome as a model of disease**

*Cecilia Kellerman*

**Handledare:** Karin Vargmar, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Examinator:** Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Nivå och fördjupning:** grund nivå, G2E

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program:** Veterinärprogrammet

**Utgivningsort:** Uppsala

**Utgivningsår:** 2016

**Serienamn:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

**Delnummer i serie:** 2016:47

**Elektronisk publicering:** <http://stud.epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** fetma, fettvävnad, adipokiner, insulinresistens, metabolt syndrom, fång

**Key words:** obesity, adipose tissue, adipokines, insulin resistance, metabolic syndrome, laminitis

**Sveriges lantbruksuniversitet**  
**Swedish University of Agricultural Sciences**

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap



## Sammanfattning

Övervikt och fetma påverkar livskvaliteten negativt. Förutom det uppenbara att en tyngre kropp utsätter skelett och leder för större påfrestningar och gör det svårare att röra på sig så är forskarvärlden sedan några decennier tillbaka eniga om att fettvävnaden fungerar som ett endokrint organ som påverkar hela kroppen. I denna litteraturstudie redogörs för hur fettvävnaden fungerar normalt och vad som händer med fettvävnaden hos en individ som lider av fetma. Uppsatsen är inriktad på fetma hos häst och konsekvenser av det.

Fettvävnad utsöndrar hormoner, så kallade adipokiner. Leptin är ett exempel på ett sådant hormon. Det reglerar vikten genom att påverka aptiten. När det finns gott om energireserver i form av vit fettvävnad signalerar ökade nivåer av leptin till aptitcentrum i hypotalamus att minska aptiten och på så vis reglera mängden fettvävnad i kroppen. Resistens mot leptin skulle därför kunna vara en av orsakerna till att fetma utvecklas.

Vid fetmatillstånd induceras produktion och utsöndring av adipocytokiner från fettvävnaden. Adipocytokiner är proinflammatoriska ämnen som sätter igång en lågradig men kronisk inflammation. Det finns många teorier till varför inflammation uppstår i fettvävnaden. De som behandlas i denna uppsats är syrebrist i expanderande fettvävnad, en mer proinflammatorisk makrofagprofil i fettvävnaden, rubbad tarmflora som konsekvens av fettrik föda under längre tid och som leder till att lipopolysackarider (LPS) från bakterierna kan binda in till toll-like-receptor (TLR)4 och trigga ett immunsvär.

Vid fetma innehåller fettvävnaden ett ökat antal makrofager som i sin tur driver på inflammationen genom att utsöndra proinflammatoriska cytokiner. Två av dessa cytokiner är tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) och interleukin (IL)-6 som båda i studier har visat sig kunna orsaka insulinresistens.

Insulinresistens är en av de ingående komponenterna i metabola syndromet hos häst och människa. Metabola syndromet hos människa och ekvint metabolt syndrom hos häst är tillstånd som kännetecknas av bl.a. övervikt eller fetma, insulinresistens och förhöjd risk att drabbas av vissa sjukdomar såsom hjärt- och kärlsjukdomar och diabetes mellitus typ 2 hos människa och fång hos häst. Insulinresistens leder till hyperinsulinemi och det i sin tur har visat sig kunna orsaka fång hos hästar.

Av uppsatsen framgår risker med fetma, varför det är farligt för, i detta fall, hästar att vara feta men också att tillståndet kan förbättras genom viktreducering vilket förhoppningsvis motiverar hästägare att sköta sina hästar på ett sätt som förhindrar hästarna att bli feta och ser till att de hästar som redan lider av fetma genomgår en viktminskning.

Nyckelord: fetma, fettvävnad, adipokiner, insulinresistens, metabolt syndrom, fång

## Summary

Obesity leads to reduced quality of life. Besides the fact that increased bodyweight makes exercise harder and leads to increased load on the skeleton and joints, the scientists are since a few decades convinced that adipose tissue is an endocrine organ that affects the whole body. This literature study explains the function of normal adipose tissue compared to obese adipose tissue. It focuses on obesity among horses and its consequences.

Adipose tissue releases hormones called adipokines. One example is leptin. Leptin regulates bodyweight by moderating the appetite. When there is an excess of white adipose tissue increased levels of leptin signals to the hypothalamus to decrease appetite and in this way regulate the mass of adipose tissue in the body. Leptin resistance could therefore be a causative factor to the development of obesity.

Obese adipose tissue also secretes adipocytokines that are proinflammatory molecules which create a state of chronic low-grade inflammation. There are various theories to explain why this inflammation occurs. The theories explained in this literature study are ischemia in expanding adipose tissue, a macrophage profile that lean towards a more proinflammatory state in obese adipose tissue and metabolic endotoxemia due to modified intestinal microbiota caused by high-fat diet. The microbiota now contains a higher proportion of gram negative bacteria that release lipopolysaccharides (LPS) from their outer membrane when they die. LPS from the intestinal microbiota binds to toll-like-receptor (TLR)4 and trigger an immune response.

Obese adipose tissue consists of an increased number of macrophages which in turn drives the inflammation forward by secreting proinflammatory cytokines. Two of these cytokines are tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and interleukin (IL)-6 that both have been proven to cause insulin resistance.

