



Hur påverkar vallfodrets sockerinnehåll insulinresponsen hos EMS-hästar behandlade med en SGLT2-hämmare?

Karolina Pålsson



Självständigt arbete • 30 hp
Sveriges lantbruksuniversitet, SLU
Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap
Veterinärprogrammet

Uppsala 2023

Hur påverkar vallfodrets sockernehåll insulinresponsen hos EMS-hästar behandlade med en SGLT2-hämmare?

How does the sugar content in forage affect the insulin response in horses with EMS under treatment with an SGLT2 inhibitor?

Karolina Pålsson

Handledare:	Cecilia Müller, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för husdjurens utfodring och vård
Bitr. handledare:	Sanna Truelsen Lindåse, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper
Bitr. handledare:	Johan Bröjer, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper
Examinator:	Miia Riihimäki, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för kliniska vetenskaper

Omfattning:	30 hp
Nivå och fördjupning:	Avancerad nivå, A2E
Kurstitel:	Självständigt arbete i veterinärmedicin
Kurskod:	EX0869
Program/utbildning:	Veterinärprogrammet
Kursansvarig inst.:	Institutionen för kliniska vetenskaper
Utgivningsort:	Uppsala
Utgivningsår:	2023
Omslagsbild:	Fotografi taget av Karolina Pålsson
Upphovsrätt:	Alla bilder används med upphovspersonens tillstånd.
Nyckelord:	antidiabetikum, ekvint metabolt syndrom, häst, insulindysreglering, lättlösliga kolhydrater

Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Veterinärprogrammet

Sammanfattning

Ekvint metabolt syndrom (EMS) är ett sjukdomskomplex som kan skapa stora hälsoproblem för drabbade hästar. Tre huvudsakliga komponenter ingår i EMS: insulindysreglering (ID), fetma (generell eller regional) samt insulinorsakad fång/ökad risk för insulinorsakad fång. Störst fokus ligger på ID, ett begrepp som framför allt används för att beskriva störningar i regleringen av insulinplasmakoncentrationerna. Det leder till hyperinsulinemi på grund av den onormalt höga postprandiella insulinrespons som uppstår vid ID. Hyperinsulinemin orsakar en hormonell obalans som bland annat ökar risken för fång.

Vid behandling av hästar med EMS fokuseras det framför allt på en anpassad foderstat samt regelbunden fysisk aktivitet. Flertalet studier har påvisat att innehållet socker och stärkelse i foder har en större inverkan på den postprandiella insulinresponsen jämfört med exempelvis fibrer och fett. Sockret benämns vanligen som lättlösliga kolhydrater eller WSC efter dess engelska namn "water-soluble carbohydrates". Att undvika WSC helt i foderstaten är inte möjligt eftersom alla vallfoder innehåller mer eller mindre WSC. I dagsläget rekommenderas att innehållet av WSC i vallfoder för hästar med EMS bör vara <10 % av torrsubstansen (ts) för att undvika hög postprandiell insulinrespons och därmed minska risken för fång. Tyvärr finns det flera hästar med EMS som, trots utfodring med vallfoder med WSC <10 % ts, fortfarande får för hög postprandiell insulinrespons och därmed ändå löper stor risk för fång. I dessa fall kombineras de rekommenderade utfodringsåtgärderna med medicinsk behandling. En läkemedelsgrupp som används inom humanvården för behandling av diabetes mellitus typ 2 är SGLT2-hämmare. I ett fåtal studier har det undersökts ifall SGLT2-hämmare kan användas vid behandling av EMS-hästar. I den här studien (som är en del av en större studie) undersöktes hur WSC-innehållet i vallfoder påverkade den postprandiella insulinresponsen under behandling med en SGLT2-hämmare. Hypotesen var att hästar utfodrade med vallfoder med högt WSC-innehåll kommer ha högre insulinrespons jämfört med hästar utfodrade med vallfoder med lågt WSC-innehåll under tre veckors behandling med en SGLT2-hämmare.

Nio privatägda hästar av varierande ras, kön och ålder ingick i studien. På klinik fick hästarna bland annat genomgå ett fodertoleranstest (meal tolerance test, MTT) där glukos och insulinrespons över tid mättes. Därefter stod hästarna på tre veckors behandling med SGLT2-hämmaren kanagliflozin innan de fick genomgå ytterligare ett MTT med samma procedur som före behandling. Prover på hästarnas vallfoder analyserades för WSC-innehållet. Därefter utfördes statistiska analyser för att undersöka korrelationen mellan innehåll av WSC eller WSC minus fruktaner i vallfodret och arean underkurvan (AUC) för hästarnas postprandiella insulinresponskurva före och efter tre veckors behandling med kanagliflozin.

Resultaten visade att WSC-innehållet i övervägande del av hästarnas vallfoder var <15 % av ts. En häst hade ett foder med ett WSC-innehåll på 23 % av ts. Det var ingen skillnad i innehåll av vare sig WSC eller WSC minus fruktaner i vallfodren vid jämförelse före och efter behandling ($P < 0,05$). Behandling med kanagliflozin sänkte den postprandiella insulinresponsen under MTT hos samtliga hästar. I genomsnitt minskade AUC för insulin med 55 %. Ingen korrelation mellan koncentrationen WSC eller WSC minus fruktaner och AUC för insulinresponsen under MTT hos de inkluderade hästarna kunde identifieras. Slutsatsen som går att dra från resultaten är att innehållet av WSC eller WSC minus fruktaner i vallfodret inte har en betydande påverkan på insulinresponsen under ett MTT vid behandling med en SGLT2-hämmare, om WSC-halten i fodret är <23 % av ts. Studien visade på möjligheter för nya behandlingsmetoder för svårbehandlade EMS-hästar med måttlig till kraftig ID.

Nyckelord: antidiabetikum, ekvint metabolt syndrom, häst, insulindysreglering, lättlösliga kolhydrater

Abstract

Equine metabolic syndrome (EMS) is a collection of risk factors for endocrinopathic laminitis which creates health problems for the affected horses and their owners. Three main components are included in EMS: insulin dysregulation (ID), obesity (general or regional excessive fat accumulation) and laminitis or higher risk of laminitis. The most important is insulin dysregulation which is a term used to describe disturbance of the regulation of the plasma insulin concentration. Due to this disturbance, an increase in the postprandial insulin response will occur and create a basal hyperinsulinemia. The hyperinsulinemia increases the risk of the horse developing laminitis.

Treatment of EMS in horses includes an adjusted diet and exercise recommendations as the first steps. Many studies have shown that feed rations with high content of sugar and starch affects the postprandial insulin response more than feed rations high in fat and fibre. The sugar in temperate grasses, which predominantly constitutes forage for horses in Sweden is referred to as water-soluble carbohydrates (WSC). Completely avoiding WSC in the diet is not possible as all grasses contain WSC. Today, veterinarians recommend that horses with EMS should be fed forage with a WSC content of <10% of dry matter (DM) to reduce the postprandial insulin response and accordingly reduce the risk of laminitis. However, horses with EMS may get an abnormal increase in postprandial insulin response even when they are fed forage with a WSC content of <10% of DM and are thereby still at risk of developing laminitis. In these cases, there is a need to combine the changes in diet and exercise with pharmacologic aids. Sodium-glucose co-transporter (SGLT2) inhibitors are a group of drugs prescribed for the management of type 2 diabetes mellitus in humans. A few recent studies have shown that SGLT2 inhibitors can be used to treat horses with EMS. This study (which is a part of a larger study) investigated how WSC content in forage affects the postprandial insulin response in horses during treatment with an SGLT2 inhibitor. The hypothesis was that horses fed forage with a high content of WSC would have a higher insulin response than horses fed forage with a low content of WSC after 3 weeks of treatment with an SGLT2 inhibitor.

Nine privately owned horses of varying breed, gender and age participated in the study. A meal tolerance test (MTT) was performed on each horse where their glucose and insulin response over time were measured. Thereafter, the horses were treated with the SGLT2 inhibitor kanagliflozin during 3 weeks before they were evaluated again following the same procedure. Responses before and after treatment were evaluated using a t-test. Samples of the forages fed to each horse were analysed for WSC content. The correlation between WSC or WSC minus fructans in forage and the postprandial insulin response in the horses before and after 3 weeks of treatment with kanagliflozin were evaluated with simple linear regression analysis.

The results showed that most of the horses were fed forage with a WSC content of <15% of DM. One horse was fed forage with a WSC content of 23% of DM. There were no differences in content of neither WSC or WSC minus fructans in the forages before and after treatment ($P < 0,05$). Treatment with kanagliflozin decreased the postprandial insulin response during MTT in all horses. On average, the area under the curve (AUC) for the insulin response decreased with 55% after treatment. No correlation between WSC or WSC minus fructans and the AUC for insulin response during MTT were identified. The conclusion was that content of WSC or WSC minus fructans in the forage did not affect the insulin response during a MTT after treatment with an SGLT2 inhibitor, if the WSC content of the forage was <23% of DM. This enlightened the possibilities for new methods of treatment of severe cases of horses with EMS.

