



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap

Kan behandling med SGLT2-hämmare minska det postprandiella insulinsvaret hos hästar med EMS vid utfodring med vallfoder?

**Can treatment with SGLT2-inhibitors decrease the post-
prandial insulin response in horses diagnosed with Equine
Metabolic Syndrome when when fed forage?**



Emma Tegler

Uppsala

2020

Kan behandling med SGLT2-hämmare minska det postprandiella insulinsvaret hos hästar med EMS vid utfodring med vallfoder?

Can treatment with SGLT2-inhibitors decrease the post-prandial insulin response in horses diagnosed with Equine Metabolic Syndrome when fed forage?

Emma Tegler

Handledare: Johan Bröjer, institutionen för kliniska vetenskaper

Biträdande handledare: Sanna Truelsen Lindåse, institutionen för kliniska vetenskaper

Examinator: Cecilia Müller, institutionen för husdjurens utfodring och vård

Examensarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 30 hp

Nivå och fördjupning: Avancerad nivå, A2E

Kurskod: EX0869

Kursansvarig institution: Institutionen för kliniska vetenskaper

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2020

Elektronisk publicering: <https://stud.epsilon.slu.se>

Omslagsillustration: Fotografi taget av Emma Tegler

Nyckelord: ekvint metabolt syndrom, fodertoleranstest, häst, insulindysreglering

Key words: equine, equine metabolic syndrome, horse, insulin dysregulation, meal tolerance test

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

SAMMANFATTNING

Övervikt och fetma är ett ökande välfärdsproblem hos hästar såväl som hos människor. Hos människor är övervikt starkt förknippat med diabetes typ 2, och motsvarande koppling kan hos hästar göras mellan övervikt och ekvint metabolt syndrom (EMS). Detta syndrom omfattar en samling riskfaktorer förknippade med utvecklandet av fång hos hästar. En onormal reglering av insulin är den centrala faktorn i syndromet, och ofta ses överhull och hyperinsulinemi hos drabbade individer. Behandlingen är vanligen hullnedgång, ökad motion och strikta dietrestriktioner, men dessa åtgärder räcker inte alltid till hos gravt insulindysreglerade individer. På humansidan finns flera läkemedel som skulle vara möjliga att använda även på hästar, däribland SGLT2-hämmare ("sodium-glucose linked transport-2-inhibitors"). Läkemedlet verkar genom att mängden återupptagen glukos i njuren minskar, vilket sänker blodsockret vilket i sin tur sänker insulinnivåerna. Då höga nivåer insulin påvisats kunna ge fång hos hästar kan således detta potentiellt undvikas. I denna experimentella försöksstudie undersöktes huruvida SGLT2-hämmare skulle kunna vara ett bra komplement till de icke-medicinska behandlingsrekommendationerna genom att vara tillräckligt effektiva för att reducera det postprandiella insulinsvaret hos hästar med EMS efter utfodring med vallfoder.

Tre hästar, som konstaterats vara insulindysreglerade, studerades under en period på 25 dagar. Hästarna genomgick under studieperioden två likadana testperioder under dag 1-4 och dag 22-25. Hästarna medicinerades med kanagliflozin (1,8 mg/kg, q24h, per oralt) kl 07 dag 5-25. Fodertoleranstest genomfördes dag 2 och dag 23, då hästarna gavs 0,4 kg torrs substans hösilage per 100 kg kroppsvikt på morgonen kl 08. Blodprovstagning gjordes ur permanentkateter 10 min före utfodring samt vid 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240 och 300 minuter efter utfodring. För en av hästarna modifierades upplägget, vilket innebar att ytterligare ett fodertoleranstest genomfördes senare på kvällen, efter det på morgonen, i båda testperioderna.

Glukos- och insulinkoncentrationerna minskade över tid under morgonmätningarna med ett genomsnitt av 35 % för glukos (AUC_{GLU}) respektive 73 % för insulin (AUC_{INS}), båda beräknade på arean under kurvan (AUC) för respektive graf. Inga läkemedelsbiverkningar av allvarigare karaktär observerades hos hästarna.

Resultaten visade att SGLT2-hämmare reducerade de postprandiella glukos- och insulinkoncentrationerna vid en vallfodergiva. Studier med en större grupp hästar och med vallfoder med känd sockerhalt bör göras, där fokus ligger på att fastställa riktvärden för dosering i förhållande till grad av sjukdom.

SUMMARY

The number of overweight or even obese horses are increasing in our society. Obesity is associated with welfare diseases, and one of them is Equine Metabolic Syndrome (EMS). The principal component of EMS, a clinical syndrome associated with laminitis in equids, is insulin dysregulation, which is often seen together with overweight and hyperinsulinemia in affected horses. Treatment usually include loss of weight via increased exercise and diet restrictions, but this is not always sufficient for heavily insulin dysregulated individuals. In human medicine, several drugs are used for treatment. This indicates that pharmacological treatment of horses may also be of interest. Sodium-glucose linked transport-2 (SGLT2) -inhibitors are one of these drugs. This drug inhibits the reabsorption of glucose in the kidney, resulting in lower glucose levels in the blood, and therefore also lower levels of insulin. High levels of insulin can cause laminitis in horses, and medication may have the potential to prevent it. In this study SGLT2-inhibitors were evaluated for their efficiency in decreasing postprandial insulin response in horses with EMS when fed forage, and whether they can be a suitable complement to non-medical treatment recommendations.

Three insulin dysregulated horses were studied during a period of 25 days. The horses underwent two experimental periods during the study, day 1-4 and day 22-25. The horses were medicated with canagliflozin (1.8 mg/kg, q24h, p.o.) at 7.00 a.m. day 5-25. Meal tolerance tests was performed day 2 and day 23, when the horses were fed 0.4 kg dry matter haylage/100 kg BW at 8.00 a.m. Blood sampling was performed 10 minutes before and then at 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240 and 300 minutes after feeding. One of the horses underwent two tests both days, one in the morning and one in the evening.

The concentrations of glucose and insulin during the morning measurements decreased over time with on average 35 % for glucose (AUC_{GLU}) and 73 % for insulin (AUC_{INS}), both calculated from the area under the curve (AUC) in each graph. There where no adverse effects observed in the horses.

The results of this study showed that SGLT2-inhibitors were efficient in decreasing postprandial insulin response in horses with EMS when fed a forage meal. Studies comprising larger number of horses and focusing on dose relative to degree of insulin dysregulation should be performed in the future.

INNEHÅLL

Inledning	1
Litteraturoversikt	1
<i>Diabetes och insulinresistens</i>	1
<i>Insulindysreglering och Ekvint Metabolt Syndrom</i>	1
<i>Säsongsanpassning av insulinkänslighet</i>	2
<i>Den enteroinsulinära axeln</i>	3
<i>Fång</i>	4
<i>Icke-medicinsk behandling av EMS</i>	5
<i>Medicinsk behandling av EMS</i>	6
<i>SGLT2-hämmare och tidigare studier om dessa</i>	6
<i>Syfte och frågeställning</i>	7
Material och metod	8
<i>Hästarna</i>	8
<i>Försöksupplägg</i>	8
<i>Fodertoleranstest</i>	9
<i>Hantering och analys av blodprover</i>	9
<i>Dataanalys</i>	10
Resultat	10
<i>Hästarna</i>	10
<i>Fodertoleranstestet</i>	10
Diskussion	12
<i>Konklusion</i>	14
Populärvetenskaplig sammanfattning	15
Referenser	17

INLEDNING

Precis som hos den mänskliga populationen är övervikt ett ökande problem hos våra hästar idag (Sillence, 2012). Flertalet studier gjorda runt om i världen visar att mellan 20-45 % av våra tama hästar är överviktiga, varav en stor andel lider av fetma (Jensen *et al.*, 2016; Kosolofski, 2017; Potter *et al.*, 2016; Robin *et al.*, 2015; Stephenson *et al.*, 2011; Wyse *et al.*, 2008). Med allt bättre välbefinnande samt skeva ideal om vad som är normalt dagligt födointag och hull behövs utbildning för djurägare för att man skall kunna vända denna trend (Sillence, 2012).

Ekvint metabolt syndrom, vilket myntades som begrepp år 2002 (Johnson, 2002), har många likheter med det humana metabola syndromet och är på häst kopplat till de sammanlänkade faktorerna övervikt, onormal reglering av insulin samt hyperinsulinemi (Geor & Frank, 2009). Alla hästar med EMS är dock inte i överhull, därför torde det vara mer korrekt att påstå att den faktiska kärnan i syndromet är en onormal reglering av insulin (Frank och Tadros, 2014). Idag behandlas hästar diagnostiserade med EMS genom anpassad diet och ökad motion för att uppnå hullnedgång, men detta kräver ett bra djurägarkompliance (Bamford, 2019). Även när rekommendationerna följs noggrant lyckas inte alla hålla sin häst i ett lagom hull. När fång väl uppstått är motion en olämplig behandlingsmetod och endast modifiering med dieten är då möjlig (Argo *et al.*, 2012). En medicinsk behandling hade varit ett bra komplement för flera av de sjukaste individerna, inte minst under högriskperioder för utveckling av fång. Flertalet humanmediciner för behandling av diabetes har testats på hästar med blandade resultat, men än finns ingen etablerad, välfungerande medicinsk behandling av EMS varför vidare studier är av stort intresse.