Insulin resistance is one of the symptoms seen in the metabolic syndrome among horses and humans. The metabolic syndrome in humans and the equine metabolic syndrome in horses are states that are characterized by overweight or obesity, insulin resistance and increased risk to develop certain diseases like cardio-vascular disease and diabetes mellitus type 2 among humans and laminitis in horses. Insulin resistance leads to hyperinsulinemia and that in turn has been proven to be able to cause laminitis in horses.

The study brings up the risks with obesity, why it's dangerous for, in this case, horses to be obese but also that the condition improves by reducing weight which should motivate horse owners to avoid their horses to gain too much weight and to reduce weight on already obese horses.

Keywords: obesity, adipose tissue, adipokines, insulin resistance, metabolic syndrome, laminitis

# Innehållsförteckning

<b>1</b>	<b>Inledning</b>	<b>5</b>
1.1	Material och metoder	5
<b>2</b>	<b>Litteraturöversikt</b>	<b>6</b>
2.1	Vad är fetma?	6
2.2	Fettvävnad – ett endokrint organ	6
2.3	Varför uppstår inflammation vid fetma?	8
2.3.1	Syrebrist	8
2.3.2	Förändrad bakterieflora	8
2.3.3	Förändrad makrofagprofil i fettvävnaden	9
2.4	Insulinresistens	9
2.4.1	Adiponektin	9
2.4.2	TNF- $\alpha$	9
2.4.3	Resistin	10
2.4.4	Fetma, inflammation och insulinresistens hos hästar	10
2.5	Ekvint metabolt syndrom (EMS) vs metabolt syndrom hos människa	11
2.6	Hur kan EMS orsaka fång – laminit	12
<b>3</b>	<b>Diskussion</b>	<b>14</b>
	<b>Litteraturförteckning</b>	<b>16</b>





# 1 Inledning

När fetma började bli allt vanligare bland människor startades ett flertal forskningsprojekt för att hitta ett botemedel. Forskning har inriktats på att förstå hur fettvävnad fungerar och hur den påverkar övriga funktioner i kroppen. Från att endast ha betraktats som en energilagrande depå i kroppen anses fettvävnad numera fungera som ett endokrint organ och som drivande i olika inflammationsprocesser (Zhang *et al.*, 1995).

Syftet med denna litteraturstudie är att redogöra för hur fettvävnaden fungerar vid fetma, ett tillstånd som tyvärr blir allt vanligare både hos människor och våra husdjur. Vilka risker medför fetma? Varför är det farligt att vara fet? Uppsatsen redogör för teorier om hur fettvävnaden inducerar inflammation vid fetma och hur det påverkar resten av kroppen och konsekvenser av det som kan ses hos häst i form av ekvint metabolt syndrom (EMS), insulinresistens och fång.

## 1.1 Material och metoder

Litteratursökningar gjordes i Web of Science och Primo i februari 2016.

Sökord: EMS OR "equine metabolic syndrome" AND laminitis

obesity OR obese AND adipo\* AND inflammat\*

Jag har även använt mig av många referensartiklar från de artiklar jag hittade med sökorden, ytterligare referensartiklar i dessa samt kurslitteratur inom immunologi.

## 2 Litteraturöversikt

### 2.1 Vad är fetma?

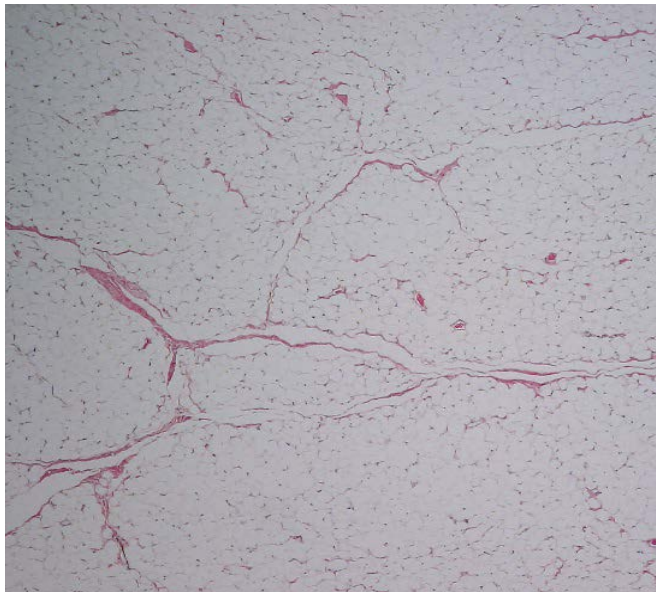
Fetma karakteriseras av ett överskott av vit fettvävnad (energilagrande fettvävnad) i sådan grad att det leder till negativa hälsoeffekter (German *et al.*, 2010).

Hos människor mäts fetma enklast med hjälp av body mass index (BMI) där personens vikt i kg divideras med kvadraten av dess längd i meter. Gränsen för fetma går då vid BMI = 30 (WHO, 2016).