Keywords: antidiabetic, equine, equine metabolic syndrome, horse, insulin dysregulation, water-soluble carbohydrates

Innehållsförteckning

Förkortningar	8
1. Inledning	9
1.1 Syfte och frågeställning.....	10
2. Litteraturoversikt.....	11
2.1 Ekvint metabolt syndrom och insulindysreglering.....	11
2.2 Insulinkänslighet och övervikt	12
2.3 Behandling av ekvint metabolt syndrom	12
2.3.1 Icke-strukturella kolhydrater, lättlösliga kolhydrater och fruktaner	13
2.3.2 Insulinrespons vid olika utfodringsstrategier.....	14
2.4 Medicinsk behandling av ekvint metabolt syndrom	15
2.4.1 SGLT2-hämmare	16
3. Material och metod.....	18
3.1 Hästar.....	18
3.2 Försöksupplägg.....	19
3.3 Hantering och analys av foderprover och blodprover	19
3.4 Statistiska analyser	21
4. Resultat	22
4.1 Hästar.....	22
4.2 Foderanalyser	22
4.3 Meal Tolerance Test, MTT	23
4.4 Korrelation mellan insulinrespons och WSC-halt.....	24
5. Diskussion	25
Referenser.....	29
Populärvetenskaplig sammanfattning	33

Förkortningar

AUC	Arean under kurvan
BCS	Body condition score
CNS	Cresty neck score
EMS	Ekvint metabolt syndrom
GGI	Graded glucose infusion
ID	Insulindysreglering
MTT	Meal tolerance test
NSC	Non-structural carbohydrates
OGT	Oralt glukostoleranstest
OST	Oralt sockertest
PPID	Pituitary Pars Intermedia Dysfunction
SGLT	Sodium-glucose co-transporter
Ts	Torrsubstans
UDS	Universitetsdjursjukhuset
UGE	Urinary glucose excretion
UVI	Urinvägsinfektion
WSC	Water-soluble carbohydrates

1. Inledning

Under 2002 infördes begreppet ekvint metabolt syndrom (EMS) (Johnson, 2002) för att beskriva de metabola problem som uppstår vid obalans mellan plasmakoncentrationerna av glukos och insulin. De olika faktorerna inom EMS, såsom generell eller regional fetma, insulindysreglering (ID) med hyperinsulinemi samt fång/ökad risk för fång (Durham *et al.*, 2019) orsakar stora problem hos drabbade hästar.

Vid behandling av hästar med EMS fokuseras det främst på en anpassad foderstat samt fysisk aktivitet. Hästägarna rekommenderas att hålla hästarna i medelgott hull samt att de motioneras på regelbunden basis (Frank, 2011; Durham *et al.*, 2019). Ett antal studier visar hur socker- och stärkelsehalten i fodret, även kallat icke-strukturella kolhydrater (non-structural carbohydrates, NSC) påverkar den postprandiella glukos- och insulinresponsen. Det har framtagits en rekommendationsgräns på <10 % WSC av torrsubstansen för att begränsa den postprandiella insulinresponsen hos hästar med ID (Frank, 2011; Frank & Tardos, 2014; Durham *et al.*, 2019). Det finns dock exempel på hästar med ID där utfodring med anpassad foderstat och regelbunden motion inte hjälper för att minska den postprandiella insulinresponsen. För dessa hästar kan medicinsk behandling i kombination med anpassad foderstat och regelbunden motion vara enda alternativet (Kellon & Gustafson, 2022).

För dessa kan medicinsk behandling av ID hos hästar med EMS därför vara av intresse. Alternativen är dock begränsade och de kliniska effekterna har visats vara varierande och påverkan på insulinkänsligheten är ofta otillräcklig för att behandla ID. På senare tid har det däremot forskats kring läkemedel inom gruppen SGLT2-hämmare (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor) vilka har visat sig ha bättre effekter vid behandling av ID hos häst (Meier *et al.*, 2018). Hur WSC-innehållet (vilket motsvarar NSC i tempererade gräs) i vallfoder påverkar den postprandiella insulinresponsen hos hästar med ID under behandling med en SGLT2-hämmare är dock inte tidigare studerat.

1.1 Syfte och frågeställning

Syftet med den här studien var att undersöka hur WSC-innehållet i vallfoder påverkar den postprandiella insulinresponsen hos hästar med EMS som behandlas farmakologiskt med en SGLT2-hämmare. Studiens frågeställning var att undersöka hur vallfodrets innehåll av WSC och dess komponenter påverkade insulinresponsen hos EMS-hästar behandlade med en SGLT2-hämmare. Hypotesen var att de hästar som utfodrats med vallfoder med högt WSC-innehåll hade högre postprandiell insulinrespons jämfört med hästar utfodrade med vallfoder med lågt WSC-innehåll efter tre veckors behandling med en SGLT2-hämmare i båda grupperna.

2. Litteraturöversikt

2.1 Ekvint metabolt syndrom och insulindysreglering

Ekvint metabolt syndrom är, som namnet antyder, ingen sjukdom utan ett sjukdomskomplex med riskfaktorer som ger insulinorsakad fång (Durham *et al.*, 2019). Tre huvudsakliga komponenter anses ingå i EMS: insulindysreglering (ID), fetma (generell eller regional) och fång eller ökad risk för fång. Den viktigaste riskfaktorn är insulindysreglering, ett begrepp som används för att beskriva störningar i regleringen av plasmakoncentration av insulin, glukos och lipider. Tillståndet kan uttrycka sig på flera olika sätt där resultatet blir en basal hyperinsulinemi. På grund av obalansen i relationen mellan plasmakoncentrationerna av insulin, glukos och lipider kan kroppens celler utveckla minskad känslighet för insulin, det vill säga insulinresistens i vävnad, vilket leder till nedsatt glukosupptag från blodet till cellerna samt ökad koncentration av glukos och lipider i blodet (Frank, 2011; Frank & Tadros, 2014. Insulinresistensen bidrar till ytterligare utsöndring av insulin för att hålla blodglukoskoncentrationen i schack och hyperinsulinemin blir kraftigare. Hyperinsulinemi är med största sannolikhet det viktigaste patofysiologiska kännetecknet för ID hos hästar och spelar därför en central roll när det gäller EMS).

Hyperinsulinemin håller i sig även vid fasta vilket beror på persisterande stimulering av pankreas β -celler hos hästar med ID (Frank & Tadros, 2014). Foderintag hos häst sker nästan kontinuerligt på daglig basis, men även vid fasta fortsätter digestionen under flera timmar i grovtarmen. Insulinkänsligheten och β -cellssvaret är beroende av varandra där en förändring av den ena speglas genom en anpassning av den andra (Lindåse *et al.*, 2018). Detta har beskrivits som en icke-linjär omvänd relation mellan β -cellssvar och insulinkänslighet.

Det finns en stark misstanke om att det kan existera specifika arvsanlag som predisponerar för EMS då vissa häst- och ponnyraser oftare uttrycker fenotypen för EMS än andra (Bamford *et al.*, 2014; Durham *et al.*, 2019). Exempel på raser som oftare uttrycker fenotypen för EMS är bland andra new forest, shetlandspunny, welsh mountain, dartmoorponny, islandshäst, morganhäst och andalusier.

2.2 Insulinkänslighet och övervikt

Både generell fetma och regionala fettansamlingar kring bland annat svansroten eller längs med mankammen är fenotypiska kännetecken som associeras med EMS (Durham *et al.*, 2019). Det är dock i dagsläget inte känt om fetma är en orsak eller en konsekvens av den metabola störning som uppstår vid EMS. I en studie (Lindåse *et al.*, 2016) undersöktes hur viktuppgång och hullökning påverkade insulinkänsligheten hos hästar. Nio icke-aktiva friska varmbloodstravare med nedsatt insulinkänslighet fick genomgå en inducerad vikt- och hullökning under 22 veckor genom att fett- och fiberrika fodermedel utfodrades i en mängd som motsvarade över 200 % av det dagliga behovet av omsättbar energi. Hästarnas insulinkänslighet minskade inte ytterligare vid den inducerade vikt- och hullökningen och trots en generell viktökning på 10 % hos hästarna förändrades inte den postprandiella insulinkoncentrationen i blodet under studieperioden.

Det motsatta har påvisats i en annan studie (Carter *et al.*, 2009) där 13 vuxna arabiska fullblods- och halvblodsvalacker genomgick en inducerad vikt- och hullökning. Under 16 veckor utfodrades hästarna med kraftfoder och hö rikt på stärkelse och fibrer i en mängd som motsvarade runt 200 % av det dagliga behovet av omsättbar energi. Hästarna gjorde en generell vikt- och hullökning på 20 %. Resultatet visade att den akuta insulinresponsen på glukos ökade efter viktuppgången samt att insulinkänsligheten minskade. En mer övergripande studie undersökte effekterna av fodertyp, kontrollerad vikt- och hullökning samt begränsad motion på insulinkänsligheten hos engelska fullblodsvalacker (Quinn *et al.*, 2008). Hästarna delades upp i två olika grupper där ena gruppen utfodrades med socker- och stärkserikt foder (HS) och den andra med fett- och fiberrikt foder (HF). Båda grupperna utfodrades med 20 megakalorier (Mcal) över det dagliga behovet av omsättbar energi varje dag för att inducera vikt- och hullökning. Studien visade att insulinkänsligheten hos HS-gruppen minskade redan efter tillvänjning av fodret (innan själva viktökningen) jämfört med HF-gruppen, där insulinkänsligheten förblev oförändrad. Efter viktuppgången var insulinkänsligheten fortfarande oförändrad i HF-gruppen, dock hade inte insulinkänsligheten minskat ytterligare i HS-gruppen jämfört med innan själva viktuppgången. Därefter begränsades hästarnas motion i två veckor vilket resulterade i att HF-gruppens insulinkänslighet minskade medan ingen skillnad noterades hos HS-gruppen.

2.3 Behandling av ekvint metabolt syndrom

Första steget vid behandling av EMS är nästan alltid striktare diet och foderrutiner samt regelbunden fysisk aktivitet, som tillsammans resulterar i vikt- och hullnedgång om det behövs (Durham *et al.*, 2019). Effekterna av fysisk aktivitet på

insulinkänslighet har studerats hos både människa och häst. En studie visar hur fysisk träning på kort sikt hade en positiv effekt på insulinkänsligheten hos överviktiga ston, trots att träningen inte orsakade någon viktnedgång (Powell *et al.*, 2002). Ytterligare två studier har visat på en ökad insulinkänslighet hos häst i samband med regelbunden fysisk aktivitet (Stewart-Hunt *et al.*, 2006; Liburt *et al.*, 2012).