I denna studie undersöks huruvida läkemedlet kanagliflozin, som tillhör gruppen SGLT2-hämmare ("Sodium-glucose linked transport-2-inhibitors"), skulle kunna vara ett bra komplement till nuvarande behandlingsalternativ, då det används till människa med goda resultat (White, 2010).

LITTERATURÖVERSIKT

Diabetes och insulinresistens

Diabetes mellitus (DM) är en metabol sjukdom som karaktäriseras av en icke-övergående hyperglykemi och glukosuri. Detta kan uppstå på flera olika sätt, varav ett är insulinresistens i vävnaden vilket också kallas diabetes typ 2. Insulinresistens (IR) definieras som en nedsatt respons på insulin vid inlagring av glukos i cellerna, vilket leder till hyperinsulinemi. I sin tur kan IR delas upp i kompenserad och icke-kompenserad, varav endast den senare leder till DM. Vid kompenserad IR lyckas normoglykemi bibehållas, något som ej lyckas vid en icke-kompenserad IR vilken gör individen hyperglykemisk. Hästar har stor kapacitet för insulinutsöndring och de kan länge kompensera för en IR. Därför drabbas hästar sällan av DM (Firshman & Valberg, 2007; Frank & Tadros, 2014).

Insulindysreglering och Ekvint Metabolt Syndrom

Insulindysreglering (ID), som är ett mer heltäckande begrepp än det tidigare använda "insulinresistens", innebär att koncentrationerna av insulin, glukos och lipider är i obalans i förhållande till varandra. En individ med ID kan kliniskt uppvisa hyperinsulinemi under fasta och/eller IR,

och/eller postprandiell hyperinsulinemi (Durham *et al.*, 2019). Insulinresistens kan dessutom leda till hypertriglyceridemi (Durham *et al.*, 2019; Frank & Tadros, 2014).

Ekvint metabolt syndrom (EMS) är en samling riskfaktorer förknippade med utvecklandet av fång hos häst, där den mest centrala faktorn är ID. Tidigare har EMS definierats med hjälp av de tre faktorerna IR, hyperinsulinemi och fetma (Frank, 2011) och den klassiska EMS-fenotypen med överhull och fettdepåer är starkt förknippad med fång (Geor & Frank, 2009), framförallt under betesperioden (Carter *et al.*, 2009b). Dock är denna definition något missvisande, främst då det finns hästar med EMS som inte är i överhull, men också eftersom hyperinsulinemi inkluderas i ID (Frank & Tadros, 2014). Överhull ses dock ofta hos hästar med EMS i form av generell fetma och/eller som regionala fettdepåer, vilka oftast är belägna runt svansfästet och i mankammen (s.k. ”fettacke”). Hästarna anses ofta vara lättfödda och ha svårigheter att gå ner i vikt (Durham *et al.*, 2019).

Hur de olika faktorerna fetma och ID hänger ihop hos EMShästar är oklart. Hyperinsulinemin är en följd av hästens ID, och vanligen har de individer som har EMS regionala fettdepåer eller är generellt feta (Frank, 2011). Fetma i sig sänker insulinkänsligheten, och förknippas därför ofta med IR (Hoffman *et al.*, 2003). Det finns en viss genetisk predisponering för EMS (Treiber *et al.*, 2006), och det oftare är ponnyer än stora hästar som drabbas (Karikoski *et al.*, 2011). Vissa raser verkar dessutom vara mindre insulinkänsliga (IS) redan vid normalhull, till exempel ponnyraser, kallblod och ursprungliga raser som islandshästar, andalusier och brittiska inhemska raser (Bamford *et al.*, 2014; Bamford *et al.*, 2015; Bröjer *et al.*, 2013; Karikoski *et al.*, 2011; Robin *et al.*, 2015).

Säsongsanpassning av insulinkänslighet

Hos våra tamhästar idag kan IR tyckas vara av ondo, men ursprungligen är det en fysiologisk process för att skydda individen från svält och är därför evolutionärt en överlevnadsegenskap. I perioder då det är ont om föda är inlagringen av energi i form av fettreserver en av strategierna för att överleva, och för att citera Johnson *et al.*: ”and hence a more appropriate term than ”survival of the fittest” might be ”survival of the fattest”.” (2013, s. 3). Flera raser som överlevt genom historien i områden där det varit ont om foder i perioder är idag är drabbade av EMS (Bamford *et al.*, 2014; Bamford *et al.*, 2015; Bröjer *et al.*, 2013; Karikoski *et al.*, 2011; Robin *et al.*, 2015).

För att hästen i det fria ska kunna överleva i tempererat klimat med variation i temperatur och mängd föda behöver individen kunna anpassa sin kropp på flertalet sätt. Upprepade studier visar en endogen säsongsbunden fluktuation i metabolismen hos hästar, vilket troligen är en del av anpassningen (Arnold *et al.*, 2006; Beythien *et al.*, 2017; Brinkmann *et al.*, 2012). Betacells-svaret varierar beroende på säsong, med högre produktion insulin per glukosenhet ju kortare dagarna (Beythien *et al.*, 2017).

I studier av przewalski-hästar som levt under naturliga förhållanden har hjärtfrekvens, rörelsemängd och perifer kroppstemperatur varit lägre under vinter- jämfört med under sommarhalvåret (Arnold *et al.*, 2006). En minskning i födans passagehastighet genom mag-tarmkanalen (Kuntz *et al.*, 2006), vilket sker för att kompensera för förändringen i fodersammansättning, har

också setts vid denna jämförelse. Hästar har mycket god förmåga att kompensera för ett näringsfattigt foder genom att äta mer av det näringsfattiga fodret, men i studien åt hästarna frivilligt mindre (Kuntz *et al.*, 2006). Att födosöka samt bryta ned foder med lågt näringsinnehåll tar lång tid och därför tycks det effektivare att delvis leva av det kroppsfett som ansamlats under sommaren. Upp till 20 % minskning i kroppsvikt har setts från höst till tidig vår (Brinkmann *et al.*, 2012; Kuntz *et al.*, 2006).

Liknande resultat som hos przewalski-hästar har även setts hos domesticerade hästar (Brinkmann *et al.*, 2012). I en studie gjord på shetlandspionyer där en testgrupp fick reducerad foder-giva under vintern sågs tydliga tecken på hypometabolism, vilket inte observerades hos kontrollgruppen som fick normal foder-giva för domesticerade hästar. Orsaken till kontrollgruppens resultat skulle kunna vara att värmen som bildades från omsättningen av mängden konsumerat foder dolde säsongsvariationen genom att kroppstemperaturen och hjärtfrekvensen inte sänktes.

Inte bara över året utan även över dygnet ses en variation i insulinkänslighet (IS), med en lägre IS under morgonen än på kvällen (Glunk *et al.*, 2015). Det finns även opublicerad data från en studie på Sveriges lantbruksuniversitet som stödjer detta (Bröjer, J., Sveriges lantbruksuniversitet, personligt meddelande, 2019).

Den enteroinsulinära axeln

Tidigare har man trott att IR i vävnaden varit den enda bakomliggande orsaken för utvecklandet av EMS. Det finns dock även möjliga gastrointestinala faktorer som påverkar frisättningen av insulin och kan bidra till utvecklandet av ID och EMS (de Laat *et al.*, 2015). Tarmpeptider, även kallade inkretiner, produceras och utsöndras i tarmen vid oralt intag av föda. Dessa är en fysiologisk respons och en del i insulinmetabolismen. De två mest studerade inkretinerna är ”glucose-dependent insulinotropic polypeptide” (GIP), samt ”glucagon-like peptide 1” (GLP-1). Båda främjar β -cellsproliferation (Egan *et al.*, 2003) och förhindrar apoptos, samt ökar insulinproduktionen direkt genom att binda in till receptorer på de langerhanska öarna i pankreas. Insulinproduktionen potentiellas av GLP-1 genom att verka på vagusnerven, vilket indirekt ökar produktionen. Utöver detta minskas även aptiten, magsäckstömningen, glukosproduktionen i levern samt mängden glukagon (Drucker, 2006).

Receptorer för GLP-1 finns utspridda på flertalet ställen i hästkroppen, utöver pankreas finns de i bland annat hjärta, duodenum, lever, njurar och lamellerna i hovarna. Effekterna GLP-1 har på dessa, som inte har med insulin att göra, är ännu inte upptäckta (Kheder *et al.*, 2018).

En allt för kraftig frisättning av inkretiner skulle kunna vara en del av ID hos hästar med EMS, då mängden inkretinhormon (GLP-1) setts korrelera positivt med insulinnivåerna när hästar predisponerade för EMS och friska hästar jämförts. I båda grupperna uppmättes samma glukos-nivåer men EMS-gruppen hade högre nivåer av insulin (Bamford *et al.*, 2015). I en studie sågs en högre insulinproduktion vid oral giva socker än vid motsvarande giva intravenöst (de Laat *et al.*, 2015), samma resultat framkom dock inte då man försökte upprepa studien (Chameroy *et al.*, 2016). För att bättre kunna bilda sig en uppfattning om inkretiners del i EMS-patogenesisen behövs fler studier.

Det finns troligen andra gastrointestinala faktorer som skulle kunna vara involverade i ID och som behöver beforskas. Hyperinsulinemi skulle kunna ha en koppling till ökat upptag av glukos i tarmen, minskad metabolisering och/eller frisättning av glukos under första passagen genom levern (de Laat *et al.*, 2015; Meier *et al.*, 2018a).