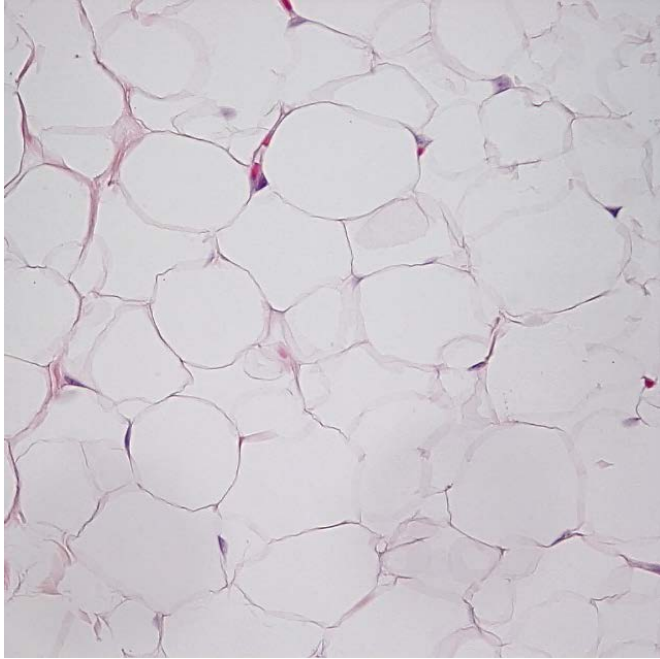
Det är inte lika lätt att väga en häst så för att underlätta bedömning av hull på hästar och för att bedömningen ska bli enhetlig har det upprättats en tabell över "condition score" (Henneke *et al.*, 1983). Bedömningen utgår från synliga och palpbara fettdepåer på särskilda ställen på kroppen: ländryggens kotutskott, revbenen, svansroten, bakom bogarna, längs halsen och vid manken. Hästarna poängsätts på en skala från 1 till 9 där 1 är utmärkt och 9 är extremt fet.

### 2.2 Fettvävnad – ett endokrint organ

Vit fettvävnad består histologiskt av adipocyter, bindväv med blodkärl och nerver, fibroblaster och i varierande grad immunceller i form av t.ex. makrofager. Med obes fettvävnad menas fettvävnad hos en individ som lider av fetma.



Vit fettvävnad. (Foto Karin Vargmar.)



Vit fettvävnad, förstoring. (Foto Karin Vargmar.)

I en reviewartikel tillskriver Cao (2014) en forskargrupp ledd av Y. Zhang (Zhang *et al.*, 1994) att ha upptäckt att leptin är ett hormon med anorektiska egenskaper som frisätts från fettvävnad. Sedan den upptäckten betraktas fettvävnad som ett endokrint organ (Cao, 2014).

Fettvävnad utsöndrar hormoner så kallade adipokiner, varav leptin och adiponektin är de viktigaste. De har något av en motsatt effekt gentemot varandra. Leptin har proinflammatoriska effekter medan adiponektin verkar antiinflammatoriskt. Vid fetma utsöndrar fettvävnaden förutom hormoner även många olika proinflammatoriska cytokiner och kemokiner som tillsammans kallas adipocytokiner.

Leptin är ett mycket potent hormon som signalerar framför allt till aptitcentrum i hypotalamus att det finns gott om energireserver. Aptitcentrum svarar på ökad leptinsignalering genom att sänka aptiten (Halaas *et al.*, 1997). Studien visar att varierande grad av leptinresistens förekommer hos individer med fetma och det antas därför kunna vara en del av patogenesen bakom fetma.

Tizards skriver på sidorna 460-463 i sin bok att leptin aktiverar makrofager, ökar utveckling och aktivering av NK-celler, stimulerar Th1-celler till ökad produktion av interferon (IFN)- $\gamma$  och TNF- $\alpha$  samt även leder till ökade leptinnivåer genom en autokrin feedbackloop (Tizard, 2013).

Inflammationsprocessen som ses i fettvävnaden vid fetma påverkas dock inte i så stor grad av leptin (Xu *et al.*, 2003) utan har främst andra orsaker.

### 2.3 Varför uppstår inflammation vid fetma?

Obes, inflammerad fettvävnad karakteriseras histologiskt av infiltration av makrofager, förstörade adipocyter men även förekomst av lipolys av adipocyterna och ibland även makrofager som bildat flerkärniga jätte-celler (giant cells) kan ses (Xu *et al.*, 2003).

#### 2.3.1 Syrebrist

När fettvävnaden expanderar vid fetma differentierar preadipocyter till mogna adipocyter. En teori till att inflammation uppstår enligt Pang *et al.* (2008) är att fettvävnadens expansion orsakar syrebrist. Platelet-derived growth factor (PDGF) som stimulerar angiogenes (bildning av blodkärl) uttrycks hos framförallt makrofager men även preadipocyter och i mindre grad hos adipocyter. När fettvävnaden expanderar minskar antalet preadipocyter och nivåerna av PDGF går ner vilket leder till syrebrist. För att kompensera för det ökar rekryteringen av makrofager till fettvävnaden. (Pang *et al.*, 2008). Rekrytering av makrofager till fettvävnaden leder till inflammation eftersom makrofager uttrycker proinflammatoriska cytokiner, t.ex. TNF- $\alpha$  (Weisberg *et al.*, 2003).