Det finns dock också studier vars resultat motstrider att just fysisk aktivitet påverkar insulinkänsligheten avsevärt (Carter *et al.*, 2010). En studie undersökte hur effekten av träning, utan några restriktioner i foderintag eller foderstat, påverkade glukos- och insulin-dynamiken hos feta ID hästar som genomgick ett längre träningsprogram på sammanlagt tio veckor. Kroppsvikt och fettansamling minskade hos hästarna som hölls fysiskt aktiva jämfört med innan träning, dock noterades ingen direkt effekt på glukos- och insulindynamiken hos hästarna. Slutsatsen var att måttlig fysisk aktivitet utan förändrad foderstat inte minskade insulindysregleringen hos feta ID hästar.

Förändringar i foderstaten spelar en mycket stor roll vid behandling av EMS-hästar och är det första veterinären bör råda till. I olika studier har utfodring med socker- och stärkelsrika fodermedel (hög halt NSC) påvisats minska insulinkänsligheten hos hästen (Williams *et al.*, 2001; Vervuert *et al.*, 2009; Lindåse *et al.*, 2018) och därför rekommenderas att EMS-hästar utfodras med vallfoder med ett WSC-innehåll under 10 % av ts (Frank, 2011; Durham *et al.*, 2019). Detta innebär att vallfodret behöver analyseras med avseende på WSC-halten.

2.3.1 Icke-strukturella kolhydrater, lättlösliga kolhydrater och fruktaner

Icke-strukturella kolhydrater inkluderar sukros (disackarid bestående av en glukos- och en fruktosmolekyl), glukos (monosackarid), fruktos (monosackarid), stärkelse och fruktaner (Borgia *et al.*, 2010; Frank, 2015). Fruktaner är en grupp av frukto-oligosackarider och är en viktig förrådskolhydrat hos gräsarter som växer i tempererade klimat. Lättlösliga kolhydrater (WSC) inkluderar de ovan nämnda sockerarterna och fruktaner. Främst anses glukos ha störst påverkan på insulinresponsen hos häst (Borgia *et al.*, 2010). Disackarider bryts ned enzymatiskt till monosackarider i tunntarmen och tas, liksom de fria monosackariderna, upp där till blodet och orsakar en blodglukoshöjning. Fruktaner kan vanligtvis inte brytas ned hos däggdjur men hos häst verkar det som att en del av fruktanerna i fodret kan brytas ned till fruktos. Därför finns det en möjlighet att fruktaner inte har en betydande påverkan på den postprandiella glukos- och insulinresponsen. Å andra sidan, i en studie där ponnyer utfodrades med hö plus inulin, en typ av fruktan, (3 g/kg kroppsvikt per dag) fick dessa en ökad postprandiell insulin-respons i jämförelse med

ponnyer som enbart utfodrades med hö (Bailey *et al.*, 2007). Studien använde sig av vuxna icke överviktiga korsningsponnyer där tio av dem var predisponerade för fång och elva av dem hade ingen historik av fång. I en liknande studie (Borer *et al.*, 2012), som också använde sig av icke överviktiga vuxna korsningsponnyer (antingen predisponerade för fång eller utan historik av fång), upptäcktes dock enbart minimala skillnader i postprandiell insulinrespons vid utfodring av hö eller betesgräs med tillagt inulin. Ponnyerna utfodrades med eller utan tillsats av glukos, fruktos och inulin (1 g/kg kroppsvikt per dag i 3 dagar). De lättlösliga kolhydraterna blandades med ett kommersiellt foder bestående av hackat vallfoder och utöver det fick ponnyerna hö eller gick på bete. En ökning av postprandiell glukos- och insulinrespons sågs efter utfodring med glukos och fruktos men efter utfodring med inulin var ökningen minimal. En anledning till de motstridande resultaten kan vara att olika dos inulin användes. Fruktanernas roll i den postprandiella insulinresponsen hos häst är därför ännu oklar.

2.3.2 Insulinrespons vid olika utfodringsstrategier

I en studie utfodrades tolv fullblodsston med ett kraftfoder rikt på antingen socker och stärkelse (NSC = 65 % av ts) eller fett och fibrer (NSC = 25 % av ts) (Williams *et al.*, 2001). I övrigt ansågs fodermedlen likvärdiga i innehåll. Topparna för plasmakoncentrationen för glukos och insulin var högre när hästarna utfodrades med den NSC-rika foderstaten jämfört med den fett- och fiberrika. Resultatet indikerade att metabola fluktuationer kunde kontrolleras genom att byta ut socker och stärkelse mot fett och fiber och därmed begränsa insulinresponsen hos hästar. I en studie av nutritionella riskfaktorer för utvecklande av betesassocierad fång påvisades en koppling mellan ökat betesintag och fång (Treiber *et al.*, 2006). I studien ingick 160 ponnyer som delades upp i två grupper utifrån benägenhet att utveckla fång. Ponnyerna gick på bete och plasmakoncentrationer för glukos och insulin uppmättes i början av mars (liten betestillgång) och upprepades sedan i maj (frodigt bete) då ett antal ponnyer uppvisade kliniska symtom på fång. I en annan studie undersöktes effekten av ökat intag av stärkserikt foder (40 % av ts) på glukos- och insulinresponsen hos häst (Vervuert *et al.*, 2009). Fyra hästar ingick i studien och utfodrades en mängd kraftfoder som motsvarade 0,3, 0,6, 0,8, 1,1 eller 2 g stärkelse/kg kroppsvikt/måltid. Hästarna utfodrades även med 1 kg gräshö/100 kg kroppsvikt/dag uppdelat på tre utfodringstillfällen. Vid utfodring av den mängd kraftfoder som motsvarade <1,1 g stärkelse/kg kroppsvikt/måltid var hästarnas postprandiella glukos- och insulinrespons lägre i jämförelse med när hästarna utfodrades med den mängd kraftfoder som motsvarade 1,1–2 g stärkelse/kg kroppsvikt/måltid. Resultatet tyder på att intag av foder som motsvarar >1,1 g stärkelse/kg kroppsvikt/måltid ger en ökad postprandiell glukos- och insulinrespons jämfört med intag av foder motsvarande <1,1 g stärkelse/kg kroppsvikt/måltid.

Få studier har belyst hur vallfoder med olika NSC-halt påverkar det postprandiella glukos- och insulinsvaret hos häst. I en av dessa utfodrades varmblodiga travhästar och islandshästar med vallfoder innehållande olika WSC-halt för att undersöka hur deras postprandiella glukos- och insulinsvar påverkades (Lindåse *et al.*, 2018). Studien var en change-over studie och de foder som användes var hösilage med låg, medelhög eller hög WSC-halt. Primärt upptäcktes ett generellt högre postprandiellt insulinsvar hos hästarna efter utfodring med hösilage med hög eller medelhög WSC-halt i jämförelse med hösilage med låg WSC-halt. Studien visade att det postprandiella insulinsvaret påverkades av WSC-halten i fodret, men även av hästarnas individuella insulinkänslighet. Vid utfodring med hösilage med låg WSC-halt hade dock den individuella insulinkänsligheten hos hästarna inte speciellt stor inverkan på den postprandiella insulinresponsen.

En annan intressant vinkel som studerats är ifall antalet utfodringstillfällen per dag spelar någon roll för det postprandiella glukos- och insulinsvaret hos hästar (Pratt-Phillips *et al.*, 2014). Detta undersöktes i en studie där åtta valacker utfodrades två eller tre gånger/dag med kraftfoder med antingen hög (215 g/100 kg kroppsvikt) eller låg (90 g/100 kg kroppsvikt) NSC-halt. Resultaten visade att den basala insulinkoncentrationen tenderade att vara högre hos hästar som fodrades med hög jämfört med låg NSC-halt, och detsamma gällde hästar som utfodrades två gånger/dygn jämfört med tre. Det var dock framför allt halten NSC i fodret som inverkade mest på de basala insulinkoncentrationerna och det postprandiella insulinsvaret. Antalet utfodringstillfällen, och därmed storlek på givorna, spelade mindre roll och hade mindre påverkan på glukosmetabolismen i samma studie.

2.4 Medicinsk behandling av ekvint metabolt syndrom

De medicinska behandlingsalternativen för EMS är begränsade och inget av dem bör användas i stället för de rekommendationer som ges kring anpassad foderstat och regelbunden fysisk aktivitet (Durham *et al.*, 2019). Vid två tillfällen anses det dock motiverat med medicinsk behandling: kortsiktig behandling i väntan på att förändrad foderstat och aktivitetsrutiner ger effekt samt vid extra svåra fall där hästen inte svarar på fullt önskvärt sätt på förändrad foderstat och aktivitetsrutiner (Frank, 2011). Vissa hästar kan få ökad postprandiell insulinrespons om vallfodret enbart skiftar några procentenheter i WSC-halt av ts, trots att halten ändå ligger under den rekommenderade gränsen <10 % av ts. Sådana fall är exempel där det kan bli aktuellt med medicinsk behandling.