Fång

Fång är ett vanligt, mycket smärtsamt sjukdomstillstånd på hästar, som har stor recidivrisk och i många fall leder till avlivning. Hälta på ett, ett par eller alla ben orsakas av inflammation i lamellerna som fäster den inre hovväggen till hovbenet, vilket leder till att denna förankring släpper och hovbenet riskerar att roteras eller sänkas i förhållande till hovväggen (de Laat *et al.*, 2013). Fång leder till stort lidande och kräver lång konvalescens, det är därför både ur ekonomisk och djurvälståndssynpunkt en viktig sjukdom att ha under kontroll samt förebygga (Karikoski *et al.*, 2011). I USA drabbas runt 15 % av alla hästar av fång någon gång under sin livstid (Glunk *et al.*, 2015).

Fång kan delas upp i tre kategorier baserade på de vanligaste underliggande orsakerna; sepsis-relaterad fång, belastningsfång och endokrinopatisk fång (van Eps & Burns, 2019). Belastningsfång drabbar framförallt hästar med ett smärtande ben, som då lägger all vikt på kontralaterala eller resterande ben under längre tid. Sepsis-relaterad fång uppstår hos hästar med systemisk inflammation, ofta allvarligare infektioner, med stora mängder endotoxiner, såsom vid ex. kolit, metrit eller pleuropneumoni. Dessa orsaker har länge varit kända för att orsaka fång (Geor & Frank, 2009), men allt fler fall av fång verkar ha en endokrinopatisk orsak (Karikoski *et al.*, 2011). Närmre 90 % av de inskrivna patienterna med fång på Universitetsdjursjukhuset i Helsingfors visade sig ha en endokrinopatisk bakomliggande sjukdom (Karikoski *et al.*, 2011).

Endokrinopatisk fång ansågs tidigare kunna orsakas av både en ökad nivå av glukokortikoider i, exempelvis vid pituitary pars intermedia dysfunktion (PPID) eller kortisonbehandling (McGowan, 2010), och hyperinsulinemi. Idag anses dock huvudorsaken till att hästen får fång vara hyperinsulinemin, något som uppstår vid båda de endokrina rubbningarna som uppstår vid EMS och PPID. En undersökning har visat att EMS är en av de vanligaste orsakerna till fång (Geor & Frank, 2009).

Etiopatogenesen bakom fång är inte fullständigt klarlagd, men det finns ett starkt samband mellan hyperinsulinemi och fång. Detta har setts både i observationsstudier (Carter *et al.*, 2009b; Walsh *et al.*, 2009) och i experimentella studier, där hästar utvecklade fång via både endogen och exogen insulintillförsel. Detta har skett genom både provokationsdiät med hög halt icke-strukturella kolhydrater (NSC) till ponnyer (Meier *et al.*, 2018a), och insulininfusion till både hästar och ponnyer (Asplin *et al.*, 2007; de Laat *et al.*, 2010). Ju högre insulintopp som uppmätts, desto snabbare har fångsymptom observerats (Meier *et al.*, 2018a).

Flera studier har visat att den ungefärliga insulinnivån för när fång bryter ut är vid insulinkoncentration över ca 200 $\mu\text{IU}/\text{mL}$ i blodet. Det finns dock individuella skillnader i var gränsvärdet ligger och en del hästar utvecklar subklinisk fång istället för den akuta form som vanligen ses vid ovan nämnda gränsvärde (de Laat *et al.*, 2012; Meier *et al.*, 2018a).

Många hästar insjuknar i fång under betesperioden, så kallad betesassocierad fång, då hästarna får i sig mycket glukos av gräset, antingen genom att få i sig en större mängd foder eller foder med högre sockerhalt, ofta båda i kombination. Hästar diagnosticerade med ID löper betydligt högre risk för att utveckla fång på bete än friska hästar (Coleman *et al.*, 2015).

Icke-medicinsk behandling av EMS

Målet med behandlingen av hästar med EMS är främst att undvika att fång uppstår. Därav måste den postprandiella hyperinsulinemin som orsakar dito reduceras. Detta uppnås genom att öka insulinkänsligheten samt se till att hästen inte är i överhull, vilket i sin tur uppnås genom motion samt anpassad utfodring. En stor andel av hästar med EMS är i överhull, och det är av yttersta vikt att dessa uppnår normalhull. Det är även viktigt att hästen har en god välfärd psykiskt och fysiskt och hålls frisk i övrigt, då kortisol minskar insulinkänsligheten vid stress, smärta och sjukdom (Johnson *et al.*, 2012).

Hullnedgång är en nyckel till en friskare häst då överhull bidrar till hästens IR. Mellan fetma och IR finns en stark koppling (Geor & Harris, 2009; Hoffman *et al.*, 2003). Ett stort problem är dock dagens ideal om hur en häst ska se ut där många djurägare tycker att ett lindrigt överhull är eftersträvarsvärt, samt att många djurägare underskattar hullet på sina hästar (Potter *et al.*, 2016). Dock har undersökningar visat att intresse finns för foderlära och skötsel (Sillence *et al.*, 1999), vilket tyder på att det finns för lite utbildning till hands för djurägarna på dessa områden. När skraddarsydd program givits till djurägare har goda resultat setts hos deras hästar både när det kommer till viktminskning och sänkta värden av basalinsulin och dynamiska glukosvärden (Morgan *et al.*, 2016).

Att motionera hästen är effektivt ur två aspekter; inte bara för att hästen ska gå ner i vikt utan även för att själva motionen i sig ökar insulinkänsligheten, och detta mycket mer än av bara viktminskningen i sig (Sillence *et al.*, 1999, Bamford *et al.*, 2018). Dock är detta givetvis en olämplig metod när hästen väl utvecklat fång (Argo *et al.*, 2012), vilket gör att man vid ett fånganfall tappar en behandlingsmöjlighet. För att hästen ska kunna röra sig så bra som möjligt är det även viktigt med bra hovvård (Durham *et al.*, 2019), både förebyggande och korrigerande.

Foderstaten behöver vara anpassad till den aktuella hästens behov med avseende på energi och olika näringsämnen. Det är inte bara lagom mängd energi dagligen som är viktigt, utan även vilket foder hästen får som har betydelse. Glykemiskt index (GI) är ett välkänt begrepp hos humandietister, och definieras som kolhydraters potential att påverka blodsockret. Socker-molekyler (monosackarider), kortare sockerkedjor, stärkelse och andra icke-strukturella kolhydrater (NSC) som kan brytas ner enzymatiskt och tas upp i tunntarmen ger en höjning av blodglukos- och insulinnivåerna och har därför ett högre GI-index än cellulosa, som fermenteras mikrobiellt i grovtarmen till flyktiga fettsyror som inte höjer blodglukoshalten på samma sätt som NSC (McDonald *et al.*, 2011; Rodiek & Stull 2007; Sjaastad *et al.*, 2010).

Förutom att ge abnorma insulinkoncentrationer hos hästar med ID, kan foder med högt GI-index hos hästar ge problem i form av överväxt av gramnegativa bakterier, hög mjölksyraproduktion och pH-sänkning i grovtarmen då alla NSC, men framförallt stärkelse, inte hinner

brytas ned till monosackarider och tas upp i tunntarmen (Harris & Geor, 2009). Denna typ av NSC-överbelastning kan orsaka kolit, och den endotoxinemi som kan uppstå har i sig potential att orsaka fång hos hästen via systemisk inflammation (van Eps & Burns, 2019).

Foder med högt GI-index ger inte bara en ökad insulinrespons, över längre tid minskar detta även insulinkänsligheten (Hoffman *et al.*, 2003). Att släppa hästen på bete eller utfodra med mycket kraftfoder är givetvis riskfaktorer för hyperinsulinemi som bör undvikas för hästar som inte kan reglera sitt insulin normalt (Geor & Harris, 2009), men det är minst lika viktigt att utvärdera fördelningen av kolhydratstyper hästens grovfoder innehåller, och då framförallt halten av NSC.

För att uppnå ett lågt GI-index bör hästar med ID utfodras med en foderstat med en NSC-halt under 10-12 % av torrsubstansen. Vid denna NSC-halt, eller lägre, ses nästan ingen insulinstegegring från basalvärdet hos friska hästar (Borgia *et al.*, 2011). När hästar med olika insulinkänslighet ges samma mängd glukos får dessa en skillnad i insulinsvar då det postprandiella insulinsvaret är omvänt proportionellt till hästens insulinkänslighet, detta samband gäller dock främst för foder med en hög halt NSC. Vid foder med mycket låg halt NSC, ner mot 4 % av ts, kommer denna skillnad inte att kunna observeras (Lindåse *et al.*, 2018).

Medicinsk behandling av EMS

Hos hästar som är allvarligt ID, eller för hästar som trots att djurägaren följer alla behandlingsrekommendationer löper hög risk att utveckla fång på grund av hög insulinrespons skulle en medicinsk behandling kunna vara ett bra komplement (Durham *et al.*, 2019). Flera läkemedel som används på humansidan har testats på hästar med varierande resultat.