#### 2.3.2 Förändrad bakterieflora

En annan teori är att ökat fettintag under en längre period förändrar bakteriefloran i magtarmkanalen så att den innehåller en större andel gramnegativa bakterier som kan orsaka en metabolisk endotoxinemi. När gramnegativa bakterier dör frisätts LPS från bakteriernas cellmembran. LPS orsakar en endotoxinemi, i detta fall en mild men långvarig sådan, som inducerar inflammation (Cani *et al.*, 2007). Studien, som genomfördes på möss, visade också att efter 4 veckor med fettrik föda hade mössen utvecklat insulinresistens till följd av inflammationen som inducerats av endotoxinemin.

LPS binder till toll-like-receptor (TLR)4 och triggar det icke specifika, medfödda, immunförsvaret i ett flertal olika celltyper. Suganami *et al.* (2007) lyckades visa att mättade fria fettsyror, vars frisättning orsakats av lipolys av hypertrofierade adipocyter, initierad av makrofager, kan fungera som naturliga ligander till TLR4 och därmed inducera ett inflammationssvar hos makrofager (Suganami *et al.*, 2007). Ungefär samtidigt visade ett annat forskarlag att genom att stänga av TLR4-genen (knockout) på möss kunde inte fria fettsyror inducera ett inflammationssvar (Shi *et al.*, 2006).

### 2.3.3 Förändrad makrofagprofil i fettvävnaden

Vid fetma skiljer sig makrofagprofilen i fettvävnaden från den som finns i fettvävnad hos normalviktiga individer. Hos normalviktiga består makrofagerna till större del av alternativt aktiverade makrofager (M2) som uttrycker antiinflammatoriska cytokiner som t.ex. IL-10. Hos individer med fetma lutar profilen mer åt klassiskt aktiverade makrofager (M1) som har förhöjd produktion av proinflammatoriska cytokiner som t.ex. TNF- $\alpha$ , IL-6 och aktiverar inducerbar kväveoxidsyntas (iNOS) så att det bildas mer syreradikaler (Lumeng *et al.*, 2007). iNOS är ett enzym som katalyserar produktionen av den fria radikalen kväveoxid (NO) som en del av immunförsvaret.

## 2.4 Insulinresistens

Normalt leder förhöjda nivåer av glukos i blodet till att  $\beta$ -celler i pankreas frisätter insulin som signalerar till muskel- och fettceller att ta upp glukos. Insulin hämmar dessutom glukoneogenesen i levern. Insulinresistens innebär att kroppen av olika anledningar inte kan svara på insulin trots att insulinnivåerna är normala eller höga.

### 2.4.1 Adiponektin

Adiponektin är ett hormon som utsöndras från fettvävnad och ökar insulinkänsligheten. Det kan även ha en skyddande effekt vid skador på blodkärl genom att förhindra att makrofager adhererar till endotelceller, ett viktigt steg i patogenesen för ateroskleros (Ouchi *et al.*, 1999). Utsöndringen av adiponektin minskar i takt med att fettvävnaden expanderar som vid fetma och är en av faktorerna bakom insulinresistens vid övervikt (Hotta *et al.*, 2000).

### 2.4.2 TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$  uttrycks i hög grad av makrofager i fettvävnaden och påverkar glukosmetabolismen genom att sänka insulinreceptorernas känslighet på adipocyterna så att insulinresistens uppstår (Hotamisligil *et al.*, 1994). Studien visar också att receptorernas känslighet återfås när TNF- $\alpha$ -nivåerna går ner igen.

I en studie av Uysal, Wiesbrock *et al.* (1997) undersöktes vilken roll TNF- $\alpha$  har vid fetma och utveckling av insulinresistens. För ändamålet skapades en stam med överviktiga möss där bägge receptorerna för TNF- $\alpha$  var icke funktionella genom att möss som var heterozygota för icke funktionella TNF-receptorer korsades med möss som hade genetiskt anlag för att utveckla fetma. Som kontroll användes feta möss med funktionella TNF-receptorer. Den för studien framtagna musstammen fick fri tillgång till foder med högt fett- och kolhydratinnehåll. Kontrollgruppen fick

vanligt foder. Mössen kontrollerades med hänseende till kroppsvikt, glukos-, insulin-, triglycerid- och fria fettsyranivåer i blodet. De feta mössen med defekta TNF-receptorer visade sig ha ökad insulinkänslighet och lägre nivåer av cirkulerande fria fettsyror jämfört med kontrollgruppen (Uysal *et al.*, 1997).

TNF- $\alpha$  har senare visat sig kunna minska insulininducerat glukosupptag i skelettmuskulatur (Haghani *et al.*, 2015). Insulinresistens i framförallt skelettmuskulatur förekommer vid diabetes mellitus typ 2. Eftersom kroppen inte svarar normalt på insulin kommer blodsockernivåerna att stiga. Till en början kan pankreas  $\beta$ -celler kompensera genom att frisätta mer insulin men när de utmattas följer glukosintolerans (Johnson, 2002). Hästar kan ha mycket höga koncentrationer av insulin i blodet under flera år vilket tyder på att det verkar vara ovanligt att  $\beta$ -cellerna i pankreas utmattas hos insulinresistenta hästar (McGowan *et al.*, 2004).