Metformin-hydroklorid är ett peroralt antidiabetikum som används inom humanvården för behandling av diabetes mellitus. Läkemedlet sänker hyperglykemi och ökar insulinkänsligheten i vävnaden. I en studie påvisades att behandling med

metformin ökade insulinkänsligheten hos hästar diagnosticerade med insulinresistens (IR) och fång (Durham *et al.*, 2008). Redan året efter publicerades dock en annan studie (Hustace *et al.*, 2009) som visade en låg biotillgänglighet av metformin hos häst vilket skulle kunna förklara de rapporter som inkommit om saknad klinisk effekt av läkemedlet hos häst. Metformin har ingen systemisk effekt på insulinkänsligheten utan en direkt effekt på enterocyter och sänker den enteriska glukosabsorptionen, vilket i sin tur sänker insulinresponsen på ett oralt glukosoleranstest (OGT) hos hästen (Durham *et al.*, 2019).

Ett annat antidiabetiskt läkemedel som ibland används för behandling av ID hos häst är pioglitazon. Det är också ett humanläkemedel och används främst för behandling av diabetes mellitus typ 2. Vid behandling av ID hos häst används läkemedlet dock inte rutinmässigt då tidiga studier (Suagee *et al.*, 2011; Wearn *et al.*, 2011) påvisade otillräcklig ökning av insulinkänslighet hos häst. I en annan studie (Legere *et al.*, 2019) påvisades dock att pioglitazon sänkte insulinresponsen vid oralt sockertest (OST). Femton hästar ingick i studien och delades upp i en hästgrupp, en ponnygrupp och en grupp med ID. Hästarna behandlades med pioglitazon och ett OST utfördes både före och efter behandling där hästarnas insulinrespons mättes. I ponnygruppen och ID-gruppen noterades en sänkning i insulinrespons på OST efter behandling med pioglitazon jämfört med före.

2.4.1 SGLT2-hämmare

Inom humanvården används även läkemedel som tillhör gruppen SGLT2-hämmare (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors) vid behandling av diabetes mellitus typ 2 (Chao, 2014). I proximala tubuli i njuren finns natrium-glukostransportprotein typ 1 och 2 (SGLT1 och SGLT2). SGLT2-proteinerna ser till att resorption av glukos sker från urin till blod. Vid behandling med en SGLT2-hämmare blockeras dessa proteiner och den renala tröskeln för glukosexkretion sänks och ökar på så sätt "urinary glucose excretion" (UGE). Resultatet blir att hyperglykemin sjunker. Hos människa agerar SGLT2-hämmare oberoende av insulin vilket minskar risken för hypoglykemi och lämpar sig därför som behandling oavsett patientens grad av insulinresistens eller β -cellsfunktion.

Hos häst orsakar den minskade glukoskoncentrationen i blodet, som SGLT2-hämmaren ger upphov till, en sänkning av plasmainsulinkoncentrationen som en kompensatorisk fysiologisk respons på glukossänkningen (Meier *et al.*, 2018). I den studien behandlades en grupp på 12 ponnyer med ID med SGLT2-hämmaren velagliflozin samtidigt som de utfodrades med en foderstat rik på NSC. Studien visade att läkemedlet dämpade den hyperinsulinemi som uppstod hos ponnyerna och sänkte därigenom även incidensen av fång i den behandlade gruppen. Med denna studie lades en god grund för vidare forskning kring SGLT2-hämmares

effekt vid behandling av EMS hos häst. Effektiviteten och säkerheten hos velagliflozin vid behandling av ID hos häst studerades redan året efter av samma forskargrupp (Meier *et al.*, 2019). En grupp på 24 ponnyer med ID behandlades med antingen velagliflozin eller en placebo. Studien påvisade inga ogynnsamma effekter av läkemedelsbehandlingen och den accepterades väl av hästarna. Läkemedlet reducerade det kraftiga insulinsvaret efter oralt intag av NSC hos ponnyerna. Med hjälp av regelbundna hälsoundersökningar och blodprovstagningar, som inte visade några utstickande biokemiska eller hematologiska förändringar, påvisades att läkemedlet kunde betraktas som säkert att använda. Vid behandling med SGLT2-hämmare har det funnits en oro för utveckling av hypoglykemi, men i studien av Meier *et al.* (2019) kunde inga tecken på hypoglykemi upptäckas hos ponnyerna under behandlingen.

Risken för fång hos hästar har påvisats öka vid plasmainsulinkoncentrationer $>195 \mu\text{IU/mL}$ (Meier *et al.*, 2019). Behandling av ponnyer med ID med velagliflozin har visats sänka den postprandiella insulinresponsen långt under denna koncentration. Insulinresponsen normaliserades inte, men fynden är trots det mycket viktiga för utvecklingen av behandling av hästar med EMS. Studien visade även att effekterna av velagliflozin inte var bestående efter avslutad behandling, men det gick inte heller att identifiera någon ökning av insulinsvaret efter utfodring efter avslutad behandling (ingen så kallad "rebound increase") vilket är positivt.

I en annan studie undersöktes behandling av hästar med EMS med SGLT2-hämmaren kanagliflozin (Kellon & Gustafson, 2022). En grupp på tio hästar med hyperinsulinemi som inte svarat önskvärt på varken kontrollerad utfodring och foderstat eller medicinsk behandling fick genomgå en behandling med kanagliflozin. Nio av hästarna hade även hyperglykemi eller historik av hyperglykemi. Alla hästar svarade med en betydande sänkning av plasmakoncentrationerna av insulin till normala eller näst intill normala nivåer. Fångrelaterade problem bland hästarna minskade markant och det skedde även en regression av fettdepåer. Något som är viktigt att nämna kring studien är att den var en fallbeskrivning utan kontrollgrupp eller change-over vilket bör tas i åtanke vid evaluering av resultaten.

3. Material och metod

3.1 Hästar

I studien ingick nio privatägda hästar av varierande ras och ålder (tabell 1). Dessa rekryterades genom att de undersöktes och diagnosticerades med insulindysreglering av veterinär i fält. Kriterierna för att få delta i studien var att hästarna hade en plasmainsulinkoncentration på ≥ 100 $\mu\text{IU/l}$ efter OGT. Det innebar att hästarna i studien hade måttlig till kraftig insulindysreglering. Gränsen för att klassas som insulindysreglerad var en plasmainsulinkoncentration på ≥ 65 $\mu\text{IU/l}$ efter OGT. Hästarna fick heller inte lida av akut fång eller vara diagnosticerade med PPID, samt skulle vara kliniskt friska under studieperioden. Dessa nio hästar var en del av en större studie.

Tabell 1. Grunddata för de nio hästar som ingick i studien. Kön, ras, ålder, hullpoäng (BCS) (Henneke, 1985; Henneke et al., 1983), cresty neck score (CNS) (Carter et al., 2008) samt kroppsvikt

Häst	Kön	Ras	Ålder (år)	BCS (1-9)	CNS (0-5)	Kroppsvikt (kg)
Häst F	Sto	Korsningsponny (British spotted)	4	8	4	211
Häst G	Sto	Islandshäst	11	8	4	396
Häst J	Sto	Russ	9	8	4	325
Häst K	Sto	Welsh pony	4	8	4	284
Häst P	Valack	Holländskt halvblod	19	8	4	621
Häst T	Valack	Shetlandsponny	10	6	3	150
Häst Y	Sto	Islandshäst	16	8	4	406
Häst Ö	Valack	Islandshäst	16	7	3	427
Häst aD	Sto	Islandshäst	13	7	4	373

3.2 Försöksupplägg

Försöket var godkänt av Uppsala djurförsöksetiska nämnd (diarienummer: 5.8 18-09082/2020)

När hästarna rekryterats till studien blev de kallade till hästkliniken vid Universitetsdjursjukhuset (UDS) där de fick genomgå en rad olika tester. Först fick hästarna spendera två dagar med att acklimatisera sig till miljön och rutinerna på kliniken för att minska påverkan av stress på blodglukos på provresultaten. På kvällen under den andra dagen lades en permanentkateter i ena jugularvenen. Dag tre, efter fasta under natten, fick varje häst genomgå ett OGT. Även natten mellan dag tre och fyra fastades hästarna för att dag fyra genomgå ett fodertoleranstest (MTT). En standardiserad fodergiva gavs och därefter togs blodprover för att mäta postprandiell glukos- och insulinrespons över tid. Efter avslutat test avlägsnades permanentkatetrarna och hästarna hämtades hem av sina ägare samt påbörjade behandling med en låg dos av SGLT2-hämmaren kanagliflozin (0,6 mg/kg). I övrigt hanterades hästarna enligt sina vanliga rutiner.

Efter regelbunden behandling per oralt hemma fick hästarna åter komma in till hästkliniken vid UDS dag 29 i försöket. Då upprepades samma upplägg som för dag 1–5 men hästarna behandlades även med kanagliflozin på kvällarna. Efter dessa fem dagar på kliniken var hästarna färdiga i försöket.

3.3 Hantering och analys av foderprover och blodprover

Blodproverna togs via hästarnas venkateter i jugularvenen och samlades upp i vakuumsrör innehållande litiumheparin. Detta gjordes fem minuter innan start av MTT och sedan varje halvtimme under fem timmar efter start av MTT. Blodprovsvrören centrifugerades i tio minuter i en hastighet på 2700×g och det gjordes inom fem minuter efter provtagning. Den separerade plasman samlades in, frystes ner snabbt och förvarades i -80 °C tills de analyserades för plasmaglukos och plasma-insulin. Plasmaglukoskoncentrationer mättes enzymatiskt med en automatiserad klinisk kemianalysator (YSI 2300 Stat Plus Analyzer, YSI Incorporated, Yellow Spring, Ohio). Plasmainsulinkoncentrationer mättes med en kommersiell häst-optimerad ELISA (Mercodia equine insulin ELISA, Mercodia AB, Uppsala, Sweden).