Metformin (metformin hydroklorid) är ett anti-hyperglykemiskt välanvänt humanläkemedel, som ökar insulinkänsligheten genom att öka det perifera glukosupptaget i vävnaden (Tinworth *et al.*, 2012), samt minska upptaget av glukos i tarmen (Bailey *et al.*, 1994). I studier har resultatet av behandling varierat mellan avvaktande till ingen skillnad från kontrollgruppen (Durham *et al.*, 2008, Rendle *et al.*, 2013; Tinworth *et al.*, 2012), troligen på grund av den dåliga biotillgängligheten och korta halveringstiden per oralt (Hustace *et al.*, 2009).

Pioglitazon är en agonist på den peroxisomproliferation-aktiverande gammareceptorn som ger ökad insulinsensitivitet hos människor genom prolifering av mindre, mer insulinkänsliga adipocyter och ökning av produktionen av adiponektin (Legere *et al.*, 2019). Tidigare studier på hästar har visat på icke framgångsrika (Suagee *et al.*, 2011) eller avvaktande resultat (Wearn *et al.*, 2011), och det har därför inte använts så mycket till häst. I en studie gjord på senare tid är resultaten något mer positiva (Legere *et al.*, 2019).

En möjlig behandling som skulle kunna fungera som komplement till icke-medicinsk behandling är ”Sodium-glucose linked transport-2”-hämmare (SGLT2-hämmare), vilka redan visat goda resultat på humansidan (White, 2010).

SGLT2-hämmare och tidigare studier om dessa

De membranbundna transportproteinerna SGLT är en familj som finns på flera ställen i kroppen, och står för transport av glukos, aminosyror, joner, vitaminer och osmolyter. De mest

välstuderade är SGLT1, som framförallt finns i tarmens enterocyter, och SGLT2, som till största del finns i tubulicellerna i njuren. Dess viktigaste funktion i njuren är att reabsorbera glukos (White, 2010). Hos friska människor reabsorberas 99 % av den plasmaglukos som filtreras i njuren (Wright & Turk, 2003), och SGLT2 står för 90 % av denna glukosreabsorption (White, 2010). Inhiberas SGLT2 kommer således glukos ej att reabsorberas utan utsöndras via urinen istället, vilket motverkar hyperglykemi (White, 2010). De lägre nivåerna av glukos gör att insulinsvaret inte blir lika kraftigt och på så sätt förhoppningsvis inte når över gränsvärdet för när endokrinopatisk fång uppstår. Frånvaron av hyperglykemi leder till att en hyperinsulinemi inte blir lika kraftig eller ens uppstår.

Några exempel på SGLT2-hämmare som finns på marknaden är kanagliflozin och dapagliflozin. Velagliflozin finns inte som ett registrerat läkemedel i Sverige varken för djur eller människor (Meier *et al.*, 2019; White, 2010).

Goda resultat har setts i studier gjorda på velagliflozin hos häst. I en studie av Meier och medarbetare (2018b) utfodrades insulindysreglerade hästar med en så kallad provokationsdiet för att provocera fram fång för hästar med ökad risk för detta. Två grupper, en kontrollgrupp och en medicinerad grupp, gavs 12 g NCS per kg kroppsvikt per dag, över några veckors tid. Totalt fick 38 % av kontrollhästarna fång, medan ingen av de medicinerade hästarna utvecklade det (Meier *et al.*, 2018b). Medelvärdet av den maximala insulinkoncentrationen postprandiellt var 149 $\mu\text{IU/mL}$ i behandlingsgruppen och 272 $\mu\text{IU/mL}$ i kontrollgruppen, det vill säga 45 % lägre hos de behandlade hästarna jämfört med kontrollhästarna. Då det ungefärliga gränsvärdet för när fång uppstår uppskattas ligga runt 200 $\mu\text{IU/mL}$ (de Laat *et al.*, 2012; Meier *et al.*, 2018a) innebär resultaten att den behandlade gruppen hade en insulinnivå som ej bör leda till att fång, till skillnad från kontrollgruppen.

Vid behandling med en provokationsdiet med lägre NSC-innehåll men under längre tid än i Meiers studie (Meier *et al.*, 2018b), sågs också tydligt att alla behandlade hästar hade insulinkoncentrationer under det föreslagna gränsvärdet för när fång kan utvecklas pga hyperinsulinemi. Utöver detta sågs även en minskning på dryga 40 % i postprandiell maximal insulinkoncentration hos de behandlade individerna efter 16 veckors behandling (Meier *et al.*, 2019). Biverkningar såsom reaktion på läkemedlet eller hypoglykemi har inte rapporterats, ej heller polyuri eller polydipsi. Fler faktorer skulle dock behöva uppmätas på ett standardiserat sätt för att bättre kunna kartlägga eventuellt uppkomna biverkningar av behandling med läkemedlet, både gällande allvarlighetsgrad och biverkningstyp.

Syfte och frågeställning

Syftet med denna studie var att undersöka om SGLT2-hämmare är tillräckligt effektiva för att reducera det postprandiella insulinsvaret för att förhindra fång efter utfodring med vallfoder hos häst. Hypotesen var att behandling med SGLT2-hämmare i form av kanagliflozin skulle minska det postprandiella insulinsvaret hos hästar utfodrade med vallfoder jämfört med samma utfodring utan behandling.

MATERIAL OCH METOD

Hästarna

I studien ingick tre privatägda hästar (tabell 1). Inklusionskriterierna för dessa var minst en tidigare fångepisode diagnosticerad av veterinär, samt diagnosticerad ID baserad på insulinplasmakoncentrationer > 150 mIU/l 60-90 minuter efter ett oralt sockertest (OST) (Lindåse *et al.*, 2016) under sjukdomsfri period. När studien utfördes var samtliga hästar kliniskt friska och visade inga tecken på fång. Hösilaget som användes i försöket var det som hästarna fodrades med rutinmässigt. Häst A och B stod i samma stall och gavs samma foder, men häst C stod i ett annat stall och fick därför ett annat foder.

Tabell 1. Information om hästarna som ingick i studien. Hullpoäng enligt Henneke *et al.*, (1983), Cresty neck score (CNS) (Carter *et al.*, 2009a), samt vikt (kg) estimerad med viktmåttband

Häst	Ras	Födelseår	Hullpoäng	CNS	Vikt
			1-9	1-5	kg
Häst A	Miniatyrshetlandspenny	2005	5,5	2,5	120
Häst B	Islandshäst	2009	5	2,5	360
Häst C	Islandshäst	2005	6	3,5	430

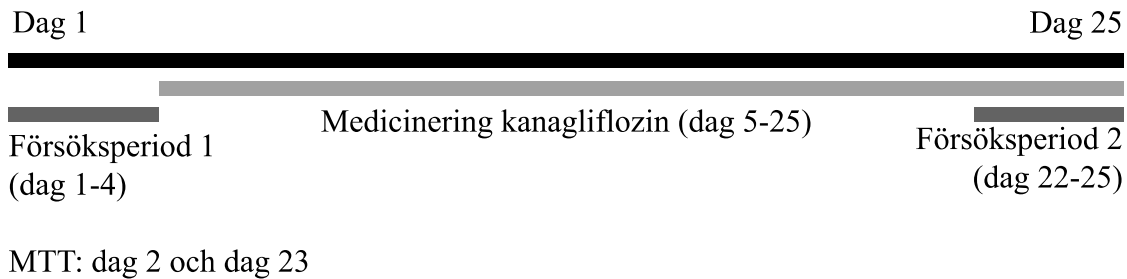
Försöksupplägg

Godkännande av försöken gjordes av Uppsala djurförsöksetiska nämnd, Uppsala, Sverige (dnr: 5.8.18-15533/2018).

Varje häst genomgick en studieperiod på 25 dagar (figur 1) och under denna tid två försöksperioder à fyra dagar. Vid försöksperioderna genomfördes en rad olika diagnostiska tester för att utvärdera hästarnas glukos- och insulinrespons. Efter första försöksperioden, dvs. på dag 5, påbörjades medicinering med kanagliflozin (Invokana), 1,8 mg/kg per oralt, vilket gavs en gång dagligen klockan 07.00 fram till studieperiodens slut. Andra försöksperioden genomfördes således under samtidig behandling med kanagliflozin.

Försöksperioderna var upplagda identiskt. Andra dagen av fyra genomfördes ett fodertolerans-test (meal tolerance test, MTT) på morgonen. Försöksperioderna genomfördes under våren 2019 för häst A och häst B, samt under hösten 2019 för häst C.

Försöksupplägg - studieperioden



Figur 1. Schematisk bild över försöksupplägget. Meal tolerance test (MTT).

För den sista hästen (häst C) blev försöksupplägget modifierat, och två fodertoleranstester genomfördes andra dagen under båda provtagningsperioderna, morgon (M) och kväll (K).

Fodertoleranstest

Kvällen innan respektive MTT placerades en permanentkateter (Intranule, 2,0 x 105 mm, Vygon, Ecouen, Frankrike) aseptiskt i ena jugularvenen under lokalbedövning (EMLA, AstraZeneca AB, Södertälje, Sverige). Hästarna utfodrades med det vallfoder de normalt utfodrades med och var vana vid. Hästarna fick sedan sin för kvällen sista fodergiva kl 21, men hade fri tillgång till vatten under natten. Under natten stod hästarna i individuell box på spån eller spån-pellets och fastades. Nästföljande morgon kl 8 gavs hästarna 0,4 kg torrsubstans (ts) hösilage per 100 kg kroppsvikt. Blodprov togs via katetern 10 minuter innan utfodring samt vid 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240 och 300 minuter efter utfodring. Katetern spolades igenom med fysiologisk koksaltlösning (Natriumklorid 9 mg/ml, Fresenius Kabi AB, Uppsala, Sverige) efter varje provtagning. Tiden då respektive häst ätit upp hela sin fodergiva noterades.