En annan studie, som är utförd på människa, hävdar att ökade nivåer av cirkulerande TNF- $\alpha$  inte höjer risken för glukosintolerans. Studien visar istället på förhöjda nivåer av IL-6 hos individer med försämrad glukostolerans eller med konstaterad diabetes typ 2 (Muller *et al.*, 2002).

#### 2.4.3 Resistin

Resistin upptäcktes när Steppan, Bailey *et al.* (2001) undersökte vilka gener som uttrycktes när adipocyter differentieras men nedregleras när individen behandlas med en grupp av läkemedel mot diabetes som heter thiazolidinedioner (TZD). De visade att behandling med TZD sänker uttrycket av resistingenen och att det skulle kunna förklara hur TZD fungerar.

Studien visade att resistinnivåerna i serum är betydligt högre hos individer med såväl genetiskt betingad som dietinducerad fetma. Immunoneutralisering (antikroppar som binder till resistin och förhindrar att resistin kan binda till målorganet) resulterade i förbättrad balans mellan blodglukos och insulin i en modell av diabetes mellitus typ 2. Även administrering av resistin till normalviktiga möss visade sig försämra glukostoleransen och potensen hos insulin. Resistin kan alltså vara en viktig länk mellan fetma och insulinresistens och det var därför ämnet gavs namnet resistin. (Steppan *et al.*, 2001).

#### 2.4.4 Fetma, inflammation och insulinresistens hos hästar

År 2007 kom de första bevisen för att det finns ett samband mellan fetma och inflammatoriska cytokiner även hos hästar och att dessa cytokiner på något sätt påverkar insulinkänsligheten hos hästar (Vick *et al.*, 2007). I studien ingick 60 hästar.

Ålder, kroppsvikt, hullbedömning på skala 1-9 och andel kroppsfett dokumenterades för varje häst. Blodprov togs för att mäta nivåer av TNF-protein (p), mRNA-uttryck för TNF- $\alpha$ , IL-1 och IL-6. Slutligen kontrollerades insulinkänsligheten i perifer vävnad.

Resultaten visade att hästarna var mindre känsliga för insulin ju fetare de var. Dessutom var minskad insulinkänslighet korrelerat till högre nivåer av IL-1 och TNF-p medan ökade nivåer av TNF- $\alpha$  korrelerat till minskad insulinkänslighet bara syntes hos hästar som var 20 år eller äldre. Ökat uttryck av TNF- $\alpha$ , TNF-p och IL-1 var dock associerat till ökat hull och andel fett i kroppen. Nivåerna av IL-6 var lägre hos hästar som var upp till 20 år gamla ju mer hull och andel kroppsfett de hade (Vick *et al.*, 2007).

Insulinresistens och glukosintolerans hos människor leder ofta till diabetes mellitus typ 2 men av okänd anledning är diabetes mellitus typ 2 ovanligt hos hästar (Johnson, 2002).

## 2.5 Ekvint metabolt syndrom (EMS) vs metabolt syndrom hos människa

Både hos människor och hos hästar med metaboliskt syndrom föreligger en lågradig, kronisk inflammation (Kaur, 2014; Vick *et al.*, 2007).

EMS är ett tillstånd som kännetecknas av övervikt eller fetma, insulinresistens och förhöjd risk för fång. Hästarna har ofta fettansamling vid nacken, runt svansroten, vid preputiet eller juvret och bakom bogarna. Hos drabbade ston kan fertiliteten påverkas negativt (Frank *et al.*, 2010; Johnson *et al.*, 2010; Johnson, 2002).

Vissa raser som anses vara lättfödda drabbas mer ofta av EMS. Med lättfödda hästar avses hästar som från början utvecklats för att överleva under stränga förhållanden och därför klarar sig med relativt lite föda. Det handlar framförallt om ponyraser, morganhästar och spanska mustanger (Johnson, 2002).

Metabolt syndrom hos människa är ett samlingsnamn för ett antal faktorer som ökar risken att drabbas av hjärt- och kärlsjukdomar, diabetes mellitus typ 2 och död. Dessa faktorer innefattar fetma, högt blodtryck, glukosintolerans, insulinresistens, höga halter av triglycerider i serum och låga nivåer av high density lipoprotein (HDL) samt ateroskleros (Xu *et al.*, 2003).

Människor med diabetes mellitus typ 2 drabbas ofta av problem med blodcirkulation med samlingsnamnet peripheral artery disease (PAD). Det beror på att blodkärlen av olika anledningar blir trängre och till slut hindrar blodflödet vilket i värsta fall kan leda till amputation av fötter eller ben (Jude *et al.*, 2010). Johnson (2002) menar att fång sekundärt till EMS hos hästar kan jämföras med cirkulationsproblemen vid diabetes mellitus typ 2 på humansidan.

Hos människor som lider av det metabola syndromet är hjärt- och kärlsjukdomar den största riskfaktorn medan det hos hästar istället är risken för fång, laminit (Tadros *et al.*, 2013).

## 2.6 Hur kan EMS orsaka fång – laminit

Fång är en av de fem vanligaste diagnoserna som ställs på häst i Sverige (Agria, 2015). Det är ett allvarligt tillstånd som orsakar svår smärta och förändringar i hovarna. Vid fång ses en inflammation i hovens lamellager som kan leda till att den distala falangen i hovbenet sjunker ner och i vissa fall även roterar. Den exakta mekanismen bakom utvecklingen av sjukdomen är inte helt klarlagd vilket försvårar behandlingen av densamma. Mekanismer som tros vara involverade i sjukdomsutvecklingen är ischemi, enzymer, metabolisk obalans och inflammation (Laskoski *et al.*, 2016).