Foderprov togs från varje hästs enskilda vallfoder genom att samla en mindre mängd foder från det vallfoder hästen hade med sig in på kliniken. Detta för att provet skulle representera det vallfoder hästen utfodrades med så bra som möjligt.

Vissa hästar stod i samma stall och utfodrades då med samma vallfoder och då togs enbart ett foderprov. Foderproverna förvarades sedan i ett frysrum fram till analys påbörjades.

Proverna torkades i torkskåp i 55 °C i minst 22 timmar och fick därefter stå kvar i de öppnade torkskåpen i minst två timmar för att ekvibreras med luftfuktigheten. Vägning av proverna skedde både innan och efter torkning för att fodrets torrsubstanshalt skulle kunna beräknas. En del av proverna torkades om då de inte torkat ordentligt första gången. Efter torkning maldes alla foderprover och placerades i provburkar. Därefter analyserades de för sitt innehåll av WSC och dess komponenter glukos, fruktos, sukros och fruktaner enligt Udén (2006).

Innan analyserna av proverna påbörjades förbereddes en acetatbuffert och en TEAB buffert (tetrianolaminhydrokloridbuffert). Acetatbufferten hade en molaritet på 0,05 M och ett pH-värde på 5,0. Den preparerades genom att 6,805 g natriumacetat-trihydrat löstes upp i 1 L destillerat vatten och blandades med en syralösning gjord med 1,430 ml acetatsyra och 0,5 L destillerat vatten. Sist tillsattes 0,420 g kalciumklorid. TEAB-bufferten bestod av 240 ml destillerat vatten, 42 g trietanolaminhydroklorid samt 0,75 g magnesiumsulfatheptahydrat. Sedan blandades natriumhydroxid (5 M) i tills pH 7,6 uppnåddes.

Mellan 0,100–0,105 g malt foderprov vägdes upp i plastcentrifugrör. Motsvarande gjordes med ett standardiserat kontrollprov. Därefter tillsattes 25 ml av acetatbufferten till alla rör samt två blankrör och rören sattes i ett vattenbad på 70 °C i 15 minuter. Rören kylades ner till rumstemperatur med hjälp av kallvatten och centrifugerades sedan i 5 minuter vid 4000 rpm. Efter centrifugering togs 1000 µl extrakt från rören och fördes över till eppendorfrör. Analysen för glukos och fruktos förbereddes sedan genom att 0,450 ml av det uttagna extraktet blandades med 0,450 ml 0,074 M svavelsyra, med hjälp av en Hamiltondispenser, i ytterligare ett set av eppendorfrör. Dessa sattes sedan i ett vattenbad på 80 °C i 70 minuter. Sukros och fruktan hydrolyserades då till glukos och fruktos. Efter vattenbad kylades rören ner till rumstemperatur. Med hjälp av Hamiltondispensern fördes 0,100 ml NADP (β-nikotinamid-adenin-dinukleotidfosfat), 0,100 ml ATP (adesonin-trifosfat), 0,100 ml prov och 2,900 ml TEAB-buffert över i kyvetter. Vid analys av fritt glukos och fritt fruktos togs 0,100 ml prov från de extrakt som inte blandats med svavelsyra samt varit i vattenbad och för analys av sukros och fruktaner togs 0,100 ml prov från de extrakt som hade blandats med svavelsyra.

I sista steget användes en spektrofotometer för att läsa av absorbansen av proverna. En referenskyvett med destillerat vatten sattes i referensfacket i spektrofotometern och den nollställdes vid 340 nm. Därefter placerades provkyvetterna i spektrofotometern och absorbans 1 lästes av. Sedan tillsattes 0,020 ml hexokinas/glukos-6-

fosfatdehydrogenas (Hk/G6P-DH) i kyvetterna som sedan fick stå i 15 minuter. Absorbans 2 lästes därefter av i spektrofotometern. Sist tillsattes 0,020 ml fosfoglukosisomeras (PGI) och kyvetterna fick stå i ytterligare 20 minuter innan absorbans 3 lästes av. Innan varje avläsning av absorbans kontrollerades nollställningen på spektrofotometern.

En del av absorbansvärdena ansågs felaktigt avvikande och för fem av foderproverna upprepades analysprocessen där två extrakt av varje prov togs för säkerhetens skull. Detta gjordes för att vara säker på att de absorbansvärden som lästes av skulle vara så korrekta som möjligt. När alla absorbansvärden hade lästs av användes de, tillsammans med de malda provernas uppmätta vikt i början, för att beräkna mängden fritt glukos, fritt fruktos, sukros och fruktaner i varje foderprov. Specifika ekvationer användes för att få en slutkoncentration i procent. Dessa procentvärden användes sedan för att beräkna mängden specifik sockerart i förhållande till torrsubstansen av vallfoderprovet.

3.4 Statistiska analyser

Alla data analyserades i JMP Pro 16. Arean under kurvan (AUC) för insulinresponsen under MTT beräknades med trapetzformeln i GraphPad Prism 9.2.0.

Skillnader i vallfodrets innehåll av WSC och WSC minus fruktaner före- och efter 3 veckors behandling med kanagliflozin undersöktes med ett t-test. Data redovisas som medelvärde \pm standardavvikelse (SD).

Skillnader i AUC för insulinresponsen före- och efter 3 veckors behandling med kanagliflozin undersöktes med en ANCOVA med vallfodrets WSC-innehåll som co-faktor. På grund av icke-normalfördelade residualer logaritmerades data (naturliga logaritmen) innan analys. De logaritmerade värden transformerades sedan tillbaka till originalskalan och data redovisas som geometriska medelvärden med 95 % konfidensintervall.

Associationen mellan WSC och WSC minus fruktaner mot AUC för insulinresponsen under MTT före- och efter 3 veckors behandling med kanagliflozin studerades genom enkel regressionsanalys. På grund av icke-normalfördelade residualer logaritmerades data (naturliga logaritmen) innan analys. Data redovisas på logaritmisk skala. Statistisk signifikansnivå sattes till $P < 0,05$ för samtliga analyser.

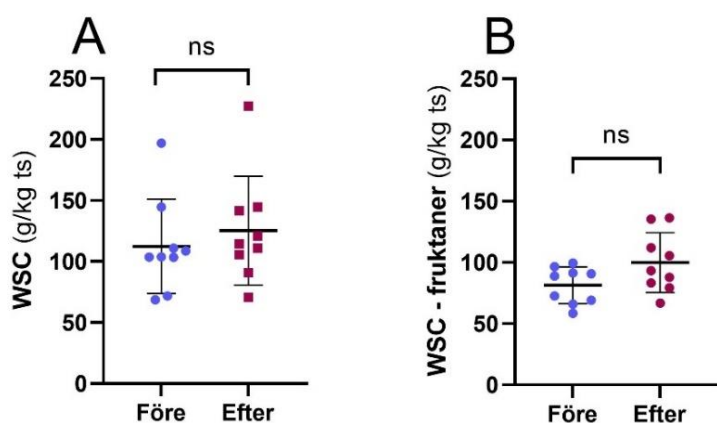
4. Resultat

4.1 Hästar

Alla nio hästar som ingick i studien uppfyllde kriterierna för att inkluderas i studien. Samtliga hästar var i överhull och alla hade en BCS över 5 (skala 1–9 där 4-6 är normalhull). Den smalaste hästen hade en BCS på 6 och två tredjedelar av hästarna hade en BCS på 8. Två tredjedelar av hästarna hade en CNS på 4 (skala 0-5 där normal är 0-2) och enbart två av hästarna fick en CNS under 3. Ingen av hästarna uppvisade några kliniska symtom på sjukdom under studien och inga avvikande biverkningar från läkemedlet noterades hos någon häst. Läkemedelsbehandlingen accepterades väl av hästarna.

4.2 Foderanalyser

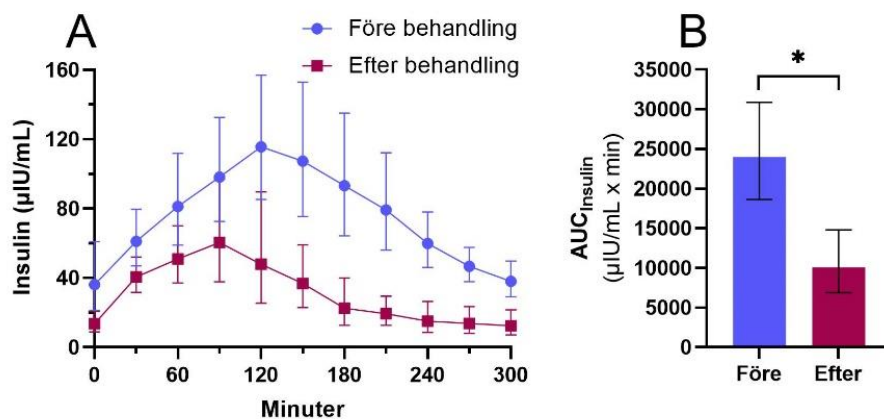
Innehållet av WSC och WSC minus fruktaner i hästarnas individuella vallfoder före och efter 3 veckors behandling med kanagliflozin redovisas i figur 1. Det var ingen skillnad i innehåll av vare sig WSC eller WSC minus fruktaner vid jämförelse före och efter behandling ($P < 0,05$). Innehållet av WSC i hästarnas individuella vallfoder varierade mellan 6,9 till 19,7 % av ts och 7,1 till 22,7 % av ts efter behandling. Motsvarande för innehållet av WSC minus fruktaner var mellan 5,8 till 9,9 % av ts före behandling samt 6,7 till 13,5 % av ts efter behandling. Samtliga hästar utom en häst hade ett vallfoder med ett WSC-innehåll < 15 % av ts (150 g per kg ts) före och efter behandling med kanagliflozin.