Den häst som genomgick två MTT samma dag följde ovanstående procedur, och gavs sedan en mindre fodergiva, 0,2 kg ts hösilage per 100 kg kroppsvikt, att konsumera inom en timmes tid efter sista blodprovstagningen kl 13. Därefter hade hästen fri tillgång på vatten, men gavs inget foder. Kl 19.00 utfördes ytterligare en MTT, med samma fodermängd och tidpunkter för blodprovstagning som för morgonens MTT, med undantag av att provtagningen vid 300 min exkluderades.

Hantering och analys av blodprover

Glukos mättes i helblod utan tillsats med glukosmätare (AccuCheck Aviva, Roche Diagnostics Scandinavia AB, Bromma, Sverige) direkt efter provtagning. Blodproven samlades i vakuumsrör innehållande litium-heparin och EDTA, vilka centrifugerades i 10 minuter i 2700 x g. Därefter överfördes plasman till eppendorfrör, som omedelbart frystes in i -80° C fram till analys av plasmainsulin.

Koncentrationerna av endogent insulin i plasman analyserades med hjälp av en kommersiell ELISA-metod (Mercodia Equine Insulin ELISA, Mercodia AB, Uppsala, Sweden), som evaluerats för användning på häst (Öberg *et al.*, 2012). Insulinnivåerna kontrollerades sedan med ett

kommersiellt kit (Mercodia Animal Insulin Control (Low, Medium, High), Mercodia AB, Uppsala, Sverige).

Dataanalys

Behandling av data, såsom uträknande av arean under kurvan (AUC) samt skapandet av grafer gjordes i programmet GraphPad Prism 8 (San Diego, USA). Värdena för AUC är uträknad som responsen över baslinjen, dvs över det glukos eller insulinvärde som uppmätts vid starttidpunkten ($x = 0$) för respektive kurva. Uträkning av medelvärden och procentuella skillnader utfördes i Microsoft Excel.

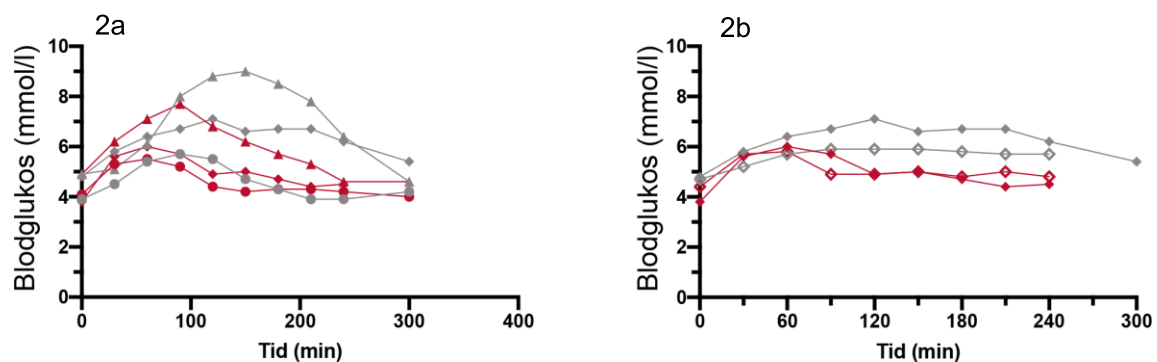
RESULTAT

Hästarna

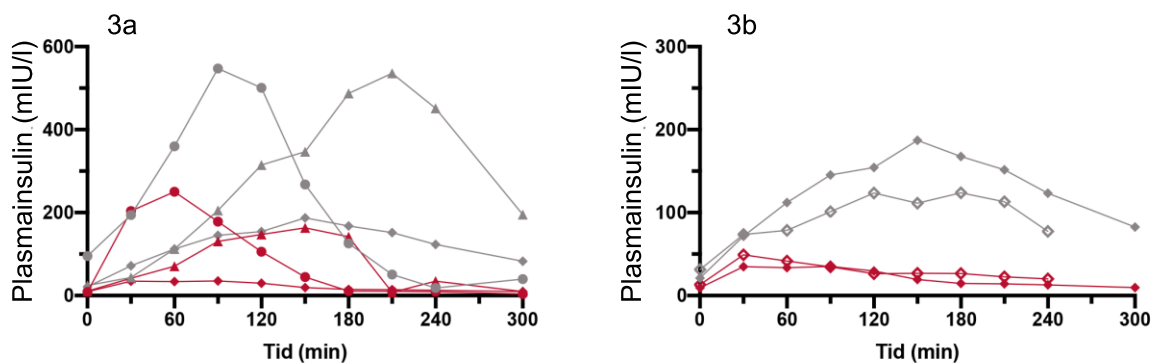
Inga av hästarna visade några kliniska tecken på sjukdom under studieperioden. Inte heller några allvarligare biverkningar sågs, såsom kraftig hypoglykemi eller allergiska reaktioner på läkemedlet.

Fodertoleranstestet

De postprandiella kurvorna för glukos- och insulinvärdena i blod och plasma över tid redovisas i figur 2 och 3.



Figur 2. Postprandiella koncentrationer av blodglukos (mmol/l) hos hästarna ($n = 3$) under meal tolerance test (MTT). Gråa kurvor avser glukoskoncentrationerna före medicinering och röda kurvor avser glukoskoncentrationerna efter medicinering. Häst A (cirkel), häst B (triangel) och häst C (romber) undersöktes med ett MTT på morgonen (2a). Häst C (romber) undersöktes med MTT under både morgon (fyllda romber) och kväll (oifyllda romber) (2b).



Figur 3. Postprandiella koncentrationer av plasmainsulin (mIU/l) hos hästarna ($n = 3$) under meal tolerance test (MTT). Grå kurvor avser insulinkoncentrationerna före medicinering och röda kurvor avser insulinkoncentrationerna efter medicinering. Häst A (cirkel), häst B (triangel) och häst C (romber) undersöktes med ett MTT på morgonen (3a). Häst C (romber) undersöktes med MTT under både morgon (fyllda romber) och kväll (oifyllda romber (3b)).

Glukos- och insulinkoncentrationerna minskade efter behandlingen under samtliga mätningar. Under morgonmätningarna minskade i genomsnitt arean under kurvan för glukoskoncentrationerna (AUC_{glu}) med 35% och arean under kurvan för insulinkoncentrationerna (AUC_{ins}) med 73% efter behandling (fig. 2A och 3C, tabell 2). Majoriteten av alla uppmätta insulinkoncentrationer under MTT låg under 200 mIU/l vid andra försöksperioden.

Tabell 2. Glukos och insulinrespons under ett meal tolerance test för häst A-C. AUC_{glu} (arean under kurvan för glukoskoncentrationerna över tid); AUC_{ins} (arean under kurvan för insulinkoncentrationerna över tid); R_{glu} (reducering i AUC_{glu} från före till efter medicinering); R_{ins} (reducering i AUC_{ins} från före till efter medicinering); $Kvot_{ins/glu}$ (mängden insulin per glukosenhet beräknat från AUC före respektive efter medicinering); R_{kvot} (reducering i kvoten mängd insulin per glukosenhet från före till efter medicineringen). Efter respektive häst anges om värdena är från morgon- (M) eller kväll (K)

Häst	AUC_{glu}		AUC_{ins}		R_{glu} (%)	R_{ins} (%)	$Kvot_{ins/glu}$		R_{kvot} (%)
	Före	Efter	Före	Efter			Före	Efter	
	(mmol/l x min)		(mIU/l x min)				(mIU/mmol)		
Häst A (M)	210,0	139,5	48669	22435	34	54	232	161	31
Häst B (M)	631,5	338,5	80606	19849	46	75	128	59	54
Häst C (M)	453,0	343,5	31736	3620	24	89	70	11	85
Häst C (K)	231,0	165,0	15864	4187	29	74	69	25	63

Kvoten insulin genom glukos, dvs. hur stark insulinresponsen är per glukosenhet (mIU/mmol), minskade efter behandling med i genomsnitt med 57 %.

Hos häst C minskade AUC_{glu} under morgonmätningarna med 24 % då hästen medicinerades jämfört med före behandling. Under kvällsmätningarna var denna minskning 29 %. AUC_{ins}

minskade med 89 % under morgonmätningarna då hästen medicinerades, samt med 74 % under kvällsmätningarna (fig 2B och 3D).

Djurägare till häst B och C rapporterade att de upplevde att hästarna blivit lindrigt tröttare, samt tappat lite i vikt, detta rapporterades dock ej för häst A.

DISKUSSION

Syftet med denna studie var att se om SGLT2-hämmare är tillräckligt effektiva för att reducera det postprandiella insulinsvaret för att förhindra fång efter utfodring med vallfoder hos häst. Resultaten av studien visar att SGLT2 hämmaren kanagliflozin kan vara ett effektivt läkemedel för att minska insulinresponsen hos insulindysreglerade hästar. Insulinnivåerna efter utfodring var lägre under medicinering och nästan alla uppmätta insulinkoncentrationer var < 200 mIU/l, vilket har föreslagits vara ett gränsvärde för när hästar utvecklar fång (de Laat *et al.*, 2012; Meier *et al.*, 2018a).