Fång i samband med EMS där det föreligger insulinresistens beror troligen på oförmåga att styra glukosnivåerna i blodet. Hästar som drabbas av fång i samband med fetma tenderar också i olika grad att uppvisa insulinresistens. Fång som kopplas samman med EMS är ofta av ett mildare slag (Johnson, 2002).

Insulinresistens följs ofta av hyperinsulinemi eftersom  $\beta$ -cellerna i pankreas fortsätter att frisätta insulin när blodsockret inte sjunker och som nämnts tidigare så är det ovanligt att pankreas utmattas hos hästar (McGowan *et al.*, 2004). Asplin *et al.* visade att hyperinsulinemi kan orsaka fång genom att ge insulin till friska ponnyer som då insjuknade i fång (Asplin *et al.*, 2007). I försöket ingick 9 friska ponnyer med normalt hull och utan tidigare historik av fång. 5 ponnyer gavs en infusion innehållande insulin och 4 ponnyer agerade kontrollgrupp och behandlades med samma teknik men med saltlösning (saline) istället för insulin. Blodprov togs med täta intervall för att kontrollera insulin- och glukosnivåer. Alla ponnyer avlivades 6-12 timmar efter att behandlingen avbrutits varefter hovarna undersöktes histologiskt i en blindad undersökning. Resultaten visade att alla 5 ponnyer i behandlingsgrup-



pen hade utvecklat fång i alla fyra hovar medan ingen av ponnyerna i kontrollgruppen hade utvecklat fång. Slutsatsen av försöket var att en form av insulinförgiftning kan orsaka fång utan att glukosnivåerna i blodet behöver vara förhöjda.

Skador på blodkärl tros kunna uppstå till följd av hyperglykemi. Hur det kan gå till lyckades Nilsson *et al.* (2006) visa. I försöket användes blodkärl (aorta, cerebrala artärer och portavener) från möss. Med hjälp av immunofluorescence där antikroppar mot nuclear factor of activated T-cells (NFAT) användes påvisades uttryck av NFAT. Förhöjd glukoskoncentration extracellulärt ledde till ackumulering och aktivering av NFAT i glatt muskulatur kring blodkärlen (Nilsson *et al.*, 2006). NFATs är transkriptionsfaktorer som inducerar produktion av proinflammatoriska cytokiner (Tizard, 2013, sid 81-82).

### 3 Diskussion

Varför är det farligt att vara fet? De sjukdomar och risker som tagits upp i denna uppsats besvarar förmodligen bara en del av den frågan. Jag finner det troligt att en kronisk inflammation i fettvävnaden även kan påverka andra delar av kroppen och redan pågående sjukdomsprocesser i olika individer och djurslag men jag valde att fokusera på det metabola syndromet hos häst och till viss del även hos människa.

Fettvävnaden i den obesa individen kan orsaka en låggradig, kronisk inflammation, om det råder inga tvivel. Men att exakt bestämma vad som orsakar vad verkar vara svårt. Baserat på materialet jag har läst i arbetet med uppsatsen tror jag att inflammation kan uppstå och förstärkas av en sammanslagning av olika faktorer som t.ex. att syrebrist i expanderande fettvävnad triggar angiogenes och rekrytering av makrofager (Pang *et al.*, 2008) samtidigt som makrofagprofilen mer lutar åt en proinflammatorisk profil genom aktivering via den klassiska vägen i obes fettvävnad (Lumeng *et al.*, 2007).

Forskare verkar framför allt vara oeniga när det gäller orsaken till utvecklingen av insulinresistens vid fetma. Flera studier är eniga om att TNF- $\alpha$  är involverat på ett eller annat sätt (Haghani *et al.*, 2015; Uysal *et al.*, 1997; Hotamisligil *et al.*, 1994) medan andra studier hävdar motsatsen och att det istället är förhöjda nivåer av IL-6 som påverkar glukostoleransen och inte TNF- $\alpha$  (Muller *et al.*, 2002). Muller hävdar att det snarare är den rubbade metabolismen som sker vid diabetes mellitus typ 2 som leder till låggradig inflammation och aktivering av immunförsvaret och därefter förhöjda nivåer av bl.a. TNF- $\alpha$  och inte tvärtom att kronisk aktivering av immunförsvaret skulle kunna orsaka typ 2-diabetes. Detta skulle kunna bero på djurslagskillnader då Mullers (Muller *et al.*, 2002) försök utfördes på människa medan Vick (Vick *et al.*, 2007) utförde försök på häst och kunde på denna art inte visa att ökade nivåer av IL-6 var förknippat med fetma och insulinresistens. Mer forskning verkar behövas för att fastställa patogenesen och kanske är det så att det inte bara finns ett svar som är rätt.