Figur 1. Innehåll av WSC och WSC minus fruktaner i de inkluderade hästarnas ($n=9$) vallfoder före (blå cirklar) och efter (röda fyrkanter) 3 veckors behandling med kanagliflozin. Horisontella linjer representerar medelvärde och standardavvikelse. ns = icke signifikant jämförelse. $P < 0,05$

4.3 Meal Tolerance Test, MTT

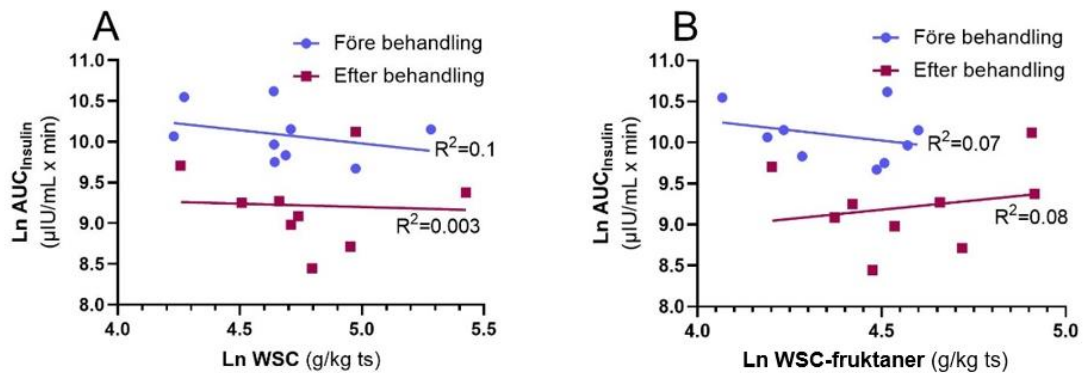
Insulinresponsen över tid samt AUC för insulinresponsen under MTT före och efter 3 veckors behandling med kanagliflozin redovisas i figur 2. Behandling med kanagliflozin sänkte den postprandiella insulinresponsen under MTT för alla individuella hästar och den genomsnittliga minskningen i AUC för insulin var 55 %.



Figur 2. Geometrisk medelvärden med 95 % konfidensintervall för insulinresponsen över tid (graf A) samt för arean under kurvan (AUC) (graf B) för insulinresponsen för nio hästar undersökta med ett fodertoleranstest (MTT) före och efter 3 veckors behandling med kanagliflozin.

4.4 Korrelation mellan insulinrespons och WSC-halt

Innehållet av WSC eller WSC minus fruktaner i vallfodret som förklaringsmodell för AUC för insulinresponsen under MTT redovisas i figur 3. Ingen korrelation ($P > 0,05$) mellan WSC eller WSC minus fruktaner och AUC för insulinresponsen under MTT kunde identifieras.



Figur 3. Enkel linjär regressionsanalys mellan Ln WSC (graf A) och Ln WSC minus fruktaner (graf B) mot Ln AUC (arean under kurvan) för insulinrespons under ett fodertoleranstest (MTT) för 9 hästar undersökta före (blå cirklar) och efter (röda fyrkanter) 3 veckors behandling med kanagliflozin. Ln = den naturliga logaritmen

5. Diskussion

Ekvint metabolt syndrom är ett komplext sjukdomssyndrom och riskfaktorerna det inkluderar kan vara relativt svårbehandlade. Flera studier kring vad som påverkar den viktigaste riskfaktorn, ID, har gjorts där bland annat viktuppgång eller hullökning och fodrets näringsinnehåll undersökts (Lindåse *et al.*, 2016; 2018; Durham *et al.*, 2019). Innehållet av WSC i vallfoder har enligt flera studier visat sig ha stor betydelse för den postprandiella insulinresponsen hos hästar (Williams *et al.*, 2001; Lindåse *et al.*, 2018). Det finns dock hästar som är svårbehandlade med enbart de rekommendationer för utfodring och motion som primärt ges av veterinärer i dag, och löper därmed ändå stor risk för insulinorsakad fång (Kellon & Gustafson, 2022). Den rekommenderade gränsen på <10 % WSC av ts i vallfodret är inte vetenskapligt bevisad på EMS-hästar med varierande grad av ID. Rekommendationen är framför allt baserad på en studie (Borgia *et al.*, 2010) utförd på hästar med polysaccharide storage myopathy (PSSM), även kallat korsförflamning. Därför är det viktigt att analysera det vallfoder som utfodras till EMS-hästar med avseende på halten av WSC och eftersträva så låg WSC-halt som möjligt. Ibland räcker det att WSC-halten i vallfodret enbart skiftar några procentenheter för att vissa hästar med ID ska få onormal ökning av den postprandiella insulinresponsen, även om WSC-halten i vallfodret motsvarar den rekommenderade halten på <10 % av ts. Medicinsk behandling av EMS-hästar med en SGLT2-hämmare har även undersökts i några studier med positiva resultat (Meier *et al.*, 2018; 2019; Kellon & Gustafson, 2022).

I studien som genomförts här sågs också att behandling med en SGLT2-hämmare reducerade den postprandiella insulinresponsen hos EMS-hästar. En viktig tilläggfaktor är att även vallfodret, som hästarna i studien utfodrads med, har analyserats för sitt WSC-innehåll i syfte att undersöka hur detta påverkade insulinresponsen då hästarna stod på behandling med en SGLT2-hämmare. Vad jag vet är detta den första studie som undersöker hur vallfodrets specifika WSC-innehåll påverkar den postprandiella insulinresponsen hos ID hästar under behandling med en SGLT2-hämmare. Alla hästar i studien utfodrades med vallfoder som hade ett lågt till medelhögt WSC-innehåll då de allra flesta vallfoders WSC-innehåll understeg 15 % av ts. En häst hade ett vallfoder med WSC-innehåll på 23 % av ts. Hypotesen för studien var att hästar som utfodrads med vallfoder med högre WSC-

innehåll skulle få en högre postprandiell insulinrespons jämfört med de hästar som utfodrades med vallfoder med lägre WSC-innehåll efter tre veckors behandling med en SGLT2-hämmare. Resultaten visade dock att det inte fanns några statistiskt säkerställda korrelationer mellan innehållet av WSC eller WSC minus fruktaner i vallfodret och den postprandiella insulinresponsen då hästarna stod på behandling med en SGLT2-hämmare.

Det finns en del orosmoment för olika biverkningar vid behandling med en SGLT2-hämmare med tanke på deras verkningsmekanism. Det har funnits oro kring ifall de hästar som behandlades skulle riskera att utveckla hypoglykemi men under de studier som genomförts med SGLT2-hämmare (Meier *et al.*, 2018; 2019; Kellon & Gustafson, 2022) har inga tecken på hypoglykemi noterats. I studien som genomförts här utvecklade ingen av hästarna hypoglykemi. Vid behandling med en SGLT2-hämmare ökar exkretionen av glukos via urinen och det uppstår glukosuri. Glukosuri ökar risken för att drabbas av urinvägsinfektion (UVI) eller infektion i genitalia (Breshears & Confer, 2017). En ökad risk att drabbas av infektion i de nedre urinvägarna och genitalia vid behandling med en SGLT2-hämmare har demonstrerats hos människa (Ferrannini *et al.*, 2010; Stenlöf *et al.*, 2012; Nicolle *et al.*, 2014; Lega *et al.*, 2019). Risken för att drabbas av infektion i genitalia visades vara högre än risken för UVI i studierna utförda på människa. Under de studier som utförts på häst har det inte upptäckts några tecken på vare sig UVI eller infektion i genitalia hos hästarna (Meier *et al.*, 2018; 2019; Kellon & Gustafson, 2022). Det har dock inte genomförts fullständiga diagnostiska undersökningar (notering av vattenintag och urineringsmängd, blodprovanalyser, urinprovanalyser med bakterieodling m.m.) i varje studie för att kontrollera om hästarna drabbades av mildare UVI, men utifrån de diagnostiska metoder som använts i de olika studierna kunde inga tecken på UVI upptäckas.

Begränsningar i studien är framför allt att studiepopulationen är liten. Fler studier med större studiepopulationer behöver genomföras för att kunna dra mer statistiskt underbyggda slutsatser kring påverkan av vallfodrets WSC-halt på den postprandiella insulinresponsen hos EMS-hästar under behandling med en SGLT2-hämmare. När studiepopulationen är liten är det svårare att utesluta inverkan av andra faktorer som kan påverka resultaten såsom exempelvis kön, ras eller individuell insulinkänslighet. Den övervägande delen av studiepopulationen var ston och rasspridningen var relativt liten där de flesta tillhörde en ras där fenotypen för EMS uttrycks oftare (Bamford *et al.*, 2014). Samtliga hästar ansågs även vara lindrigt till måttligt överviktiga. En annan viktig aspekt att ha i åtanke vid tolkning av resultaten från studien är att samtliga vallfoder har en WSC-halt runt 10 % av ts men maximalt upp till 23 % av ts. Alltså utesluter inte resultaten från studien att den postprandiella insulinresponsen hos EMS-hästar kan påverkas vid utfodring av vallfoder med högre WSC-halt trots pågående behandling med en SGLT2-

hämmare. Varje häst hade även sitt eget vallfoder och utfodrades därmed enbart med foder med en och samma WSC-halt vilket skapar större utrymme för påverkan av individuella faktorer hos hästarna (såsom insulinkänslighet, ras, m.m.). Denna studie är endast en del av en större studie där ytterligare resultat kan komma att påverka slutsatserna.