Tidigare studier har gjorts på SGLT2-hämmaren velagliflozin (Meier *et al.*, 2019; Meier *et al.*, 2018b), men då det inte är ett registrerat läkemedel valdes kanagliflozin som både är registrerat, används inom humanmedicinen samt finns tillgängligt i Sverige.

Postprandiell glukoskoncentration minskade under medicinering, men skillnaden var mer uttalad för insulinkoncentrationerna. Tydligast syntes detta i minskningen i kvoten insulin/glukos från före till under behandling. Detta innebär alltså att det kan räcka med en liten minskning av glukoskoncentrationerna postprandiellt under medicinering med kanagliflozin för att hästen ska sättas utom risk för att utveckla endokrinopatisk fång. Vad som kan förklara detta är att förhållandet mellan insulin och glukos inte är linjärt, utan kan beskrivas med hjälp av en sigmoidal kurva med insulin som en funktion av glukos (Grodsky, 1972). Då detta förhållande är komplicerat och ej välstuderat på häst så bör både insulin- och glukoskoncentrationer mätas vid insättande av medicinering för att avgöra en lämplig, individanpassad dos av läkemedlet.

Samtliga värden för AUC var uträknade ovan baslinjen dvs. ovanför det mätvärde som uppmätts innan hästen givits något foder. Detta för att basalnivåerna av glukos och insulin inte skulle inkluderas i skillnaden mellan de två försöksperioderna.

Mängden foder hästarna fick under MTT, 0,4 kg ts hösilage/100 kg kroppsvikt, är tänkt att simulera en normal utfodringssituation, då mängden ungefär motsvarar ett mål foder för en häst som fodras 3-4 gånger på en dag. Dock var ingen analys gjord på hösilagens energi- och näringsinnehåll och halten NSC var därför okänd. Detta är en begränsning för studien då olika hög halt NSC i grovfoder ger olika glykemisk och insulinemisk respons (Carslake *et al.*, 2018; Lindåse *et al.*, 2018). Skillnaden mellan insulinkoncentrationerna postprandiellt accentueras dessutom ju högre halten NSC är i fodret hos en häst med ID jämfört med en frisk häst (Lindåse *et al.*, 2018).

Hösilaget som användes i detta försök var det grovfoder hästarna redan utfodrades med. På grund av de tidsmässiga begränsningarna kunde en akklimatiseringsperiod eller övergång till annat foder inte göras. Häst A och B stod i samma stall och utfodrades med samma vallfoder, medan häst C stod i ett annat stall med annat foder. Dessutom utfördes testerna under hösten på

häst C medan testerna på häst A och B genomfördes på våren. Då det finns en säsongsbaserad skillnad i betacellssvaret på glukos (Beythien *et al.*, 2017), med högre IR ju kortare dagarna är, så är det i framtida studier lämpligt att både analysera NSC-halten i vallfodret och att ha alla mätperioder förlagda under samma årstid.

Skillnad i insulinkänslighet över dygnet sågs hos häst C med lägre insulinkänslighet på morgonen jämfört med på kvällen, vilket kunde förväntas utifrån tidigare studier (Glunk *et al.*, 2015). Medicinen sågs även ha god effekt flera timmar efter administration.

Under de försök som gjordes då häst C fick medicinering uppmättes postprandiella insulinvärden ungefär motsvarande de som setts hos friska hästar som utfodrats med en mindre mängd hösilage jämfört med vad som utfodrats i denna studie (Carslake *et al.*, 2018). Det finns många variabler som kan variera då de olika fodren haft olika halt NSC, men en möjlig förklaring kan vara att häst C hade mindre uttalad ID jämfört med häst A och B. Då graden av ID misstänks vara olika hos de tre hästarna kan det ha gjort att doseringen inte passat lika bra till alla. Möjligen skulle dosen kunna sänkts till häst C, och ändå kunnat vara tillräcklig för att minska insulinsvaret. Vidare studier i ämnet skulle med fördel kunna fokusera på att fastställa en ungefärlig dosering i förhållande till hästens grad av IR, även om individanpassningar troligen kommer behövas.

Några biverkningar som setts hos människor och nämns som vanliga eller mycket vanliga vid behandling med kanagliflozin är hypoglykemi, förstoppning, urinvägsinfektion, svampinfektion i de kvinnliga genitalierna samt polyuri och polydipsi (Fass, 2020). Samtliga hästar har under försöksperioden varit kliniskt friska och det är därför högst osannolikt att de utvecklat förstoppning eller urinvägsinfektion utan att detta noterats. En noggrannare monitorering av glukoskoncentrationerna under medicineringsperioden skulle ur profylaktisk hänsyn varit motiverat för att kunna förutse och förhindra att hypoglykemi utvecklats på hästar som svarar mycket bra på medicineringen, exempelvis för att de är låggradigt ID. Hos en i övrigt frisk häst med fri tillgång till vatten kan en viss grad av polyuri kompenseras av polydipsi. Mätning av vattenintag samt urinproduktion före och under medicinering bör därför göras för att kunna avgöra om polyuri och polydipsi råder, samt i sådana fall kvantifiera dem. Urinproduktionen är ur ett praktiskt perspektiv mycket svår att mäta på häst, men vattenintaget mäts enkelt hos en uppstallad häst.

Hypoglykemi nämns som en av de potentiella biverkningarna av läkemedlet. En skillnad syntes mellan de postprandiella insulinsvaren före medicinering mellan de tre hästarna (fig. 2, C), troligen på grund av att de var ID i olika grad. Denna skillnad syntes även efter medicinering, då häst C tidigt återgick till sina basalnivåer av insulin. Detta kan ha berott på att häst C's vallfoder innehöll låga halter NSC och därför gav en svagare insulinemisk respons (Carslake *et al.*, 2018), alternativt att denna individ inte var lika ID och att den stora glukosförlusten via njuren gör att resterande mängd glukos i blodet nästan inte ger upphov till någon insulinrespons alls. På längre sikt kan detta leda till trötthet samt hullminskning till följd av energiunderskott, något som ägarna till både häst B och C upplevde. Dessa observationer är subjektiva och icke-blindade, men vilken dos läkemedel som skall ges i förhållande till hur ID hästen är bör givetvis studeras närmare för att uppnå adekvat behandling och för att undvika biverkningar.

Konklusion

Sammanfattningsvis visar denna studie att det postprandiella glukos- och insulinsvaret minskade vid medicinering med kanagliflozin. Eftersom inga biverkningar (av allvarigare grad) setts är användning av SGLT2-hämmare till hästar med EMS av stort intresse, med reservation för att ytterligare studier bör göras på en bredare population av hästar samt för att bättre kunna fastställa en lämplig, individanpassad dos.

POPULÄRVETENSKAPLIG SAMMANFATTNING

Övervikt och fetma är ett ökande problem, inte bara hos människor utan även hos våra husdjur. Detta ger hälsoproblem då fetma är förknippat med en rad sjukdomar, bland annat diabetes. Diabetes kan bland annat bero på att en så kallad insulinresistens uppstått. Insulinresistens innebär att det krävs en ökad mängd insulin än tidigare för att lagra in samma mängd glukos, dvs. individen får ett kraftigt insulinsvar i förhållande till sitt glukosintag. När insulinproduktionen inte kan matcha insulinresistensen uppstår diabetes typ 2, en sjukdom som blir allt vanligare hos människor. Den ungefärligt motsvarande varianten hos hästarna kallas Ekvint Metabolt Syndrom (EMS), med undantaget att hästar har en stor kapacitet när det kommer till att producera insulin och därför uppstår diabetes typ 2 mycket mer sällan hos hästar än människor.

En häst med EMS kan dock inte reglera sin insulinhalt på ett normalt sätt. Detta benämns insulindysreglering (ID) vilket leder till höga halter insulin i blodet. Höga halter insulin ökar kraftigt risken för att hästen ska utveckla fång, en smärtsam hovsjukdom där en inflammation uppstår i förankringen mellan hovens kapsel och hovbenet, vilket leder till nedsatt vävnadshållfasthet med risk för att hovkapseln lossar från tåbenet. Den vanligaste anledningen till att man upptäcker att en häst har EMS är att den får fång och att man då kommer i kontakt med en veterinär. Andra tecken som kan tyda på att hästen har EMS är överhull samt tydliga fettdepåer runt mankam och svansfäste, men detta ses inte hos alla hästar med EMS. Hästägare förknippar ofta fång med betesperioden, vilket är en rimlig koppling då hästen kan få i sig väldigt stora mängder socker vid denna period på året. Om hästen är ID kan insulinnivån i blodet då bli extremt hög och utgöra en risk för fång.

EMS behandlas idag främst genom motion och strikt diet som ger en viktnedgång. Fetma medför en minskad insulinkänslighet hos individen, och ökad motion gör att kroppsvikten minskar samt att insulinsresistens minskar oavsett kroppsvikt. Dietrestriktioner ges för att undvika höga insulinkoncentrationer i blodet efter utfodring. Det är viktigt att hästen får i sig en begränsad mängd energi totalt, men även att fodret i sig inte är för sockerrikt. Ett grovfoder med mycket fibrer och lite socker ger mindre glukos till hästens blod per tidsenhet än omvända proportioner, vilket håller insulinnivåerna i schack. Kraftfoder har nästan uteslutande höga halter socker och/eller stärkelse och låg fiberhalt och bör därför uteslutas helt hos en häst med EMS. För väldigt sjuka individer som får fång trots att man som djurägare är noggrann med hull, motion och foder, skulle ett komplement till skötselåtgärderna vara av stor nytta.