Insulinresistens är en av komponenterna i det metabola syndromet hos såväl människa som hos häst. EMS innebär förhöjd risk att utveckla fång och det är därför viktigt att inte hästar blir feta och att redan feta hästar går ner i vikt då viktnedgång resulterat i höjda plasmanivåer av adiponectin, ett hormon som ökar insulinkänsligheten (Hotta *et al.*, 2000). Det är bevisat att både glukosintolerans och insulinresistens kan förbättras hos hästar genom förändrad kost och ökad motion (Freestone *et al.*, 1992) och det hoppas jag ska kunna motivera hästägare med överviktiga hästar att minska deras vikt och därmed förbättra hästarnas livskvalitet.

Asplin *et al.* (2007) visade att höga insulinnivåer i blodet kan orsaka fång och att mätning av insulinnivåerna i blodet på hästar skulle kunna vara ett sätt att tidigt kunna upptäcka vilka hästar som riskerar att utveckla fång men mer forskning krävs för att fastställa gränsvärden för när hyperinsulinemin innebär en risk. Försöket gjordes dock på ett väldigt litet antal hästar men med tanke på resultatet, att samtliga i behandlingsgruppen utvecklade fång i alla fyra hovar och att ingen ponny i kontrollgruppen gjorde det, finner jag studien intressant. Det kan säkert vara kostsamt men även svårt att få tag på ponnyer till ett sådant projekt då försöket kan tyckas vara kontroversiellt när friska, unga ponnyer används och sedan avlivas oavsett om de utvecklat sjukdom eller inte.

Enligt min mening är det viktigt att nå ut med information till hästägare om hur hästar och ponnyer ska skötas för att inte bli feta. Det gäller både motion och utfodring. Det är extra viktigt när det gäller sådana raser som är lättfödda och som dessutom är relativt svåra att reducera vikten på eftersom de har utvecklats för att kunna leva under svåra förhållanden med låg tillgång till föda. Sådana hästar behöver ett foder som i möjligaste mån påminner om den föda de är gjorda för att äta, det vill säga grovfoder med lågt näringsinnehåll. De är inte anpassade för att ha tillgång till högkvalitativt foder med högt näringsinnehåll året runt.

# Litteraturförteckning

- Agria (2015-06-09). *Hästens fem vanligaste diagnoser*.  
<http://www.agria.se/pressrum/pressmeddelanden-2015/hastens-fem-vanligaste-diagnoser/>  
[2016-03-03].
- Asplin, K.E., Sillence, M.N., Pollitt, C.C. & McGowan, C.M. (2007). Induction of laminitis by prolonged hyperinsulinaemia in clinically normal ponies. *Veterinary Journal*, 174(3), ss. 530-535.
- Cani, P.D., Amar, J., Iglesias, M.A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Neyrinck, A.M., Fava, F., Tuohy, K.M., Chabo, C., Waget, A., Delmee, E., Cousin, B., Sulpice, T., Chamontin, B., Ferrieres, J., Tanti, J.-F., Gibson, G.R., Casteilla, L., Delzenne, N.M., Alessi, M.C. & Burcelin, R. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 56(7), ss. 1761-1772.
- Cao, H. (2014). Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *Journal of Endocrinology*, 220(2), ss. T47-T59.
- Frank, N., Geor, R.J., Bailey, S.R., Durham, A.E. & Johnson, P.J. (2010). Equine Metabolic Syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(3), ss. 467-475.
- Freestone, J.F., Beadle, R., Shoemaker, K., Bessin, R.T., Wolfsheimer, K.J. & Church, C. (1992). IMPROVED INSULIN SENSITIVITY IN HYPERINSULINEMIC PONIES THROUGH PHYSICAL CONDITIONING AND CONTROLLED FEED-INTAKE. *Equine Veterinary Journal*, 24(3), ss. 187-190.
- German, A.J., Ryan, V.H., German, A.C., Wood, I.S. & Trayhurn, P. (2010). Obesity, its associated disorders and the role of inflammatory adipokines in companion animals. *Veterinary Journal*, 185(1), ss. 4-9.
- Haghani, K., Pashaei, S., Vakili, S., Taheripak, G. & Bakhtiyari, S. (2015). TNF-alpha knockdown alleviates palmitate-induced insulin resistance in C2C12 skeletal muscle cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 460(4), ss. 977-982.
- Halaas, J.L., Boozer, C., BlairWest, J., Fidahusein, N., Denton, D.A. & Friedman, J.M. (1997). Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(16), ss. 8878-8883.
- Henneke, D.R., Potter, G.D., Kreider, J.L. & Yeates, B.F. (1983). RELATIONSHIP BETWEEN CONDITION SCORE, PHYSICAL MEASUREMENTS AND BODY-FAT PERCENTAGE IN MARES. *Equine Veterinary Journal*, 15(4), ss. 371-372.
- Hotamisligil, G.S., Murray, D.L., Choy, L.N. & Spiegelman, B.M. (1994). TUMOR-NECROSIS-FACTOR-ALPHA INHIBITS SIGNALING FROM THE INSULIN-RECEPTOR. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(11), ss. 4854-4858.
- Hotta, K., Funahashi, T., Arita, Y., Takahashi, M., Matsuda, M., Okamoto, Y., Iwahashi, H., Kuriyama, H., Ouchi, N., Maeda, K., Nishida, M., Kihara, S., Sakai, N., Nakajima, T., Hasegawa, K., Muraguchi, M., Ohmoto, Y., Nakamura, T., Yamashita, S., Hanafusa, T. & Matsuzawa, Y. (2000). Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 20(6), ss. 1595-1599.
- Johnson, P.J. (2002). The equine metabolic syndrome peripheral Cushing's syndrome. *Veterinary Clinics of North America-Equine Practice*, 18(2), ss. 271-+.
- Johnson, P.J., Wiedmeyer, C.E., LaCarrubba, A., Ganjam, V.K. & Messer, N.T. (2010). Laminitis and the Equine Metabolic Syndrome. *Veterinary Clinics of North America-Equine Practice*, 26(2), ss. 239-+.
- Jude, E.B., Eleftheriadou, I. & Tentolouris, N. (2010). Peripheral arterial disease in diabetes-a review. *Diabetic Medicine*, 27(1), ss. 4-14.
- Kaur, J. (2014). A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiology research and practice*, 2014, ss. 943162-943162.
- Laskoski, L.M., Araujo Valadao, C.A., Dittrich, R.L., Deconto, I. & Faleiros, R.R. (2016). An update on equine laminitis. *Ciencia Rural*, 46(3), ss. 547-553.
- Lumeng, C.N., Bodzin, J.L. & Saltiel, A.R. (2007). Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *Journal of Clinical Investigation*, 117(1), ss. 175-184.