Under studiens gång uppstod ett par komplikationer vid analys av foderproverna. Vid torkning av foderproverna i torkskåpen var det ett större antal prover som inte torkade ordentligt. Därför torkades många prover om och då togs en mindre mängd av foderprovet för vidare analys. Proverna fick stå i torkskåpen på torkning i nästan 24 timmar vid andra torkningen samt fick ekvibreras med luftfuktigheten i minst fyra timmar. Trots att större delen av proverna torkades om förändrades inte vikten avsevärt och vallfodren såg ut att ha ovanligt höga torrsubstanshalter. Dock bör de korrekta torrsubstanshalterna inte avvika i särskilt stor grad från de värdena som användes i studien och de beräknade WSC-halterna samt halterna WSC minus fruktan bör heller inte skilja sig avsevärt från de sanna värdena. Komplikationen skulle därför kunna ses som försumbar i detta fall. Anledningar till komplikationer vid torkning av foderproverna kan bero på att mängden foder som togs från provet var för stor och därmed täckte upp för stor del av taran. Provet blev för tätt packat i taran och försvårade då fullständig torkning av vallfodret. Därför togs en mindre mängd prov vid omtorkningen. Tyvärr verkade det som att proverna ändå inte hade torkat fullständigt då torrsubstanshalterna fortfarande blev ovanligt höga. Det kan ha uppstått en komplikation med torkskåpet och att korrekt temperatur inte uppnåddes, men det borde ha märkts på andra provserier då torkskåpen används kontinuerligt. En annan anledning till de ovanligt höga torrsubstanshalterna kan vara att foderproverna råkat torka under sin förvaring i frysen eller vid förvaring i stallen, där vallfodret förvarades i öppna förpackningar i förhållandevis varm och torr luft. Det leder till att proverna väger mindre vid invägning innan torkning i torkskåp och viktskillnaden blir då mindre efter torkningen och värden på torrsubstanshalten blir ovanligt hög.

Vid de spektrofotometriska mätningarna uppstod också felaktigt avvikande värden som skulle ha kunnat påverka resultatet. Även här analyserades prover med avvikande värden om och, som beskrivet i metoden, analyserades två extrakt av varje prov för att säkerställa så korrekta värden som möjligt. Efter andra analysen upplevdes värdena mer korrekta. Detta bör därför inte ha påverkat resultaten i studien.

Slutsatsen som gick att dra utifrån resultaten är att WSC-halten i vallfodret inte hade lika stor betydelse för den postprandiella insulinresponsen om hästen stod på behandling med en SGLT2-hämmare. Före behandling gick det att notera en större variation i plasmainsulinkoncentrationen hos hästarna vilket gick att koppla till

vallfodrens olika WSC-innehåll, precis som resultat i tidigare studier har visat (Williams *et al.*, 2001; Pratt-Phillips *et al.*, 2014; Lindåse *et al.*, 2018). Efter behandling med en SGLT2-hämmare blev denna variation försumbar, vilket då motstred den ursprungliga hypotesen. Att hypotesen motbevisades anses inte som negativt i detta fall utan visade snarare på hur behandling av svårbehandlade EMS-hästar kan komma att underlättas. De studier som gjorts kring behandling med en SGLT2-hämmare på häst med ID har visat att den postprandiella insulinresponsen minskade markant under behandlingen, trots påfrestning genom utfodring av foder med hög WSC- eller NSC-halt (Meier *et al.*, 2018; 2019; Kellon & Gustafson, 2022). De postprandiella insulinresponserna normaliserades dock inte vid behandling med SGLT2-hämmare (Meier *et al.*, 2019), och därför är det viktigt att påpeka att behandling med sådana läkemedel inte bör ersätta de utfodringsåtgärder eller den motion som rekommenderas för EMS-hästar (Kellon & Gustafson, 2022). I den här studien påvisades att hästar med måttlig till kraftig ID sänkte sin insulin-koncentration vid behandling med SGLT2-hämmare då de utfodrades med en kontrollerad giva vallfoder med en WSC-halt runt 10 % av ts. Detta visar på en möjlighet att utforma mer gynnsamma behandlingsstrategier för hästar med EMS och framför allt de mer svårbehandlade hästarna.

Sammanfattningsvis går det att säga att studiens resultat öppnar upp för möjligheten att ytterligare underlätta behandling av ID hos EMS-hästar. De tyder på att innehållet av WSC eller WSC minus fruktaner i vallfodret har väldigt liten påverkan på den postprandiella insulinresponsen hos EMS-hästar som står på behandling med en SGLT2-hämmare. Den studie som utförts här visar på en möjlig behandlingsplan för de EMS-hästar, oftast med måttlig till kraftig ID, som inte svarar fullt på förändrad diet och ökad fysisk aktivitet. För många ägare till EMS-hästar skulle en sådan behandlingsplan antagligen underlätta mycket eftersom WSC-innehållet i vallfodret inte behöver vara så pass lågt som det skulle behöva vara utan behandling med en SGLT2-hämmare. Viktigt att ha i åtanke är dock att en så låg koncentration av WSC i vallfodret som möjligt fortfarande bör eftersträvas. Hur behandling med SGLT2-hämmare påverkar insulinresponsen vid utfodring med vallfoder med högre WSC-halter än de som ingick i studien är i dagsläget inte känt.

Referenser

- Bailey, S.R., Menzies-Gow, N.J., Harris, P.A., Habershon-Butcher, J.L., Crawford, C., Berhane, Y., Boston, R.C., Elliott, J. (2007). Effect of dietary fructans and dexamethasone administration on the insulin response of ponies predisposed to laminitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 231 (9), 1365-1373. <https://doi.org/10.2460/javma.231.9.1365>.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2013.11.001>
- Borer, K.E., Bailey, S.R., Menzies-Gow, N.J., Harris, P.A., Elliott, J. (2012). Effect of feeding glucose, fructose, and inulin on blood glucose and insulin concentrations in normal ponies and those predisposed to laminitis. *Journal of Animal Science*. 90 (9), 3003-3011. <https://doi.org/10.2527/jas.2011-4236>.
- 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 (6), 798-807. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2010.01116.x>
- Breshears, M.A., Confer, A.W. (2017). The Urinary System: Zachary, J.F. *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 6. ed. St. Louis, Missouri: Elsevier. 668-670.
- Carter, R.A., Geor, R.J., Staniar, W.B., Cubitt, T.A., Harris, P.A. (2008). Apparent adiposity assessed by standardised scoring systems and morphometric measurements in horses and ponies. *Veterinary Journal*. 179 (2), 204-210. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2008.02.029>
- Carter, R.A., McCutcheon, L.J., George, L.A., Smith, T.L., Frank, N., Geor, R.J. (2009). Effects of diet-induced weight gain on insulin sensitivity and plasma hormone and lipid concentrations in horses. *American Journal of Veterinary Research*. 70 (10), 1250-1258. <https://doi.org/10.2460/ajvr.70.10.1250>
- Carter, R.A., McCutcheon, L.J., Valle, E., Meilahn, E.N., Geor, R.J. (2010). Effects of exercise training on adiposity, insulin sensitivity, and plasma hormone and lipid concentrations in overweight or obese, insulin-resistant horses. *American Journal of Veterinary Research*. 71 (3), 314-321. <https://doi.org/10.2460/ajvr.71.3.314>

- Chao, E.C. (2014). SGLT-2 inhibitors: A new mechanism for glycemic control. *American Diabetes Association, Clinical Diabetes*. 32 (1), 4-11.
<https://doi.org/10.2337/diaclin.32.1.4>
- 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 (2), 335-349.
<https://doi.org/10.1111/jvim.15423>
- 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 (5), 493-500.
<https://doi.org/10.2746/042516408X273648>
- Ferrannini, E., Ramos, S.J., Salsali, A., Tang, W., List, J.F. (2010). Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*. 33 (10), 2217-2224. <https://doi.org/10.2337/dc10-0612>
- Frank, N. (2011). Equine metabolic syndrome. *Veterinary Clinics of North America-Equine Practice*. 27 (1), 73-92. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2010.12.004>
- Frank, N. (2015). Equine metabolic syndrome. *Robinson's Current Therapy in Equine Medicine*, 7. ed. St. Louis: Saunders, 569-573.
<https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4555-5.00135-7>
- Frank, N., Tardos, E.M. (2014). Insulin dysregulation. *Equine Veterinary Journal*. 46 (1), 103-112. <https://doi.org/10.1111/evj.12169>
- Hustace, J.L., Firshman, A.M., Mata, J.E. (2009). Pharmacokinetics and bioavailability of metformin in horses. *American Journal of Veterinary Research*. 70 (5), 665-668.
<https://doi.org/10.2460/ajvr.70.5.665>
- Henneke, D.R. (1985). A condition score system for horses. *Equine Practice*. 7 (9), 13-15.
- 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), 371-372.
<https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.1983.tb01826.x>
- Johnson, P.J. (2002). The equine metabolic syndrome peripheral Cushing's syndrome. *Veterinary Clinics of North America-Equine Practice*. 18 (2), 271-293.
[https://doi.org/10.1016/S0749-0739\(02\)00006-8](https://doi.org/10.1016/S0749-0739(02)00006-8)
- Kellon, E.M., Gustafson, K.M. (2022). Use of the SGLT2 inhibitor canagliflozin for control of refractory equine hyperinsulinemia and laminitis. *Open Veterinary Journal*. 12 (4), 511-518. <http://doi.org/10.5455/OVJ.2022.v12.i4.14>
- Lega, I.C, Bronskill, S.E., Campitelli, M.A., Guan, J., Stall, N.M., Lam, K., McCarthy, L.M., Gruneir, A., Rochon, P.A. (2019). Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of genital mycotic and urinary tract infection: A population-based study of older women and men with diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 21 (11), 2394-2424. <https://doi.org/10.1111/dom.13820>