Det finns flera läkemedel som används med framgång hos människor med diabetes. Ett av dessa är natrium-glukos länkade-transport-2-hämmare, (eng: *Sodium-glucose linked transport-2-inhibitors*), så kallade SGLT2-hämmare. Dessa förhindrar att glukos återtas till blodet när det renas genom njuren, vilket gör att en stor mängd glukos utsöndras med urinen. Detta leder till att halten glukos i blodet blir lägre, vilket innebär lägre nivåer av insulin i blodet, vilket motverkar att hästen får fång. I denna studie undersöks om dessa SGLT2-hämmare är tillräckligt effektiva för att sänka insulinhalterna efter utfodring med hösilage i en vanlig utfodringssituation.

Till studien användes tre hästar som konstaterats ha EMS. Dessa studerades under 25 dagar, och genomgick under dessa två likadana försöksperioder (dag 1-4 och dag 22-25). Under den

första försöksperioden utvärderades hästarnas glukos och insulinsvar. Efter första försöksperiodens slut, dag 5, påbörjades medicinering med SGLT2-hämmaren Invokana (aktiv substans: kanagliflozin), vilket fortsatte till dag 25. Hästarna gavs medicinen via munnen i tablettform (1,8 mg/kg kroppsvikt) en gång om dagen på morgonen kl 07. Dag 2 och dag 23 genomfördes ett fodertoleranstest. Då gavs hästarna 0,4 kg torrs substans hösilage per 100 kg kroppsvikt kl 08. Ur katetern, som lagts i halsvenen kvällen innan, togs blodprov 10 minuter innan samt 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240 och 300 minuter efter utfodring. Därefter fick hästarna leva som vanligt. För en av hästarna ändrades upplägget, denne fick istället genomgå ovanstående procedur två gånger under de två dagarna, dvs den genomgick totalt fyra test: två på morgonen och två på kvällen.

I resultaten sågs en tydlig minskning i glukos- och insulinkoncentrationerna under medicinering. Under morgonmätningarna sjönk halterna glukos över tid med i genomsnitt 35 %, och halterna insulin med i genomsnitt 73 % jämfört med före medicinering. Hos den häst som testades både morgon och kväll syntes det att medicinen hade effekt även på kvällsmätningarna vid medicinering på morgonen. Inga biverkningar av medicinen sågs på hästarna under studiens gång.

Dessa resultat bådär gott för framtiden, och visar att SGLT2-hämmare kan få en plats i behandlingen av hästar med EMS. Fler studier behöver göras, både där man undersöker hur stor dos medicin som är lämplig i förhållande till hur insulinresistent hästen är, men även på en större grupp hästar så resultaten kan göras mer säkra.

REFERENSER

- Argo, C.M., Curtis, G.C., Grove-White, D., Dugdale, A.H.A., 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.
- Arnold, W., Ruf, T., Kuntz, R. (2006). Seasonal adjustment of energy budget in a large wild mammal, the Przewalski horse (*Equus ferus przewalskii*). II. Energy expenditure. *Journal of Experimental Biology*, 209: 4566–457.
- Asplin, K.E., Sillence, M.N., Pollitt, C.C., McGowan, C.M. (2007). Equine laminitis-Induced by hyperinsulinaemia in ponies. *The Veterinary Journal*, 174: 530–535.
- Bailey, C.J., Mynett, K.J., Page, T. (1994). Importance of the intestine as a site of metformin-stimulated glucose utilization. *British Journal of Pharmacology*, 112: 671–675.
- Bamford, N.J. (2019). Clinical insights - Treatment of laminitis. *Equine Veterinary Journal*, 51: 145–146.
- Bamford, N.J., Baskerville, C.L., Harris, P.A., Bailey, S.R. (2015). Postprandial glucose, insulin, and glucagon-like peptide-1 responses of different equine breeds adapted to meals containing micronized maize. *Journal of Animal Science*, 93: 3377–3383
- Bamford, N.J., Potter, S.J., Baskerville, C.L., Harris, P.A., Bailey, S.R. (2018). Influence of dietary restriction and low-intensity exercise on weight loss and insulin sensitivity in obese equids. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33: 280–286.
- 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: 101–107.
- Beythien, E., Wulf, M., Ille, N., Aurich, J., Aurich, C. (2017). Effects of sex, pregnancy and season on insulin secretion and carbohydrate metabolism in horses. *Animal Reproduction Science*, 184: 86–93.
- Borgia, L., Valberg, S., McCue, M., Watts, K., Pagan, J. (2011). Glycaemic and insulinaemic responses to feeding hay with different non-structural carbohydrate content in control and polysaccharide storage myopathy-affected horses. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 95: 798–807.
- Brinkmann, L., Gerken, M., Riek, A. (2012). Adaptation strategies to seasonal changes in environmental conditions of a domesticated horse breed, the Shetland pony (*Equus ferus caballus*). *The Journal of Experimental Biology*, 215: 1061–1068.
- Bröjer, J., Lindåse, 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: 1543–1550.
- Carslake, H.B., Argo, C. McG., Pinchbeck, G.L., Dugdale, A.H.A., McGowan, C.M. (2018). Insulinaemic and glycaemic responses to three forages in ponies. *The Veterinary Journal*, 235: 83–89.
- Carter, R.A., Geor, R.J., Burton Staniar, W., Cubitt, T.A., Harris, P.A. (2009a). Apparent adiposity assessed by standardised scoring systems and morphometric measurements in horses and ponies. *The Veterinary Journal*, 179: 204–210.

- Carter, R.A., Teriber, K.H., Geor, R.J., Douglass, L., Harris, P.A. (2009b). Prediction of incipient pasture-associated laminitis from hyperinsulinaemia, hyperleptinaemia and generalised and localised obesity in a cohort of ponies. *Equine Veterinary Journal*, 41: 171-178.
- Chameroy, K.A., Frank, N., Elliott, S.B., Boston, R.C. (2016). Comparison of plasma active glucagon-like peptide 1 concentrations in normal horses and those with equine metabolic syndrome and in horses placed on a high-grain diet. *Journal of Equine Veterinary Science*, 40: 16-25.
- Coleman, M.C., Belknap, J.K., Eades, S.C., Galantino-Homer, H.L., Hunt, R.J., Geor, R.J., McCue, M.E., McIlwraith, C.W., Moore, R.M., Peroni, J.F., Townsend, H.G., White, N.A., Cummings, K.J., Ivanek-Miojevic, R., Cohen, N.D. (2015). Case-control study of risk factors for pasture and endocrinopathy-associated laminitis in North American horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 253: 470-478.
- 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: 129-135.
- de Laat, M.A., McGree, J.M., Sillence, M.N. (2015). Equine hyperinsulinemia - investigation of the enteroinsular axis during insulin dysregulation. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, doi:10.1152/ajpendo.00362.2015. [2019-11-07].
- de Laat, M.A., Patterson-Kane, J.C., Pollitt, C.C., Sillence, M.N., McGowan, C.M. (2013). Histological and morphometric lesions in the pre-clinical, developmental phase of insulin-induced laminitis in Standardbred horses. *The Veterinary Journal*, 195: 305-312.
- de Laat, M.A., Sillence, M.N., McGowan, C.M., Pollitt, C.C. (2012). Continuous intravenous infusion of glucose induces endogenous hyperinsulinaemia and lamellar histopathology in Standardbred horses. *The Veterinary Journal*, 191: 317-322.
- Drucker, D.J. (2006). The biology of incretin hormones. *Cell Metabolism*, 3: 152-165.
- Durham, A.E., Frank, N., McGowan, C.M., Menzies-Gow, N.J., Roelfsema, E., Vervuert, I., Feige, K., Fey, K. (2019). ECEIM consensus statement on equine metabolic syndrome. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33: 335-349.
- Durham, A.E., Rendle, D.I., Newton, J.R. (2008). The effect of metformin on measurements of insulin sensitivity and beta cell response in 18 horses and ponies with insulin resistance. *Equine Veterinary Journal*, 40: 493-500.
- Egan, J.M., Bulotta, A., Hui, H., Perfetti, R. (2003). GLP-1 receptor agonists are growth and differentiation factors for pancreatic islet beta cells. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 19: 115-123.
- Fass (2020-01-13). *Invokana*. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20120629000039#side-effects> [2020-04-10].
- Firshman, A.M., Valberg, S.J. (2007). Factors affecting clinical assessment of insulin sensitivity in horses. *Equine Veterinary Journal*, 39: 567-575.
- Frank, N. (2011). Equine metabolic syndrome. *Veterinary Clinicians Equine Practice*, 27: 73-92.
- Frank, N., Tadros, E.M. (2014). Insulin dysregulation. *Equine Veterinary Journal*, 46: 103-112.
- Geor, R., Frank, N. (2009). Metabolic syndrome - From human organ disease to laminar failure in equids. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 129: 151-154.
- Geor, R.J., Harris, P. (2009). Dietary management of obesity and insulin resistance - countering risk for laminitis. *The Veterinary Clinician Equine Practice*, 25: 51-65.