- McGowan, C.M., Frost, R., Pfeiffer, D.U. & Neiger, R. (2004). Serum insulin concentrations in horses with equine Cushing's syndrome: Response to a cortisol inhibitor and prognostic value. *Equine Veterinary Journal*, 36(3), ss. 295-298.
- Muller, S., Martin, S., Koenig, W., Hanifi-Moghaddam, P., Rathmann, W., Haastert, B., Giani, G., Illig, T., Thorand, B. & Kolb, H. (2002). Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF-alpha or its receptors. *Diabetologia*, 45(6), ss. 805-812.
- Nilsson, J., Nilsson, L.M., Chen, Y.W., Molkenkin, J.D., Erlinge, D. & Gomez, M.F. (2006). High glucose activates nuclear factor of activated T cells in native vascular smooth muscle. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 26(4), ss. 794-800.
- Ouchi, N., Kihara, S., Arita, Y., Maeda, K., Kuriyama, H., Okamoto, Y., Hotta, K., Nishida, M., Takahashi, M., Nakamura, T., Yamashita, S., Funahashi, T. & Matsuzawa, Y. (1999). Novel modulator for endothelial adhesion molecules - Adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*, 100(25), ss. 2473-2476.
- Pang, C., Gao, Z., Yin, J., Zhang, J., Jia, W. & Ye, J. (2008). Macrophage infiltration into adipose tissue may promote angiogenesis for adipose tissue remodeling in obesity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 295(2), ss. E313-E322.
- Shi, H., Kokoeva, M.V., Inouye, K., Tzamei, L., Yin, H. & Flier, J.S. (2006). TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 116(11), ss. 3015-3025.
- Steppan, C.M., Bailey, S.T., Bhat, S., Brown, E.J., Banerjee, R.R., Wright, C.M., Patel, H.R., Ahima, R.S. & Lazar, M.A. (2001). The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 409(6818), ss. 307-312.
- Suganami, T., Mieda, T., Itoh, M., Shimoda, Y., Kamei, Y. & Ogawa, Y. (2007). Attenuation of obesity-induced adipose tissue inflammation in C3H/HeJ mice carrying a Toll-like receptor 4 mutation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 354(1), ss. 45-49.
- Tadros, E.M., Frank, N. & Donnell, R.L. (2013). Effects of equine metabolic syndrome on inflammatory responses of horses to intravenous lipopolysaccharide infusion. *American Journal of Veterinary Research*, 74(7), ss. 1010-1019.
- Tizard, I.R. (2013). *Veterinary immunology : an introduction*. 9. ed. uppl. St. Louis, Mo: St. Louis, Mo : Saunders Elsevier.
- Uysal, K.T., Wiesbrock, S.M., Marino, M.W. & Hotamisligil, G.S. (1997). Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature*, 389(6651), ss. 610-614.
- Weisberg, S.P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R.L. & Ferrante, A.W. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*, 112(12), ss. 1796-1808.
- WHO (2016). *Obesity*. <http://www.who.int/topics/obesity/en/> [2016-03-03].
- Vick, M.M., Adams, A.A., Murphy, B.A., Sessions, D.R., Horohov, D.W., Cook, R.F., Shelton, B.J. & Fitzgerald, B.P. (2007). Relationships among inflammatory cytokines, obesity, and insulin sensitivity in the horse. *Journal of Animal Science*, 85(5), ss. 1144-1155.
- Xu, H.Y., Barnes, G.T., Yang, Q., Tan, Q., Yang, D.S., Chou, C.J., Sole, J., Nichols, A., Ross, J.S., Tartaglia, L.A. & Chen, H. (2003). Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 112(12), ss. 1821-1830.
- Zhang, Y.Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L. & Friedman, J.M. (1995). POSITIONAL CLONING OF THE MOUSE OBESE GENE AND ITS HUMAN HOMOLOG (VOL 372, PG 425, 1994). *Nature*, 374(6521), ss. 479-479.