- 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. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2019.102797>
- Liburt, N.R, Fugaro, M.N, Malinowski, K., Wunderlich, E.K., Zambito, J.L., Horohov, D.W, Betancourt, A., Boston, R.C., Geor, R.J., Onishi, J., McKeever, K.H. (2012). The effect of age and exercise training on insulin sensitivity, fat and muscle tissue cytokine profiles and body composition of old and young Standardbred mares (Abstract). *Comparative Exercise Physiology*. 8 (3-4), 173-187. <https://doi.org/10.3920/CEP12017>
- Lindåse, S., Müller, C., Nostell, K., Brøjer, 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. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2018.03.006>
- Lindåse, S., Nostell, K., Müller, C., Jensen-Waern, M., Brøjer, J. (2015). Effects of diet-induced weight gain and turnout to pasture on insulin sensitivity in moderately insulin-resistant horses. *American Journal of Veterinary Research*. 77 (3), 300-309. <https://doi.org/10.2460/ajvr.77.3.300>
- 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 (65). <https://doi.org/10.1186/s12917-019-1811-2>
- Meier, A., Reiche, D., de Laat, M., Pollitt, C., Walsh, D., Sillence, M. (2018). The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor velagliflozin reduces hyperinsulinemia and prevents laminitis in insulin dysregulated ponies. *Plos One*. 13 (9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203655>
- Nicolle, L.E., Capuano, G., Fung, A., Usiskin, K. (2014). Urinary tract infection in randomized phase iii studies of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Postgraduate Medicine*. 126 (1), 7-17. <https://doi.org/10.3810/pgm.2014.01.2720>
- Powell, D.M., Reedy, S.E., Sessions, D.R., Fitzgerald, B.P. (2002). Effect of short-term exercise training on insulin sensitivity in obese and lean mares (Abstract). *Equine Veterinary Journal*. 34, 81-84.
- Pratt-Phillips S., Kutzner-Mulligan J., Marvin R., Brown H., Sykes C., Federico J (2014). The effect of feeding two or three meals per day of either low or high nonstructural carbohydrate concentrates on postprandial glucose and insulin concentrations in horses. *Journal of Equine Veterinary Science*. 34 (11-12), 1251-1256. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2014.08.004>.
- Quinn, R.W., Burk, A.O., Hartsock, T.G., Petersen, E.D., Whitley, N.C., Treiber, K.H., Boston, R.C. (2008). Insulin sensitivity in thoroughbred geldings: Effect of weight gain, diet and exercise on insulin sensitivity in thoroughbred geldings. *Journal of Equine Veterinary Science*. 28 (12), 728-738. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2008.10.020>

- Stenlöf, K., Cefalu, W.T., Kim, K.-A., Alba, M., Usiskin, K., Tong, C., Canovatchel, W., Meininger, G. (2012). Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 15 (4), 372-382. <https://doi.org/10.1111/dom.12054>
- Stewart-Hunt, L., Geor, R.J., McCutcheon, L.J. (2006). Effects of short-term training on insulin sensitivity and skeletal muscle glucose metabolism in standardbred horses (Abstract). *Equine Veterinary Journal, Supplement*. 36, 226-32.
- 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 (2), 356–364. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0681.x>
- Thorsteinsson, B., Harrison, P.A., Chatterton, N.J. (2002). Fructan and total carbohydrate accumulation in leaves of two cultivars of timothy (*Phleum pratense* Vega and Climax) as affected by temperature. *Journal of Plant Physiology*. 159 (9), 999-1003. <https://doi.org/10.1078/0176-1617-00657>
- 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 (1), 79-84. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.01.015>
- Treiber, K.H., Kronfeld, D.S., Hess, T.M., Byrd, B.M., Splan, R.K., Burton Staniar, W.B. (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 (10), 1538-1545. <https://doi.org/10.2460/javma.228.10.1538>
- Udén, P. (2006). In vitro studies on microbial efficiency from two cuts of ryegrass (*Lolium perenne*, cv. Aberdart) with different proportions of sugars and protein. *Animal Feed Science and Technology*. 126 (1-2), 145-156. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2005.06.008>
- Vervuert, I., Voigt, K., Hollands, T., Cuddeford, D., Coenen, M. (2009). Effects of feeding increasing quantities of starch on glycaemic and insulinaemic responses in healthy horses. *The Veterinary Journal*. 182 (1), 67-72. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2008.04.011>
- 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 (3), 252-258. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2010.01217.x>
- Williams, C.A., Kronfeld, D.S., Staniar, W.B., Harris, P.A. (2001). Plasma glucose and insulin responses of Thoroughbred mares fed a meal high in starch and sugar or fat and fibre. *Journal of Animal Science*. 79 (8), 2196-2201. <https://doi.org/10.2527/2001.7982196x>

Populärvetenskaplig sammanfattning

Hästar kan drabbas av något som kallas ekvint metabolt syndrom (EMS), vilket kan liknas med människans diabetes typ 2. Ekvint metabolt syndrom är inte en sjukdom utan ett sjukdomskomplex bestående av flera riskfaktorer. Den viktigaste riskfaktorn är en störning i regleringen av nivåerna av glukos och insulin i blodet, framför allt i samband med utfodring. När en häst med EMS utfodras, och därmed får en ökad koncentration av glukos i blodet, kommer hästens bukspottskörtel att utsöndra onormalt mycket insulin i blodet på grund av regleringsstörningen. Det uppstår alltså för höga nivåer av insulin i blodet vilket benämns hyperinsulinemi. Hyperinsulinemin har en negativ påverkan på hästen och det kan bland annat öka risken för den smärtsamma hovsjukdomen fång. Fång innebär en inflammation i hovens lamellager vilket är den vävnad som fäster själva hovkapseln till hovbenet. Sjukdomen kan orsaka svår smärta i hoven och hälta.

Behandling av hästar med EMS utgörs framför allt av utfodringsåtgärder och ökad fysisk aktivitet. Flera vetenskapliga studier har visat att innehållet av socker och stärkelse i hästens foder påverkar hästars insulinsvar mycket mer än vallfoder som innehåller mer fett och fibrer. Alla vallfoder innehåller mer eller mindre socker och eftersom alla hästar behöver utfodras med någon typ av vallfoder behövs en ökad kunskap kring hur sockerinnehållet i vallfoder inverkar på hästarnas insulinrespons. I dagsläget rekommenderas att hästar med EMS utfodras med en foderstat vars innehåll av socker och stärkelse är <10 % av fodrets torrs substans, och tanken är att det ska minska risken för att hästarna drabbas av fång. Tyvärr finns det fortfarande många hästar som fortfarande får onormalt höga koncentrationer av insulin i blodet efter utfodring, trots att socker- och stärkelseinnehållet i fodret är <10 %, och de löper därmed fortfarande stor risk för att drabbas av fång. I dessa fall kombineras den strikta dieten med medicinsk behandling. En läkemedelsgrupp som används vid behandling av diabetes på människa är så kallade SGLT2-hämmare. De ökar utsöndringen av glukos via urinen vilket hos häst leder till minskade insulinnivåer i blodet. Ett fåtal studier har visat att SGLT2-hämmare kan användas vid behandling av hästar med EMS. I denna studie undersöktes hur sockerinnehållet i vallfoder påverkade insulinnivåerna efter utfodring hos EMS-hästar som stod på behandling med en SGLT2-hämmare. Hypotesen var att hästar utfodrade med vallfoder med högt sockerinnehåll fick ha högre insulinnivåer efter utfodring i jämförelse med

hästar som utfodrats med vallfoder med lågt sockerinnehåll efter tre veckors behandling med en SGLT2-hämmare.

Nio privatägda hästar av varierande ras, ålder och kön ingick i studien. Hästarna utfodrades med det vallfoder de utfodrades med i sin hemmamiljö, och insulin-nivåerna i blodet mättes hos hästarna efter utfodring. Prover från hästarnas vallfoder analyserades för att ta reda på sockerinnehållet. Därefter genomfördes statistiska analyser för att undersöka kopplingen mellan vallfodrets sockerinnehåll och hästarnas insulinsvar både före och efter medicinsk behandling. Resultatet visade att det inte fanns någon koppling mellan sockerinnehållet i vallfodret och hästarnas insulinsvar under behandling med en SGLT2-hämmare. Det innebar att sockerinnehållet i vallfodret inte hade någon betydande inverkan på hästens insulinsvar när den stod på behandling med en SGLT2-hämmare. Studien visade på hur hästar med EMS kan behandlas på ett mer effektivt sätt än med de behandlingsrekommendationer som används i dagsläget.

Publicering och arkivering

Godkända självständiga arbeten (examensarbeten) vid SLU publiceras elektroniskt. **Som student äger du upphovsrätten** till ditt arbete och behöver godkänna publiceringen. Om du kryssar i **JA**, så kommer fulltexten (pdf-filen) och metadata bli synliga och sökbara på internet. Om du kryssar i **NEJ**, kommer endast metadata och sammanfattning bli synliga och sökbara. Även om du inte publicerar fulltexten kommer den arkiveras digitalt. Om fler än en person har skrivit arbetet gäller krysset för samtliga författare. Läs om SLU:s publiceringsavtal här:

- <https://www.slu.se/site/bibliotek/publicera-och-analysera/registrera-och-publicera/avtal-for-publicering/>.

JA, jag ger härmed min tillåtelse till att föreliggande arbete publiceras enligt SLU:s avtal om överlåtelse av rätt att publicera verk.

NEJ, jag ger inte min tillåtelse att publicera fulltexten av föreliggande arbete. Arbetet laddas dock upp för arkivering och metadata och sammanfattning blir synliga och sökbara.