- Glunk, E.C., Hathaway, M.R., Grev, A.M., Lamprecht, E.D., Maher, M.C., Martinson, K.L. (2015). The effect of a limit-fed diet and slow-feed hay nets on morphometric measurements in adult horses. *Journal of Animal Science*, 93: 4144–4152.
- Grodsky, G.M. (1972). A threshold distribution hypothesis for packet storage of insulin and its mathematical modeling. *The Journal of Clinical Investigation*, 51: 2047-2059.
- Harris, P., Geor, R.J. (2009). Primer on dietary carbohydrates and utility of the glycemic index in equine nutrition. *The Veterinary Clinician Equine Practice*, 25: 23-37.
- 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: 371-372.
- Hoffman, R.M., Boston, R.C., Stefanovski, D., Kronfeld, D.S., Harris, P.A. (2003). Obesity and diet affect glucose dynamics and insulin sensitivity in Thoroughbred geldings. *Journal of Animal Science*, 81:2333–2342.
- Hustace, J.L., Firshman, A.M., Mata, J.E. (2009). Pharmacokinetics and bioavailability of metformin in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 70: 665-668.
- Jensen, R.B., Danielsen, S.H., Tauson, A. (2016). Body condition score, morphometric measurements and estimation of body weight in mature Icelandic horses in Denmark. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 58: 19-23.
- Johnson, P.J. (2002). The equine metabolic syndrome peripheral Cushing's syndrome. *The Veterinary Clinics Equine Practice*, 18: 271-293.
- Johnson, R.J., Stenvinkel, P., Martin, S.L., Jani, A., Sanchez-Lozada, L.G., Hill, J.O., Lanaspa, M.A. (2013). Redefining metabolic syndrome as a fat storage condition based on studies of comparative physiology. *Obesity*, 21, 659–664.
- Johnson, P.J., Wiedmeyer, C. E., Ganjam, V.K. (2012). Diabetes, insulin resistance, and metabolic syndrome in horses. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 6: 534-540.
- Karikoski, N.P., Horn, I., McGowan, T.W., McGowan, C.W. (2011). The prevalence of endocrinopathic laminitis among horses presented for laminitis at a first-opinion/referral equine hospital. *Domestic Animal Endocrinology*, 41: 111-117.
- Kheder, M.H., Bailey, S.R., Dudley, K.J., Sillence, M.N., de Laat, M.A. (2018). Equine glucagon-like peptide-1 receptor physiology. *PeerJ*, 6:e4316, doi: 10.7717/peerj.4316. [2019-10-05].
- Kosolofski, H.R., Gow, S.P., Robinson, K.A. (2017). Prevalence of obesity in the equine population of Saskatoon and surrounding area. *Canadian Veterinary Journal*, 58:967–970.
- Kuntz, R., Kubalek, C., Ruf, T., Tatruch, F., Arnold, W. (2006). Seasonal adjustment of energy budget in a large wild mammal, the Przewalski horse (*Equus ferus przewalskii*). I. Energy intake. *Journal of Experimental Biology*, 209: 4557-4565.
- Legere, R.M., Taylor, D.R., Davis, J.L., Bello, K., Parker, C., Judd, R.L., Wooldridge, A.A. (2019). Pharmacodynamic effects of pioglitazone on high molecular weight adiponectin concentrations and insulin response after oral sugar in equids. *Journal of Equine Veterinary Science*, 82: 102797.
- Lindåse, S., Müller, C., Nostell, K., Bröjer, J. (2018). Evaluation of glucose and insulin response to haylage diets with different content of nonstructural carbohydrates in 2 breeds of horses. *Domestic Animal Endocrinology*, 64: 49-58.
- Lindåse, S., Nostell, K., Bröjer, J. (2016). A modified oral sugar test for evaluation of insulin and glucose dynamics in horses. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 58: 55-63.

- McDonald, P., Edwards, R.A., Greenhalgh, J.F.D., Morgan, C.A., Sinclair, L.A., Wilkinson, R.G. (2011). *Animal Nutrition*. 7th edition. Harlow, England: Pearson.
- McGowan, C.M. (2010). Endocrinopathic laminitis. *Veterinary Clinicians Equine Practice*, 26: 233-237.
- Meier, A., de Laat, M., Reiche, D., Fitzgerald, D., Sillence, M. (2019). The efficacy and safety of velagliflozin over 16 weeks as a treatment for insulin dysregulation in ponies. *BMC Veterinary Research*, 15: 1-10.
- Meier, A.D., de Laat, M.A., Reiche, D.B., Pollitt, C.C., Walsh, D.M., McGree, J.M., Sillence, M.N. (2018a). The oral glucose test predicts laminitis risk in ponies fed a diet high in nonstructural carbohydrates. *Domestic Animal Endocrinology*, 63: 1-9.
- Meier, A., Reiche, D., de Laat, M., Pollitt, C., Walsh, D., Sillence, M. (2018b). The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor velagliflozin reduces hyperinsulinemia and prevents laminitis in insulin-dysregulated ponies. *PLoS One*. doi: 10.1371/journal.pone.0203655 [2019-09-28]
- Morgan, R.A., Keen, J.A., McGowan, C.M. (2016). Treatment of equine metabolic syndrome: A clinical case series. *Equine Veterinary Journal*, 48: 422-426.
- Potter, S.J., Bamford, N.J., Harris, P.A., Bailey, S.R. (2016). Prevalence of obesity and owners' perceptions of body condition in pleasure horses and ponies in south-eastern Australia. *Australian Veterinary Journal*, 94: 427-432.
- 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: 751-754.
- Robin, C.A., Ireland, J.L., Wylie, C.E., Collins, S.N., Verheyen, K.L.P., Newton, J.R. (2015). Prevalence of and risk factors for equine obesity in Great Britain based on owner-reported body condition scores. *Equine Veterinary Journal*, 47: 196-201.
- Rodiek, A.V., Stull, C.L. (2007). Glycemic index of ten common horse feeds. *Journal of Equine Veterinary Science*, 5: 205-211.
- Sillence, M.N. (2012). 'Supersize me' - on equine obesity. *The Veterinary Journal*, 194: 137-138.
- Sillence, M.N., Doughty, H., Mills, I., McDonald, C., Scott, J., Poolman, G., (1999). Evaluating the potential for a horse industry information service. *Rural Industries Research and Development Corporation*, Publication 99/9, Kingston ACT, Australia.
- Sjaastad, Ø.V., Sand, O., & Hove, K., (2010). *Physiology of Domestic Animals*. 2nd edition. Oslo: Scandinavian Veterinary Press.
- Stephenson, H.M., Green, M.J., Freeman, S.L. (2011). Prevalence of obesity in a population of horses in the UK. *The Veterinary Record*, doi: 10.1136/vr.c6281. [2019-11-13]
- Suagee, J.K., Corl, B.A., Wearn, J.G., Crisman, M.V., Hulver, M.W., Geor, R.J., McCutcheon, L.J. (2011). Effects of the insulin-sensitizing drug pioglitazone and lipopolysaccharide administration on insulin sensitivity in horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25: 356-364.
- Treiber, K.H., Kronfeld, D.S., Hess, T.M., Byrd, B.M., Splan, R.K., Burton Staniar, W. (2006). Evaluation of genetic and metabolic predispositions and nutritional risk factors for pasture-associated laminitis in ponies. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228: 1538-1545.

- Tinworth, K.D., Boston, R.C., Harris, P.A., Sillence, M.N., Raidal, S.L., Noble, G.K. (2012). The effect of oral metformin on insulin sensitivity in insulin-resistant ponies. *The Veterinary Journal*, 191: 79-84.
- van Eps, A.W., Burns, T.A. (2019). Are there shared mechanisms in the pathophysiology of different clinical forms of laminitis and what are the implications for prevention and treatment? *The Veterinary Clinicians Equine Practice*, 35: 379-398.
- Walsh, D.M., McGowan, C.M., McGowan, T., Lamb, S.V., Schanbacher, B.J., Place, N.J. (2009). Correlation of plasma insulin concentration with laminitis score in a field study of equine Cushing's disease and Equine Metabolic Syndrome. *Journal of Equine Veterinary Science*, 29: 87-94.
- Wearn J.M., Crisman M.V., Davis J.L., Geor, R.J., Hodgson, D.R., Suagee, J.K., Ashraf-Khorassani, M., McCutcheon, L.J. (2011). Pharmacokinetics of pioglitazone after multiple oral dose administration in horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 34:252-258.
- White, R.J. (2010). Apple trees to sodium glucose co-transporter inhibitors - A review of SGLT2 inhibition. *Clinical Diabetes*, 28: 5-10.
- Wright, R.M., Turk, E. (2003). The sodium glucose transport family. *European Journal of Physiology*, doi: 10.1007/s00424-003-1063-6. [2019-10-03].
- Wyse, C.A., McNie, K.A., Tannahill, V.J., Murray, J.K., Love, S. (2008). Prevalence of obesity in riding horses in Scotland. *The Veterinary Record*, doi: 10.1136/vr.162.18.590. [2019-11-13].
- Öberg, J., Bröjer, J., Wattle, O., Lilliehöök, I. (2012). Evaluation of an equine-optimized enzyme-linked immunosorbent assay for serum insulin measurement and stability study of equine serum insulin. *Comparative Clinical Pathology*, 21: 1291–1300.